

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IKERVIS 1 mg/mL, collyre en émulsion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL d'émulsion contient 1 mg de ciclosporine (ciclosporin).

Excipient à effet notoire :

Un mL d'émulsion contient 0,05 mg de chlorure de cétalkonium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en émulsion.

Émulsion blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IKERVIS doit être instauré par un ophtalmologiste.

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), une fois par jour au coucher. La réponse au traitement doit être réévaluée au moins tous les 6 mois.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement le jour suivant. Les patients doivent être informés de ne pas instiller plus d'une goutte par œil atteint.

Populations particulières

Personnes âgées

L'administration chez les personnes âgées a été étudiée dans le cadre d'études cliniques. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Les effets de la ciclosporine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la ciclosporine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement de la kératite sévère chez des patients présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Précautions à prendre avant l'administration du médicament

Indiquer aux patients de se laver les mains avant d'utiliser le collyre.

Agiter doucement le récipient unidose avant emploi.

Réservé à un usage unique. Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux. Toute émulsion non utilisée doit être immédiatement jetée.

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

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque administration. IKERVIS doit être instillé en dernier (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tumeurs oculaires ou périoculaires malignes ou lésions précancéreuses.

Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Lentilles de contact

Les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés. Une surveillance étroite des patients atteints de kératite sévère est recommandée. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre au coucher et peuvent être remises au lever.

Traitement concomitant

L'utilisation de la ciclosporine est limitée dans le traitement des patients atteints de glaucome. Une surveillance clinique régulière est recommandée chez ces patients traités de manière concomitante avec IKERVIS, en particulier avec des bêtabloquants qui sont connus pour entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale.

Effets sur le système immunitaire

Les médicaments ophtalmiques qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections locales et les tumeurs malignes. Des examens réguliers (p. ex., tous les 6 mois minimum) de l'œil ou des yeux sont donc recommandés en cas d'utilisation d'IKERVIS sur plusieurs années.

Teneur en chlorure de cétalkonium

IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et peuvent être remises au lever. Le chlorure de cétalkonium peut provoquer une irritation oculaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas d'utilisation prolongée.

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

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

Association avec d'autres médicaments qui affectent le système immunitaire

L'administration concomitante d'IKERVIS avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de la ciclosporine sur le système immunitaire (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

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

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'IKERVIS chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique de ciclosporine à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui a peu de signification clinique pour l'utilisation d'IKERVIS.

IKERVIS n'est pas recommandé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu ne justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Après administration orale, la ciclosporine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de la ciclosporine chez les nouveaux-nés/nourrissons. Cependant, aux doses thérapeutiques de ciclosporine contenues dans le collyre, il est peu probable que des quantités suffisantes passent dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec IKERVIS en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets d'IKERVIS sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été rapportée chez les animaux recevant de la ciclosporine par voie intraveineuse (voir rubrique 5.3).

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

IKERVIS a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur oculaire (19,0 %), l'irritation oculaire (17,5 %), l'hyperémie oculaire (5,5 %), l'augmentation du larmoiement (4,9 %) et l'érythème palpébral (1,7 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation. Ces effets indésirables concordent avec ceux signalés après la mise sur le marché.

Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques ou après la mise sur le marché. Ils ont été classés par systèmes d'organes et selon leur fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence selon MedDRA	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Kératite bactérienne Zona ophtalmique.
Affections oculaires	Très fréquent	Douleur oculaire Irritation oculaire
	Fréquent	Érythème palpébral Augmentation du larmoiement Hyperémie oculaire Vision trouble Œdème palpébral Hyperémie conjonctivale Prurit de l'œil
	Peu fréquent	Œdème conjonctival Trouble lacrymal Sécrétion oculaire anormale Irritation conjonctivale Conjonctivite Sensation de corps étranger dans l'œil Dépôt oculaire Kératite Blépharite Chalazion Infiltrats cornéens Cicatrice cornéenne Prurit palpébral Iridocyclite Gêne oculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Réaction au site d'instillation
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée

Description d'effets indésirables sélectionnés

Douleur oculaire

Un effet indésirable local lié à l'instillation d'IKERVIS fréquemment rapporté dans les essais cliniques. Il est probable qu'il soit imputable à la ciclosporine.

Infections généralisées et locales

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections généralisées et locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées (voir rubrique 4.3). Des cas d'infections liées à l'utilisation d'IKERVIS ont été rapportés de manière peu fréquente.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La ciclosporine (également appelée ciclosporine A) est un polypeptide cyclique immunomodulateur possédant des propriétés immunosuppressives. Il a été montré que la ciclosporine prolonge la survie des greffes allogéniques chez l'animal et améliore significativement la survie du greffon pour toutes les transplantations d'organes solides chez l'humain.

La ciclosporine a également montré un effet anti-inflammatoire. Les études chez l'animal suggèrent que la ciclosporine inhibe le développement des réactions à médiation cellulaire. Il a également été montré que la ciclosporine inhibe la production et/ou la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 2 (IL-2) ou le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF). Il est également connu que la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires. La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Toutes les données disponibles suggèrent que la ciclosporine agit de manière spécifique et réversible sur les lymphocytes. Elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'exerce aucun effet sur la fonction des cellules phagocytaires.

Chez les patients atteints de sécheresse oculaire, une maladie dont le mécanisme serait immuno-inflammatoire, la ciclosporine, après administration oculaire, est passivement absorbée par les infiltrats lymphocytaires T dans la cornée et la conjonctive et inactive la phosphatase calcineurine. L'inactivation de la calcineurine induite par la ciclosporine inhibe la déphosphorylation du facteur de transcription NF-AT et empêche la translocation du NF-AT dans le noyau, ce qui bloque la libération des cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-2.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'IKERVIS ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double insu, contrôlées contre le véhicule menées chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire (kératoconjonctivite sèche) répondant aux critères de l'International Dry Eye Workshop (DEWS).

Dans l'essai clinique pivot contrôlé contre le véhicule, en double insu, de 12 mois (étude SANSIKA), 246 patients atteints de sécheresse oculaire avec kératite **sevère** (définie par un score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CCF) de 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford) ont reçu de façon randomisée une goutte d'IKERVIS ou de véhicule, une fois par jour au coucher pendant 6 mois. Les patients randomisés dans le groupe véhicule ont reçu IKERVIS après le 6^{ème} mois. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu au mois 6 une amélioration de la kératite d'au moins deux grades (CCF) et une amélioration des symptômes d'au moins 30 %, déterminée par le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index). Le pourcentage de répondeurs dans le groupe

IKERVIS a été de 28,6 %, par rapport à 23,1 % dans le groupe véhicule. La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,326$).

La sévérité de la kératite, évaluée par la CCF, a été améliorée de manière significative par IKERVIS, entre le début de l'étude et le mois 6, comparé au véhicule (la variation moyenne par rapport au début de l'étude a été de -1,764 avec IKERVIS contre -1,418 avec le véhicule, $p = 0,037$). Le pourcentage de patients traités par IKERVIS-ayant obtenu au mois 6 une amélioration de trois grades sur le score CCF (de 4 à 1) a été de 28,8 %, par rapport à 9,6 % des sujets traités par le véhicule ; il s'agissait cependant d'une analyse post-hoc, ce qui limite la robustesse de ce résultat. L'effet bénéfique sur la kératite a été maintenu durant la phase ouverte de l'étude, du mois 6 jusqu'au mois 12.

La variation moyenne par rapport au début de l'étude du score OSDI évalué sur 100 points a été de -13,6 avec IKERVIS et de -14,1 avec le véhicule au mois 6 ($p = 0,858$). De plus, aucune amélioration en faveur d'IKERVIS par rapport au véhicule n'a été observée au mois 6 en ce qui concerne les autres critères d'évaluation secondaires, y compris le score de gêne oculaire, le test de Schirmer, l'utilisation concomitante de larmes artificielles, l'évaluation globale de l'efficacité par l'investigateur, le temps de rupture du film lacrymal, la coloration au vert de lissamine, le score de qualité de vie et l'osmolarité lacrymale.

Une diminution de l'inflammation de la surface oculaire, évaluée par l'expression de l'antigène leucocytaire humain DR (HLA-DR) (critère d'évaluation exploratoire), a été observée au mois 6 en faveur d'IKERVIS ($p = 0,021$).

De même, dans l'essai clinique support contrôlé contre le véhicule, en double insu, de 6 mois (étude SICCANOVE), 492 patients atteints de sécheresse oculaire avec une kératite **modérée à sévère**, (définie par un score CCF de 2 à 4) ont reçu de façon randomisée de l'IKERVIS ou du véhicule, une fois par jour au coucher pendant 6 mois. Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation du score CCF et la variation du score global de gêne oculaire non liée à l'instillation du médicament à l'étude, mesurés au mois 6. Il a été observé entre les groupes de traitement, une différence faible mais statistiquement significative, de l'amélioration de la CCF en faveur d'IKERVIS au mois 6 (variation moyenne par rapport au début de l'étude de la CCF de -1,05 avec IKERVIS et de -0,82 avec le véhicule, $p = 0,009$).

La variation moyenne du score de gêne oculaire par rapport au début de l'étude (évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique) a été de -12,82 avec IKERVIS et de -11,21 avec le véhicule ($p = 0,808$).

Dans les deux études, aucune amélioration significative des symptômes n'a été observée avec IKERVIS par rapport au véhicule après 6 mois de traitement, que ce soit sur l'échelle visuelle analogique ou le questionnaire OSDI.

Dans les deux études, un tiers des patients en moyenne étaient atteints d'un syndrome de Sjögren; comme pour la population globale, une amélioration statistiquement significative de la CCF en faveur d'IKERVIS a été observée dans ce sous-groupe de patients.

À la fin de l'étude SANSIKA (étude de 12 mois), il a été proposé aux patients de participer à l'étude Post SANSIKA. Il s'agissait d'une étude d'extension de l'étude SANSIKA, réalisée en ouvert, non randomisée, comprenant un seul bras, et d'une durée de 24 mois. Dans l'étude Post SANSIKA, les patients ont reçu un traitement par IKERVIS ou aucun traitement en fonction du score CCF (les patients recevaient IKERVIS en cas d'aggravation de la kératite).

Cette étude a été conçue pour évaluer l'efficacité à long terme et le taux de rechute chez les patients qui avaient précédemment reçu IKERVIS.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la durée de l'amélioration après l'arrêt du traitement par IKERVIS suite à l'amélioration d'au moins 2 grades sur l'échelle modifiée d'Oxford par rapport à la situation initiale du patient dans l'étude SANSIKA.

67 patients ont été recrutés (37,9 % des 177 patients ayant terminé l'étude SANSIKA). Au terme de cette période de suivi de 24 mois, 61,3 % des 62 patients qui constituent la population retenue pour évaluer le critère principal de jugement d'efficacité, n'ont pas eu de rechute de la kératite, selon le score CCF. Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de kératite sévère était de 35 % et de 48 % chez les patients traités respectivement pendant 12 et 6 mois par IKERVIS dans l'étude SANSIKA.

Sur la base du premier quartile (la médiane ne pouvant être estimée en raison du faible nombre de rechutes), le délai jusqu'à la rechute (retour à une CCF de grade 4) était ≤ 224 jours et ≤ 175 jours chez les patients précédemment traités par IKERVIS, respectivement pendant 12 et 6 mois. Les patients sont restés plus longtemps avec une CCF de grade 2 (médiane : 12,7 semaines/an) et de grade 1 (médiane : 6,6 semaines/an) qu'avec une CCF de grade 3 (médiane : 2,4 semaines/an) et de grades 4 et 5 (durée médiane : 0 semaine/an).

L'évaluation des symptômes de la sécheresse oculaire au moyen d'une EVA a montré une exacerbation de la gêne du patient entre le moment où le traitement a été arrêté pour la première fois et le moment où il a repris, exception faite de la douleur, qui est restée relativement faible et stable. Le score EVA global médian a augmenté entre le moment où le traitement a été arrêté pour la première fois (23,3 %) et le moment où il a repris (45,1 %).

Aucun changement significatif n'a été observé pour les autres critères d'évaluation secondaires (TBUT, coloration au vert de lissamine et test de Schirmer, questionnaires NEI-VFQ et EQ-5D) au cours de cette étude d'extension.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IKERVIS dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de sécheresse oculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Les concentrations sanguines d'IKERVIS ont été mesurées à l'aide d'une analyse spécifique de chromatographie liquide à haute pression couplée à une spectrométrie de masse. Chez 374 patients issus des deux études d'efficacité, les concentrations plasmatiques de ciclosporine ont été mesurées avant l'administration et après 6 mois de traitement (étude SICCANOVE et étude SANSIKA) et 12 mois de traitement (étude SANSIKA). Après 6 mois d'instillation oculaire d'IKERVIS une fois par jour, 327 patients ont présenté des valeurs en dessous de la limite inférieure de détection (0,050 ng/mL) et 35 patients en dessous de la limite inférieure de quantification (0,100 ng/mL). Des valeurs mesurables n'excédant pas 0,206 ng/mL et considérées comme négligeables, ont été mesurées chez huit patients. Trois patients ont présenté des valeurs au-delà de la limite supérieure de quantification (5 ng/mL), cependant ces patients prenaient déjà de la ciclosporine à dose stable par voie orale, ce qui était permis par les protocoles de ces études. Après 12 mois de traitement, 56 patients ont présenté des valeurs en dessous de la limite inférieure de détection et 19 patients en dessous de la limite inférieure de quantification. Sept patients ont présenté des valeurs mesurables (de 0,105 à 1,27 ng/mL), toutes considérées comme négligeables. Deux patients ont présenté des valeurs au-delà de la limite supérieure de quantification, cependant ces patients prenaient déjà de la ciclosporine à dose stable par voie orale depuis leur inclusion dans l'étude.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne
Chlorure de cétalkonium
Glycérol
Tyloxapol
Poloxamère 188
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture du sachet en aluminium, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière et afin d'éviter toute évaporation.

Jeter tout récipient unidose ouvert ainsi que l'émulsion restante immédiatement après utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

IKERVIS est fourni en unidose de 0,3 mL, le récipient en polyéthylène basse densité (PEBD) est conditionné dans un sachet en aluminium scellé.

Un sachet contient cinq récipients unidoses.

Présentation : 30 et 90 récipients unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/990/001

EU/1/15/990/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 mars 2015
Date du dernier renouvellement : 09 mars 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml d'émulsion contient 1 mg de ciclosporine (ciclosporin).

Excipient à effet notoire :

Un ml d'émulsion contient 0,05 mg de chlorure de cétalkonium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en émulsion.

Émulsion blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IKERVIS doit être instauré par un ophtalmologiste.

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), une fois par jour au coucher. La réponse au traitement doit être réévaluée au moins tous les 6 mois.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement le jour suivant. Les patients doivent être informés de ne pas instiller plus d'une goutte par œil atteint.

Populations particulières

Personnes âgées

L'administration chez les personnes âgées a été étudiée dans le cadre d'études cliniques. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les effets de la ciclosporine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la ciclosporine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement de la kératite sévère chez des patients présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Précautions à prendre avant l'administration du médicament

Indiquer aux patients de se laver les mains avant d'utiliser le collyre.

Agiter doucement le flacon avant emploi.

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

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage topique, un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque administration. IKERVIS doit être instillé en dernier (voir rubrique 4.4).

Il convient d'informer les patients de la manipulation appropriée du flacon multidose. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tumeurs oculaires ou périoculaires malignes ou lésions précancéreuses.

Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Lentilles de contact

Les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés. Une surveillance étroite des patients atteints de kératite sévère est recommandée. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre au coucher et peuvent être remises au lever.

Traitement concomitant

L'utilisation de la ciclosporine est limitée dans le traitement des patients atteints de glaucome. Une surveillance clinique régulière est recommandée chez ces patients traités de manière concomitante avec IKERVIS, en particulier avec des bêtabloquants qui sont connus pour entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale.

Effets sur le système immunitaire

Les médicaments ophtalmiques qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections locales et les tumeurs malignes. Des examens réguliers (p. ex., tous les 6 mois minimum) de l'œil ou des yeux sont donc recommandés en cas d'utilisation d'IKERVIS sur plusieurs années.

Teneur en chlorure de cétalkonium

IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et peuvent être remises au lever. Le chlorure de cétalkonium peut provoquer une irritation oculaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas d'utilisation prolongée.

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

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

Association avec d'autres médicaments qui affectent le système immunitaire

L'administration concomitante d'IKERVIS avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de la ciclosporine sur le système immunitaire (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

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

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'IKERVIS chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique de ciclosporine à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui a peu de signification clinique pour l'utilisation d'IKERVIS.

IKERVIS n'est pas recommandé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu ne justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Après administration orale, la ciclosporine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de la ciclosporine chez les nouveau-nés/nourrissons. Cependant, aux doses thérapeutiques de ciclosporine contenues dans le collyre, il est peu probable que des quantités suffisantes passent dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec IKERVIS en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets d'IKERVIS sur la fertilité humaine.

Aucune altération de la fertilité n'a été rapportée chez les animaux recevant de la ciclosporine par voie intraveineuse (voir rubrique 5.3).

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

IKERVIS a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur oculaire (19,0 %), l'irritation oculaire (17,5 %), l'hyperhémie oculaire (5,5 %), l'augmentation de la sécrétion lacrymale (4,9 %) et l'érythème de la paupière (1,7 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation. Ces effets indésirables concordent avec ceux signalés après la mise sur le marché.

Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques ou après la mise sur le marché. Ils ont été classés par systèmes d'organes et selon leur fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquenceselon MedDRA	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Kératite bactérienne Zona ophtalmique
Affections oculaires	Très fréquent	Douleur oculaire Irritation oculaire
	Fréquent	Érythème palpébral Augmentation de la sécrétion lacrymale Hyperhémie oculaire Vision trouble Œdème palpébral Hyperémie conjonctivale Prurit de l'œil
	Peu fréquent	Œdème conjonctival Trouble lacrymal Sécrétions oculaires anormales Irritation conjonctivale Conjonctivite Sensation de corps étranger dans l'œil Dépôt oculaire Kératite Blépharite Chalazion Infiltrats cornéens Cicatrice de la cornée Prurit des paupières Iridocyclite Gêne oculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Réaction au site d'instillation
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée

Description d'effets indésirables sélectionnés

Douleur oculaire

Un effet indésirable local lié à l'instillation d'IKERVIS fréquemment rapporté dans les essais cliniques. Il est probable qu'il soit imputable à la ciclosporine.

Infections généralisées et locales

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections généralisées et locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées (voir rubrique 4.3). Des cas d'infections liées à l'utilisation d'IKERVIS ont été rapportés de manière peu fréquente.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres médicaments ophtalmologiques, Code ATC : S01XA18.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La ciclosporine (également appelée ciclosporine A) est un polypeptide cyclique immunomodulateur possédant des propriétés immunosuppressives. Il a été montré que la ciclosporine prolonge la survie des greffes allogéniques chez l'animal et améliore significativement la survie du greffon pour toutes les transplantations d'organes solides chez l'humain.

La ciclosporine a également montré un effet anti-inflammatoire. Les études chez l'animal suggèrent que la ciclosporine inhibe le développement des réactions à médiation cellulaire. Il a également été montré que la ciclosporine inhibe la production et/ou la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 2 (IL-2) ou le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF). Il est également connu que la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires. La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Toutes les données disponibles suggèrent que la ciclosporine agit de manière spécifique et réversible sur les lymphocytes. Elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'exerce aucun effet sur la fonction des cellules phagocytaires.

Chez les patients atteints de sécheresse oculaire, une maladie dont le mécanisme serait immuno-inflammatoire, la ciclosporine, après administration oculaire, est passivement absorbée par les infiltrats lymphocytaires T dans la cornée et la conjonctive et inactive la phosphatase calcineurine. L'inactivation de la calcineurine induite par la ciclosporine inhibe la déphosphorylation du facteur de transcription NF-AT et empêche la translocation du NF-AT dans le noyau, ce qui bloque la libération des cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-2.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'IKERVIS ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double insu, contrôlées contre le véhicule menées chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire (kératoconjonctivite sèche) répondant aux critères de l'International Dry Eye Workshop (DEWS).

Dans l'essai clinique pivot contrôlé contre le véhicule, en double insu, de 12 mois (étude SANSIKA), 246 patients atteints de sécheresse oculaire avec kératite **sévère** (définie par un score de coloration cornéenne à la fluorescéine [CCF] de 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford) ont reçu de façon randomisée une goutte d'IKERVIS ou de véhicule, une fois par jour au coucher pendant 6 mois. Les patients randomisés dans le groupe véhicule ont reçu IKERVIS après le 6^e mois. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu au mois 6 une amélioration de la kératite d'au moins deux grades (CCF) **et** une amélioration des symptômes d'au moins 30 %, déterminée par le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index). Le pourcentage de répondants dans le groupe

IKERVIS a été de 28,6 %, par rapport à 23,1 % dans le groupe véhicule. La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,326$).

La sévérité de la kératite, évaluée par la CCF, a été améliorée de manière significative par IKERVIS, entre le début de l'étude et le mois 6, comparé au véhicule (la variation moyenne par rapport au début de l'étude a été de -1,764 avec IKERVIS contre -1,418 avec le véhicule, $p = 0,037$). Le pourcentage de patients traités par IKERVIS-ayant obtenu au mois 6 une amélioration de trois grades sur le score CCF (de 4 à 1) a été de 28,8 %, par rapport à 9,6 % des sujets traités par le véhicule ; il s'agissait cependant d'une analyse *post hoc*, ce qui limite la robustesse de ce résultat. L'effet bénéfique sur la kératite a été maintenu durant la phase ouverte de l'étude, du mois 6 jusqu'au mois 12.

La variation moyenne par rapport au début de l'étude du score OSDI évalué sur 100 points a été de -13,6 avec IKERVIS et de -14,1 avec le véhicule au mois 6 ($p = 0,858$). De plus, aucune amélioration en faveur d'IKERVIS par rapport au véhicule n'a été observée au mois 6 en ce qui concerne les autres critères d'évaluation secondaires, y compris le score de gêne oculaire, le test de Schirmer, l'utilisation concomitante de larmes artificielles, l'évaluation globale de l'efficacité par l'investigateur, le temps de rupture du film lacrymal, la coloration au vert de lissamine, le score de qualité de vie et l'osmolarité lacrymale.

Une diminution de l'inflammation de la surface oculaire, évaluée par l'expression de l'antigène leucocytaire humain DR (HLA-DR) (critère d'évaluation exploratoire), a été observée au mois 6 en faveur d'IKERVIS ($p = 0,021$).

De même, dans l'essai clinique support contrôlé contre le véhicule, en double insu, de 6 mois (étude SICCANOVE), 492 patients atteints de sécheresse oculaire avec une kératite **modérée à sévère**, (définie par un score CCF de 2 à 4) ont reçu de façon randomisée de l'IKERVIS ou du véhicule, une fois par jour au coucher pendant 6 mois. Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation du score CCF et la variation du score global de gêne oculaire non liée à l'instillation du médicament à l'étude, mesurés au mois 6. Il a été observé entre les groupes de traitement, une différence faible mais statistiquement significative, de l'amélioration de la CCF en faveur d'IKERVIS au mois 6 (variation moyenne par rapport au début de l'étude de la CCF de -1,05 avec IKERVIS et de -0,82 avec le véhicule, $p = 0,009$).

La variation moyenne du score de gêne oculaire par rapport au début de l'étude (évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique) a été de -12,82 avec IKERVIS et de -11,21 avec le véhicule ($p = 0,808$).

Dans les deux études, aucune amélioration significative des symptômes n'a été observée avec IKERVIS par rapport au véhicule après 6 mois de traitement, que ce soit sur l'échelle visuelle analogique ou le questionnaire OSDI.

Dans les deux études, un tiers des patients en moyenne étaient atteints d'un syndrome de Sjögren ; comme pour la population globale, une amélioration statistiquement significative de la CCF en faveur d'IKERVIS a été observée dans ce sous-groupe de patients.

À la fin de l'étude SANSIKA (étude de 12 mois), il a été proposé aux patients de participer à l'étude Post SANSIKA. Il s'agissait d'une étude d'extension de l'étude SANSIKA, réalisée en ouvert, non randomisée, comprenant un seul bras, et d'une durée de 24 mois. Dans l'étude Post SANSIKA, les patients ont reçu un traitement par IKERVIS ou aucun traitement en fonction du score CCF (les patients recevaient IKERVIS en cas d'aggravation de la kératite).

Cette étude a été conçue pour évaluer l'efficacité à long terme et le taux de rechute chez les patients qui avaient précédemment reçu IKERVIS.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la durée de l'amélioration après l'arrêt du traitement par IKERVIS suite à l'amélioration d'au moins 2 grades sur l'échelle modifiée d'Oxford par rapport à la situation initiale du patient dans l'étude SANSIKA.

67 patients ont été recrutés (37,9 % des 177 patients ayant terminé l'étude SANSIKA). Au terme de cette période de suivi de 24 mois, 61,3 % des 62 patients qui constituent la population retenue pour évaluer le critère principal de jugement d'efficacité, n'ont pas eu de rechute de la kératite, selon le score CCF. Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de kératite sévère était de 35 % et de 48 % chez les patients traités respectivement pendant 12 et 6 mois par IKERVIS dans l'étude SANSIKA.

Sur la base du premier quartile (la médiane ne pouvant être estimée en raison du faible nombre de rechutes), le délai jusqu'à la rechute (retour à une CCF de grade 4) était ≤ 224 jours et ≤ 175 jours chez les patients précédemment traités par IKERVIS, respectivement pendant 12 et 6 mois. Les patients sont restés plus longtemps avec une CCF de grade 2 (médiane : 12,7 semaines/an) et de grade 1 (médiane : 6,6 semaines/an) qu'avec une CCF de grade 3 (médiane : 2,4 semaines/an) et de grades 4 et 5 (durée médiane : 0 semaine/an).

L'évaluation des symptômes de la sécheresse oculaire au moyen d'une EVA a montré une exacerbation de la gêne du patient entre le moment où le traitement a été arrêté pour la première fois et le moment où il a repris, exception faite de la douleur, qui est restée relativement faible et stable. Le score EVA global médian a augmenté entre le moment où le traitement a été arrêté pour la première fois (23,3 %) et le moment où il a repris (45,1 %).

Aucun changement significatif n'a été observé pour les autres critères d'évaluation secondaires (TBUT, coloration au vert de lissamine et test de Schirmer, questionnaires NEI-VFQ et EQ-5D) au cours de cette étude d'extension.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IKERVIS dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de sécheresse oculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Les concentrations sanguines d'IKERVIS ont été mesurées à l'aide d'une analyse spécifique de chromatographie liquide à haute pression couplée à une spectrométrie de masse. Chez 374 patients issus des deux études d'efficacité, les concentrations plasmatiques de ciclosporine ont été mesurées avant l'administration et après 6 mois de traitement (étude SICCANOVE et étude SANSIKA) et 12 mois de traitement (étude SANSIKA). Après 6 mois d'instillation oculaire d'IKERVIS une fois par jour, 327 patients ont présenté des valeurs en dessous de la limite inférieure de détection (0,050 ng/ml) et 35 patients en dessous de la limite inférieure de quantification (0,100 ng/ml). Des valeurs mesurables n'excédant pas 0,206 ng/ml et considérées comme négligeables, ont été mesurées chez huit patients. Trois patients ont présenté des valeurs au-delà de la limite supérieure de quantification (5 ng/ml), cependant ces patients prenaient déjà de la ciclosporine à dose stable par voie orale, ce qui était permis par les protocoles de ces études. Après 12 mois de traitement, 56 patients ont présenté des valeurs en dessous de la limite inférieure de détection et 19 patients en dessous de la limite inférieure de quantification. Sept patients ont présenté des valeurs mesurables (de 0,105 à 1,27 ng/ml), toutes considérées comme négligeables. Deux patients ont présenté des valeurs au-delà de la limite supérieure de quantification, cependant ces patients prenaient déjà de la ciclosporine à dose stable par voie orale depuis leur inclusion dans l'étude.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne
Chlorure de cétalkonium
Glycérol
Tyloxapol
Poloxamère 188
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture du flacon, la durée de vie est de 3 mois.
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

IKERVIS est fourni stérile en flacon blanc en polyéthylène basse densité avec embout blanc muni d'un système de non-violation.

Les tailles de conditionnement suivantes sont disponibles : boîte en carton contenant 1 flacon de 5 ml contenant 2,5 ml de solution, boîte en carton contenant 1 flacon de 11 ml contenant 4,5 ml de solution ou boîte en carton contenant 1 flacon de 11 ml contenant 7 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Instructions d'utilisation

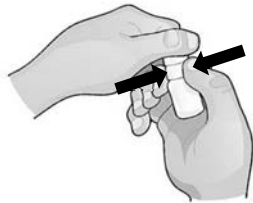
Avant l'administration du collyre :

- Lavez-vous les mains avant d'ouvrir le flacon.
- N'utilisez pas le médicament si avant la première utilisation, vous constatez que le système de non-violation sur le col du flacon est cassé.
- Lors de la première utilisation du flacon, avant d'administrer une goutte dans l'œil, exercez-vous à utiliser le flacon en le pinçant légèrement pour délivrer une goutte en dehors de l'œil.
- Lorsque vous êtes assuré(e) de ne délivrer qu'une goutte à la fois, choisissez la position la plus confortable pour vous pour l'installation de la goutte (vous pouvez vous asseoir, vous coucher sur le dos, ou vous placer devant un miroir).

- À chaque première ouverture d'un nouveau flacon, jetez la première goutte pour activer le flacon.

Administration :

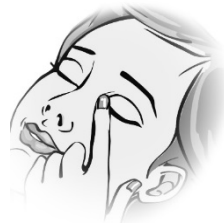
1. Agitez doucement le flacon. Tenez le flacon directement sous le capuchon et faites tourner ce dernier pour ouvrir le flacon. Ne touchez rien avec l'embout du flacon pour éviter la contamination de l'émulsion.



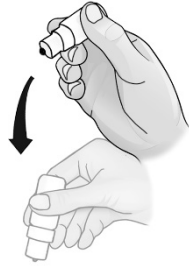
2. Penchez votre tête vers l'arrière et maintenez le flacon au-dessus de votre œil.
3. Tirez la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut. Pincez légèrement le flacon en son centre et laissez tomber une goutte dans votre œil. Veuillez noter que quelques secondes peuvent être nécessaires entre le pincement du flacon et l'apparition de la goutte. Ne pincez pas trop fortement.



4. Fermez votre œil et appuyez avec votre doigt sur le coin intérieur de l'œil pendant environ deux minutes. Cela permet d'éviter que le médicament n'envahisse le reste de l'organisme.



5. Répétez les instructions 2 à 4 pour administrer une goutte dans l'autre œil, si votre médecin vous l'a prescrit. Parfois, un seul œil doit être traité, votre médecin vous informera si tel est votre cas et quel œil doit être traité.
6. Après chaque utilisation et avant de le refermer, le flacon doit être agité une fois vers le bas, sans toucher l'embout afin d'éliminer toute émulsion résiduelle de l'embout. Cette action est nécessaire afin d'assurer l'administration des gouttes suivantes.



7. Essuyez tout excès d'émulsion présent sur la peau autour de l'œil.

À la fin de la durée de vie du médicament, le flacon peut encore contenir un peu d'émulsion. N'utilisez pas le médicament restant dans le flacon après la fin de votre traitement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 mars 2015
Date du dernier renouvellement : 09 mars 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

SANTEN Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT DES RÉCIPIENTS UNIDOSES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IKERVIS 1 mg/mL, collyre en émulsion
ciclosporine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 mL d'émulsion contient 1 mg de ciclosporine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en émulsion.
30 récipients unidoses
90 récipients unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie ophtalmique.
Réservé à un usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Retirer les lentilles de contact avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Jeter tout récipient unidose ouvert ainsi que l'émulsion restante immédiatement après utilisation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
FINLANDE

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/990/001 30 récipients unidoses
EU/1/15/990/002 90 récipients unidoses

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ikervis

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CONTENANT UN FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion
ciclosporine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml d'émulsion contient 1 mg de ciclosporine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en émulsion.

1 x 2,5 ml

1 x 4,5 ml

1 x 7 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie ophtalmique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Retirer les lentilles de contact avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter 3 mois après la première ouverture.

Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ikervis

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

ÉTIQUETAGE DU SACHET POUR LES RÉCIPIENTS UNIDOSES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IKERVIS 1 mg/mL, collyre en émulsion.
ciclosporine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANTEN Oy

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie ophtalmique.

5 récipients unidoses.

Réservé à un usage unique.

Ne pas congeler.

Voir la notice pour plus d'informations.

Après ouverture du sachet en aluminium, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière et afin d'éviter toute évaporation.

Jeter tout récipient unidose ouvert ainsi que l'émulsion restante immédiatement après utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU RECIPIENT UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IKERVIS 1 mg/mL, collyre en émulsion

Ciclosporine

Voie ophtalmique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,3 mL

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion

Ciclosporine

Voie ophtalmique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 x 2,5 ml

1 x 4,5 ml

1 x 7 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

IKERVIS 1 mg/mL collyre en émulsion ciclosporine (ciclosporin)

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'IKERVIS et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IKERVIS ?
3. Comment utiliser IKERVIS ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IKERVIS ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IKERVIS et dans quel cas est-il utilisé ?

IKERVIS contient une substance active, la ciclosporine. La ciclosporine appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'agents immunosuppresseurs utilisés pour réduire l'inflammation.

IKERVIS est utilisé pour traiter la kératite sévère (inflammation de la cornée qui est la couche transparente située à l'avant de l'œil) chez l'adulte. Il est utilisé chez les patients présentant une sécheresse oculaire qui ne s'est pas améliorée malgré l'instillation de substituts lacrymaux (larmes artificielles).

Adressez-vous à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

Vous devez consulter votre médecin au moins tous les 6 mois afin d'évaluer les effets d'IKERVIS.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IKERVIS ?

N'utilisez JAMAIS IKERVIS :

- si vous êtes allergique à la ciclosporine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez ou avez eu un cancer de l'œil ou dans la région de l'œil.
- Si vous avez une infection oculaire.

Avertissements et précautions

N'utilisez IKERVIS que pour mettre des gouttes dans l'œil/les yeux.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser IKERVIS

- si vous avez eu une infection oculaire causée par le virus de l'herpès qui peut avoir endommagé la cornée (couche transparente située à l'avant de l'œil).
- si vous prenez des médicaments contenant des corticostéroïdes.
- si vous prenez des médicaments pour traiter le glaucome.

Les lentilles de contact peuvent endommager la cornée (couche transparente située à l'avant de l'œil). Par conséquent, vous devez retirer vos lentilles de contact avant l'utilisation d'IKERVIS au coucher ; vous pouvez les remettre au lever.

Enfants et adolescents

IKERVIS ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et IKERVIS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Adressez-vous à votre médecin si vous utilisez des collyres contenant des corticostéroïdes avec IKERVIS, car ceux-ci peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Le collyre IKERVIS doit être utilisé **au moins 15 minutes** après l'utilisation d'autres collyres.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

IKERVIS **ne doit pas être utilisé** pendant la grossesse.

Si vous êtes susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une contraception pendant toute la durée du traitement.

IKERVIS est susceptible d'être présent en très petite quantité dans le lait maternel. Si vous allaitez, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre vision peut devenir trouble immédiatement après l'utilisation du collyre IKERVIS. Dans ce cas, vous devez attendre que votre vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium

Ce médicament contient 0,05 mg de chlorure de cétalkonium dans 1 mL. Vous devez retirer les lentilles de contact avant d'utiliser ce médicament et vous pouvez les remettre au lever. Le chlorure de cétalkonium peut provoquer une irritation oculaire. Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez une sensation oculaire anormale, un picotement ou une douleur dans l'œil après avoir utilisé ce médicament.

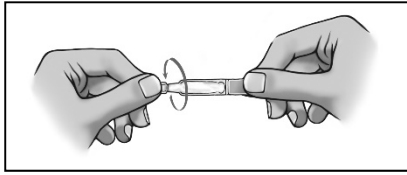
3. Comment utiliser IKERVIS ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La **dose recommandée** est d'une goutte dans chaque œil atteint, une fois par jour au coucher.

Mode d'emploi

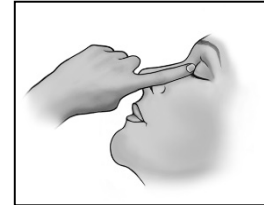
Suivez attentivement ce mode d'emploi et demandez à votre médecin ou à votre pharmacien s'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas.



1



2



3

- Lavez-vous les mains.
- Si vous portez des lentilles de contact, retirez-les avant d'utiliser le collyre au coucher ; vous pouvez les remettre au lever.
- Ouvrez le sachet en aluminium qui contient 5 récipients unidoses.
- Retirez un récipient unidosé du sachet en aluminium.
- Agitez doucement le récipient unidosé avant utilisation.
- Enlevez le capuchon en le tournant (**image 1**)
- Tirez votre paupière inférieure vers le bas (**image 2**).
- Mettez votre tête en arrière et regardez le plafond.
- Pressez légèrement le récipient afin de déposer une goutte de médicament dans votre œil. Prenez soin de ne pas toucher votre œil avec l'extrémité du récipient unidosé.
- Clignez des yeux plusieurs fois pour que le collyre se répartisse sur toute la surface de l'œil.
- Après utilisation d'IKERVIS, appuyez avec un doigt sur le coin de l'œil, près du nez, et fermez doucement vos paupières pendant 2 minutes (**image 3**). Cela permet d'éviter le passage d'IKERVIS dans le reste de votre organisme.
- Si vous devez utiliser le collyre dans les deux yeux, répétez les étapes pour l'autre œil.
- Jetez le récipient unidosé immédiatement après utilisation, même s'il reste du médicament à l'intérieur.
- Les autres récipients unidosés doivent être conservés dans le sachet en aluminium.

Si une goutte n'a pas atteint l'œil, essayez à nouveau.

Si vous avez utilisé plus d'IKERVIS que vous n'auriez dû, rincez votre œil avec de l'eau. Ne pas instiller d'autres gouttes jusqu'à votre prochaine dose habituelle.

Si vous oubliez d'utiliser IKERVIS, poursuivez le traitement avec la prise de la dose suivante selon la prescription. N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'utiliser. Ne pas instiller plus d'une goutte par jour dans l'œil/les yeux atteint(s).

Si vous arrêtez d'utiliser IKERVIS sans en parler à votre médecin, l'inflammation de la couche transparente située à l'avant de l'œil (appelée kératite) ne sera plus contrôlée ce qui pourrait conduire à une dégradation de la vision.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

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

Très fréquent (affecte plus de 1 utilisateur sur 10)

- Douleur oculaire,
- Irritation oculaire

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

- Rougeur de la paupière
- Larmolement
- Rougeur oculaire
- Vision trouble
- Gonflement de la paupière
- Rougeur de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil)
- Démangeaisons de l'œil

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

- Gêne dans ou autour de l'œil lors de l'instillation des gouttes dans l'œil, incluant la sensation de corps étranger dans l'œil
- Irritation ou gonflement de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil)
- Trouble lacrymal
- Sécrétion oculaire anormale,
- Irritation ou inflammation de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil)
- Inflammation de l'iris (partie colorée de l'œil) ou de la paupière
- Dépôt oculaire
- Érosion de la couche superficielle de la cornée
- Paupières rouges ou gonflées
- Kyste de la paupière
- Réaction immunitaire ou formation de cicatrices sur la cornée
- Démangeaison de la paupière
- Infection bactérienne ou inflammation de la cornée (partie avant transparente de l'œil),
- Éruption douloureuse autour de l'œil causée par le virus du zona.
- Maux de tête

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IKERVIS ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le sachet en aluminium et les récipients unidoses après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après ouverture du sachet en aluminium, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière et afin d'éviter toute évaporation. Jeter tout récipient unidosé ouvert ainsi que l'émulsion restante immédiatement après utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IKERVIS

- La substance active est la ciclosporine. Un millilitre d'IKERVIS contient 1 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont : triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente IKERVIS et contenu de l'emballage extérieur

IKERVIS est un collyre en émulsion blanc laiteux.

Il est fourni en récipients unidoses de polyéthylène basse densité (PEBD).

Chaque récipient unidose contient 0,3 mL de collyre en émulsion.

Les récipients unidoses sont conditionnés dans un sachet en aluminium scellé.

Présentation : 30 et 90 récipients unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

Fabricant

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

SANTEN Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel : +32 (0) 24019172

Lietuva

Santen Oy
Tél: +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: +420 234 102 170

Magyarország

Santen Oy
Tél.: +36 (06) 16777305

Danmark

Santen Oy
Tlf: +45 898 713 35

Malta

Santen Oy
Tél: +358 (0) 3 284 8111

Deutschland

Santen GmbH
Tél: +49 (0) 3030809610

Eesti

Santen Oy
Tél: +372 5067559

Ελλάδα

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

España

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

France

Santen
Tél: +33 (0)1 70 75 26 84

Hrvatska

Santen Oy
Tél: +358 (0) 3 284 8111

Ireland

Santen Oy
Tél: +353 (0) 16950008

Ísland

Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia

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

Κύπρος

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Latvija

Santen Oy
Tel: +371 677 917 80

Nederland

Santen Oy
Tél: +31 (0) 207139206

Norge

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Österreich

Santen Oy
Tél: +43 (0) 720116199

Polska

Santen Oy
Tél.: +48(0) 221042096

Portugal

Santen Oy
Tél: +351 308 805 912

România

Santen Oy
Tél: +40 (0) 316300603

Slovenija

Santen Oy
Tél: +358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika

Santen Oy
Tél: +421 (01) 23 332 5519

Suomi/Finland

Santen Oy
Puh/Tél: +358 (0) 974790211

Sverige

Santen Oy
Tél: +46 (0) 850598833

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

IKERVIS 1 mg/ml collyre en émulsion ciclosporine (ciclosporin)

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'IKERVIS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IKERVIS
3. Comment utiliser IKERVIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IKERVIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IKERVIS et dans quels cas est-il utilisé

IKERVIS contient une substance active, la ciclosporine. La ciclosporine appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'agents immunosuppresseurs utilisés pour réduire l'inflammation.

IKERVIS est utilisé pour traiter la kératite sévère (inflammation de la cornée qui est la couche transparente située à l'avant de l'œil) chez l'adulte. Il est utilisé chez les patients présentant une sécheresse oculaire qui ne s'est pas améliorée malgré l'instillation de substituts lacrymaux (larmes artificielles).

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

Vous devez consulter votre médecin au moins tous les 6 mois afin d'évaluer les effets d'IKERVIS.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IKERVIS

N'utilisez JAMAIS IKERVIS

- si vous êtes allergique à la ciclosporine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez ou avez eu un cancer de l'œil ou dans la région de l'œil.
- si vous avez une infection oculaire.

Avertissements et précautions

N'utilisez IKERVIS que pour mettre des gouttes dans l'œil/les yeux.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser IKERVIS

- si vous avez eu une infection oculaire causée par le virus de l'herpès qui peut avoir endommagé la cornée (couche transparente située à l'avant de l'œil).
- si vous prenez des médicaments contenant des corticoïdes.
- si vous prenez des médicaments pour traiter le glaucome.

Les lentilles de contact peuvent endommager la cornée (couche transparente située à l'avant de l'œil). Par conséquent, vous devez retirer vos lentilles de contact avant l'utilisation d'IKERVIS au coucher ; vous pouvez les remettre au lever.

Enfants et adolescents

IKERVIS ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et IKERVIS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Adressez-vous à votre médecin si vous utilisez des collyres contenant des corticoïdes avec IKERVIS, car ceux-ci peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Le collyre IKERVIS doit être utilisé **au moins 15 minutes** après l'utilisation d'autres collyres.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

IKERVIS **ne doit pas être utilisé** pendant la grossesse.

Si vous êtes susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une contraception pendant toute la durée du traitement.

IKERVIS est susceptible d'être présent en très petite quantité dans le lait maternel. Si vous allaitez, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre vision peut devenir trouble immédiatement après l'utilisation du collyre IKERVIS. Dans ce cas, vous devez attendre que votre vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium

Ce médicament contient 0,05 mg de chlorure de cétalkonium dans 1 ml. Vous devez retirer les lentilles de contact avant d'utiliser ce médicament et vous pouvez les remettre au lever. Le chlorure de cétalkonium peut provoquer une irritation oculaire. Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez une sensation oculaire anormale, un picotement ou une douleur dans l'œil après avoir utilisé ce médicament.

3. Comment utiliser IKERVIS

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La **dose recommandée** est d'une goutte dans chaque œil atteint, une fois par jour au coucher.

Mode d'emploi

Suivez attentivement ce mode d'emploi et demandez à votre médecin ou à votre pharmacien s'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas.

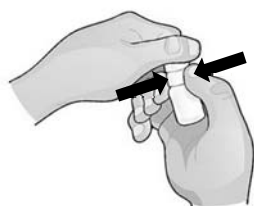
Avant l'administration du collyre :

- Lavez-vous les mains avant d'ouvrir le flacon.
- N'utilisez pas le médicament si avant la première utilisation, vous constatez que le système de non-violation sur le col du flacon est cassé.

- Lors de la première utilisation du flacon, avant d'administrer une goutte dans l'œil, exercez-vous à utiliser le flacon en le pinçant légèrement pour délivrer une goutte en dehors de l'œil.
- Lorsque vous êtes assuré(e) de ne délivrer qu'une goutte à la fois, choisissez la position la plus confortable pour vous pour l'installation de la goutte (vous pouvez vous asseoir, vous coucher sur le dos, ou vous placer devant un miroir).
- À chaque première ouverture d'un nouveau flacon, jetez la première goutte pour activer le flacon.

Administration :

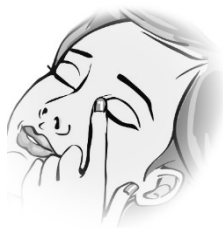
1. Agitez doucement le flacon. Tenez le flacon directement sous le capuchon et faites tourner ce dernier pour ouvrir le flacon. Ne touchez rien avec l'embout du flacon pour éviter la contamination de l'émulsion.



2. Penchez votre tête vers l'arrière et maintenez le flacon au-dessus de votre œil.
3. Tirez la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut. Pincez légèrement le flacon en son centre et laissez tomber une goutte dans votre œil. Veuillez noter que quelques secondes peuvent être nécessaires entre le pincement du flacon et l'apparition de la goutte. Ne pincez pas trop fortement.



4. Fermez votre œil et **appuyez avec votre doigt sur le coin intérieur de l'œil** pendant environ deux minutes. Cela permet **d'éviter que le médicament n'envahisse le reste de l'organisme.**



5. Répétez les instructions 2 à 4 pour administrer une goutte dans l'autre œil, si votre médecin vous l'a prescrit. Parfois, un seul œil doit être traité, votre médecin vous informera si tel est votre cas et quel œil doit être traité.

6. Après chaque utilisation et avant de le refermer, le flacon doit être agité une fois vers le bas, sans toucher l'embout afin d'éliminer toute émulsion résiduelle de l'embout. Cette action est nécessaire afin d'assurer l'administration des gouttes suivantes.



7. Essuyez tout excès d'émulsion présent sur la peau autour de l'œil.
8. À la fin de la durée de vie du médicament (1, 2 ou 3 mois), le flacon peut encore contenir un peu d'émulsion. N'utilisez pas le médicament restant dans le flacon après la fin de votre traitement.

Si une goutte n'a pas atteint l'œil, essayez à nouveau.

Si vous avez utilisé plus d'IKERVIS que vous n'auriez dû, rincez votre œil avec de l'eau. Ne pas instiller d'autres gouttes jusqu'à votre prochaine dose habituelle.

Si vous oubliez d'utiliser IKERVIS, poursuivez le traitement avec la prise de la dose suivante selon la prescription. N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'utiliser. Ne pas instiller plus d'une goutte par jour dans le ou les yeux atteints.

Si vous arrêtez d'utiliser IKERVIS sans en parler à votre médecin, l'inflammation de la couche transparente située à l'avant de l'œil (appelée kératite) ne sera plus contrôlée ce qui pourrait conduire à une dégradation de la vision.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

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

Très fréquent (affecte plus de 1 utilisateur sur 10)

- Douleur oculaire,
- Irritation oculaire

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 utilisateur sur 10)

- Rougeur de la paupière
- Larmolement
- Rougeur oculaire
- Vision trouble

- Gonflement de la paupière
- Rougeur de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil)
- Démangeaisons de l'œil

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

- Gêne dans ou autour de l'œil lors de l'instillation des gouttes dans l'œil, incluant la sensation de corps étranger dans l'œil
- Irritation ou gonflement de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil)
- Trouble lacrymal
- Sécrétion oculaire anormale
- Irritation ou inflammation de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil)
- Inflammation de l'iris (partie colorée de l'œil) ou de la paupière
- Dépôt oculaire
- Érosion de la couche superficielle de la cornée
- Paupières rouges ou gonflées
- Kyste de la paupière
- Réaction immunitaire ou formation de cicatrices sur la cornée
- Démangeaison de la paupière
- Infection bactérienne ou inflammation de la cornée (partie avant transparente de l'œil)
- Éruption douloureuse autour de l'œil causée par le virus du zona.
- Céphalée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IKERVIS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Afin de prévenir les infections, il est nécessaire de jeter le flacon au plus tard 3 mois après la première ouverture. Le flacon doit être conservé fermé de manière étanche.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la sécurité est cassée la première fois que vous utilisez le flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IKERVIS

- La substance active est la ciclosporine. Un millilitre d'IKERVIS contient 1 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont : triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente IKERVIS et contenu de l'emballage extérieur

IKERVIS est un collyre en émulsion blanc laiteux.

Il est fourni dans une boîte contenant un flacon en plastique blanc de 5 ml ou de 11 ml, avec un embout compte-gouttes blanc et un bouchon à vis en plastique blanc. Chaque flacon contient 2,5 ml, 4,5 ml ou 7 ml du médicament et chaque boîte contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

Fabricant

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

SANTEN Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel : +32 (0) 24019172

Lietuva

Santen Oy
Tél: +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: +420 234 102 170

Magyarország

Santen Oy
Tél.: +36 (06) 16777305

Danmark

Santen Oy
Tlf: +45 78737843

Malte

Santen Oy
Tél: +358 (0) 3 284 8111

Deutschland

Santen GmbH
Tél: +49 (0) 3030809610

Nederland

Santen Oy
Tél: +31 (0) 207139206

Eesti

Norge

Santen Oy
Tél: +372 5067559

Ελλάδα
Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

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

France
Santen
Tél: +33 (0)1 70 75 26 84

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

Irlande
Santen Oy
Tél: +353 (0) 16950008

Ísland
Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia
Santen Italy S.r.l.
Tél: +39 0236009983

Κύπρος
Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Latvija
Santen Oy
Tel: +371 677 917 80

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Österreich
Santen Oy
Tél: +43 (0) 720116199

Polska
Santen Oy
Tél.: +48(0) 221042096

Portugal
Santen Oy
Tél: +351 308 805 912

România
Santen Oy
Tél: +40 (0) 316300603

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

Slovenská republika
Santen Oy
Tél: +421 (01) 23 332 5519

Suomi/Finland
Santen Oy
Puh/Tél: +358 (0) 974790211

Sverige
Santen Oy
Tél: +46 (0) 850598833

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.