

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IKERVIS 1 mg/mL collirio, emulsione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di emulsione contiene 1 mg di ciclosporina (ciclosporin).

Eccipiente con effetti noti:

Un mL di emulsione contiene 0,05 mg di cetalconio cloruro (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, emulsione.

Emulsione di colore bianco latte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della cheratite severa in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un oculista o un operatore sanitario esperto in oftalmologia.

Posologia

La dose raccomandata è una goccia una volta al giorno da applicare nell'occhio/i interessato/i prima di andare a dormire.

La risposta al trattamento deve essere rivalutata almeno ogni 6 mesi.

Nel caso in cui si salti una dose, il trattamento deve proseguire il giorno successivo come da programma. I pazienti vanno avvisati di non instillare più di una goccia nell'occhio/i interessato/i.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

La popolazione anziana è stata valutata negli studi clinici. Non è necessario attuare alcuna correzione del dosaggio.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

L'effetto della ciclosporina non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale o epatica. In queste popolazioni non sono tuttavia necessarie considerazioni particolari.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione specifica per un uso della ciclosporina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni nel trattamento della cheratite severa in pazienti con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale

Ricordare ai pazienti di lavarsi le mani prima dell'utilizzo.

Prima della somministrazione, il contenitore monodose deve essere agitato delicatamente.

Esclusivamente monouso. Ciascun contenitore monodose è sufficiente a trattare entrambi gli occhi. L'eventuale emulsione non utilizzata deve essere gettata immediatamente.

I pazienti devono essere istruiti ad effettuare l'occlusione nasolacrimale e chiudere le palpebre per 2 minuti dopo l'instillazione, per ridurre l'assorbimento sistemico. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale.

Se si utilizza più di un medicinale oftalmico per uso topico, la somministrazione dei medicinali deve avvenire a distanza di almeno 15 minuti. IKERVIS deve essere somministrato per ultimo (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Neoplasie o condizioni precancerose a livello oculare o perioculare.

Infezione oculare o perioculare attiva o sospetta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

IKERVIS non è stato studiato in pazienti con precedente anamnesi di herpes oculare e deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti.

Lenti a contatto

I pazienti che indossano lenti a contatto non sono stati studiati. Si raccomanda un attento monitoraggio nei pazienti affetti da severa cheratite. Prima dell'instillazione del collirio, al momento di andare a dormire, le lenti a contatto devono essere rimosse; possono essere inserite nuovamente al momento del risveglio.

Terapie concomitanti

L'esperienza d'uso della ciclosporina nel trattamento di pazienti affetti da glaucoma è limitata. Occorre esercitare un monitoraggio clinico regolare nel trattare questi pazienti con IKERVIS, soprattutto se in concomitanza vengono assunti beta bloccanti, che notoriamente riducono la secrezione lacrimale.

Effetti sul sistema immunitario

I medicinali oftalmici che influiscono sul sistema immunitario, inclusa la ciclosporina, possono compromettere le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie locali. Pertanto, è raccomandato l'esame regolare dell'occhio/i, ad es. almeno ogni 6 mesi, in caso di uso di IKERVIS per diversi anni.

Contenuto di cetalconio cloruro

IKERVIS contiene cetalconio cloruro. Togliere le lenti a contatto prima di usare questo medicinale; le lenti possono essere inserite nuovamente al momento del risveglio. Il cetalconio cloruro può causare irritazione agli occhi. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con IKERVIS.

Associazione con altri medicinali che influenzano il sistema immunitario

La somministrazione concomitante di IKERVIS e colliri contenenti corticosteroidi potrebbe potenziare gli effetti della ciclosporina sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

IKERVIS non è raccomandato in donne in età fertile che non usano efficaci misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di IKERVIS in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in seguito alla somministrazione sistemica di ciclosporina a un'esposizione ritenuta sufficientemente superiore all'esposizione umana massima, il che indica una scarsa rilevanza per l'uso clinico di IKERVIS.

IKERVIS non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il possibile rischio per il feto.

Allattamento

Dopo somministrazione orale, la ciclosporina è escreta nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti della ciclosporina su neonati/lattanti. È tuttavia improbabile che la somministrazione di ciclosporina in collirio alle dosi terapeutiche determini la presenza di quantità sufficienti di prodotto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con IKERVIS tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di IKERVIS sulla fertilità umana.

Non sono stati riferiti danni alla fertilità negli animali trattati con ciclosporina per via endovenosa (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IKERVIS altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Questo medicinale può indurre un temporaneo offuscamento della vista o altri disturbi visivi che possono pregiudicare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di non guidare o usare macchinari prima che la visione torni chiara.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse sono dolore oculare (19,0%), irritazione oculare (17,5%), iperemia oculare (5,5%), aumento della lacrimazione (4,9%) ed eritema palpebrale (1,7%), che generalmente sono transitorie e si sono verificate durante l'instillazione. Queste reazioni avverse sono coerenti con quelle segnalate durante l'esperienza post-marketing.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing sono state osservate le seguenti reazioni avverse, ordinate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemico organica	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Cheratite batterica Herpes zoster oftalmico
Patologie dell'occhio	Molto comune	Dolore oculare Irritazione oculare
	Comune	Eritema palpebrale Aumento della lacrimazione Iperemia oculare Visione offuscata Edema palpebrale Iperemia congiuntivale Prurito oculare
	Non comune	Edema congiuntivale Disordine lacrimale Secrezione oculare Irritazione congiuntivale Congiuntivite Sensazione di corpo estraneo nell'occhio Depositi oculari Cheratite Blefarite Calazio Infiltrati della cornea Cicatrici corneali Prurito palpebrale Iridociclite Fastidio oculare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Reazione nella sede di instillazione
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dolore oculare

Una reazione avversa riferita di frequente in associazione all'uso di IKERVIS durante gli studi clinici probabilmente è da attribuire alla ciclosporina.

Infezioni generalizzate e localizzate

I pazienti in terapia immunosoppressiva, inclusa la ciclosporina, presentano un rischio aumentato di infezioni. Possono verificarsi sia infezioni generalizzate sia infezioni locali. È anche possibile che infezioni preesistenti si aggravino (paragrafo 4.3). Sono stati segnalati poco comunemente casi di infezioni associati all'uso di IKERVIS.

Come misura precauzionale, è necessario prendere provvedimenti per ridurre l'assorbimento sistemico, (vedere il paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

È poco probabile che si verifichi un sovradosaggio topico in seguito a somministrazione oculare. Qualora si manifestasse un sovradosaggio con IKERVIS, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri oftalmologici, codice ATC: S01XA18.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

La ciclosporina (nota anche come ciclosporina A) è un polipeptide ciclico con attività immunomodulatoria e proprietà immunosoppressive. Ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza dei trapianti allogenici nell'animale e di migliorare significativamente la sopravvivenza del trapianto in tutti i tipi di trapianto di organi solidi nell'uomo.

La ciclosporina ha inoltre dimostrato di avere un effetto antinfiammatorio. Gli studi condotti sull'animale indicano che la ciclosporina inibisce lo sviluppo di reazioni cellulo-mediate. La ciclosporina ha dimostrato di inibire la produzione e/o il rilascio di citochine proinfiammatorie, inclusi l'interleuchina 2 (IL-2) o il fattore di crescita delle cellule T (TCGF). Ne è nota anche l'azione di up-regolazione nel rilascio delle citochine antinfiammatorie. La ciclosporina sembra bloccare i linfociti a riposo nella fase G0 o G1 del ciclo cellulare. Tutte le evidenze disponibili indicano che la ciclosporina agisce in modo specifico e reversibile sui linfociti e non sopprime l'emopoiesi, né ha effetti sulla funzione dei fagociti.

Nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco, una condizione cui potrebbe essere ascritta un meccanismo di tipo infiammatorio immunologico, dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene passivamente assorbita dagli infiltrati di linfociti T presenti nella cornea e nella congiuntiva, inattivando la calcineurina fosfatasi. L'inattivazione della calcineurina indotta dalla ciclosporina inibisce la defosforilazione del fattore di trascrizione NF-AT e impedisce la traslocazione di NF-AT nel nucleo, bloccando di conseguenza il rilascio di citochine proinfiammatorie come IL-2.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di IKERVIS sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco controllati con il veicolo, e condotti in pazienti adulti affetti da sindrome dell'occhio secco (cheratocongiuntivite secca) rispondenti ai criteri dell'*International Dry Eye Workshop* (DEWS).

Nello studio clinico autorizzativo controllato con veicolo e in doppio cieco della durata di 12 mesi (studio SANSIKA), 246 pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco (DED, *Dry Eye Disease*) associata a cheratite **severa** (definita da un punteggio pari a 4 della scala di Oxford modificata, dopo colorazione corneale con fluoresceina (CFS, *Corneal Fluorescein Staining*)) sono stati randomizzati a ricevere una goccia di IKERVIS o di veicolo prima di andare a dormire ogni giorno per 6 mesi. I pazienti randomizzati al gruppo veicolo sono passati al trattamento con IKERVIS dopo 6 mesi. La percentuale di pazienti che hanno conseguito entro il mese 6 un miglioramento di almeno due gradi della cheratite (CFS) e un miglioramento del 30% dei sintomi, misurati mediante l'indice di Malattia della Superficie Oculare (OSDI, *Ocular Surface Disease Index*) è stata presa in considerazione come obiettivo primario. La percentuale di pazienti responsivi nel gruppo IKERVIS è stata del 28,6%

rispetto al 23,1% nel gruppo veicolo. La differenza non è stata statisticamente significativa ($p = 0,326$).

La severità della cheratite, valutata mediante CFS, è migliorata significativamente dal basale al mese 6 con IKERVIS rispetto al veicolo (la variazione media dal basale è stata di -1,764 con IKERVIS rispetto a -1,418 con il veicolo; $p = 0,037$). La percentuale di pazienti trattati con IKERVIS che hanno ottenuto un miglioramento di 3 gradi del punteggio CFS al mese 6 (da 4 a 1) è stata del 28,8%, rispetto al 9,6% dei pazienti trattati con il veicolo; l'analisi è da considerarsi a posteriori (*post-hoc*), e di conseguenza la solidità di questo risultato è limitata. L'effetto benefico sulla cheratite si è mantenuto nella fase in aperto dello studio, dal mese 6 fino al mese 12.

La variazione media dal basale del punteggio OSDI (punteggio massimo 100) è stata di -13,6 con IKERVIS e di -14,1 con il veicolo al mese 6 ($p = 0,858$). Inoltre, non è stato osservato alcun miglioramento con IKERVIS rispetto al veicolo al mese 6 per gli altri obiettivi secondari, tra cui il punteggio del fastidio oculare, il test di Schirmer, l'utilizzo concomitante di lacrime artificiali, la valutazione globale dell'efficacia da parte dello sperimentatore, il tempo di rottura del film lacrimale, la colorazione con verde di lissamina, il punteggio relativo alla qualità di vita e l'osmolarità lacrimale. Al mese 6 è stata osservata una riduzione dell'infiammazione della superficie oculare valutata mediante espressione dell'antigene leucocitario umano-DR (HLA-DR) (un obiettivo esplorativo) a favore di IKERVIS ($p = 0,021$).

Anche nello studio clinico di supporto, in doppio cieco e controllato con veicolo della durata di 6 mesi (studio SICCANOVE), 492 pazienti con DED associata a cheratite **da moderata a severa** (definita da un punteggio CFS compreso tra 2 e 4) sono stati randomizzati a ricevere IKERVIS o il veicolo prima di andare a letto ogni giorno per 6 mesi. Gli endpoint co-primari sono stati la variazione del punteggio CFS e la variazione del punteggio globale del fastidio oculare non correlato all'instillazione del medicinale in studio, entrambi misurati al mese 6. È stata rilevata una differenza limitata, ma statisticamente significativa, nel miglioramento del punteggio CFS tra i gruppi di trattamento al mese 6 a favore di IKERVIS (la variazione media dal basale del punteggio CFS è stata di -1,05 con IKERVIS e di -0,82 con il veicolo, $p = 0,009$).

La variazione media dal basale del punteggio relativo al fastidio oculare (valutato mediante una scala analogica visiva) è stata di -12,82 con IKERVIS e di -11,21 con il veicolo ($p = 0,808$).

In entrambi gli studi non è stato osservato un miglioramento significativo dei sintomi con IKERVIS rispetto al veicolo dopo 6 mesi di trattamento, sia utilizzando una scala analogica visiva sia utilizzando l'indice OSDI.

In entrambi gli studi un terzo dei pazienti in media presentava la sindrome di Sjögren; quanto alla popolazione complessiva, in questo sottogruppo di pazienti è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio CFS a favore di IKERVIS.

Una volta completato lo studio SANSIKA (della durata di 12 mesi), ai pazienti è stato chiesto di entrare nello studio Post SANSIKA. Si tratta di uno studio di estensione in aperto dello studio SANSIKA, non randomizzato, a braccio singolo, della durata di 24 mesi. Nello studio Post SANSIKA i pazienti hanno ricevuto il trattamento con IKERVIS alternato a nessun trattamento in funzione del punteggio CFS (i pazienti hanno ricevuto IKERVIS in presenza di un peggioramento della cheratite). Lo studio è stato disegnato per monitorare l'efficacia a lungo termine e i tassi di recidiva in pazienti precedentemente trattati con IKERVIS.

Obiettivo primario dello studio era valutare la durata del miglioramento dopo l'interruzione del trattamento con IKERVIS avvenuta quando il paziente ha mostrato miglioramenti rispetto al basale nello studio SANSIKA (ossia, un miglioramento di almeno 2 gradi della scala di Oxford modificata). Sono stati arruolati 67 pazienti (il 37,9% dei 177 pazienti che avevano terminato lo studio SANSIKA). Dopo un periodo di 24 mesi, il 61,3% dei 62 pazienti inclusi nella popolazione di efficacia primaria non aveva manifestato una recidiva in base ai punteggi CFS. La percentuale di pazienti che ha manifestato una severa recidiva della cheratite è stata del 35% e del 48% nei pazienti trattati con IKERVIS rispettivamente per 12 e 6 mesi nello studio SANSIKA.

In base al primo quartile (non è stato possibile stimare la mediana per il basso numero di recidive), il tempo alla recidiva (ritorno a un grado CFS 4) è stato ≤ 224 giorni e ≤ 175 giorni nei pazienti trattati con IKERVIS rispettivamente per 12 e per 6 mesi. I pazienti hanno trascorso più tempo in un grado

CFS 2 (mediana: 12,7 settimane/anno) e in un grado 1 (mediana: 6,6 settimane/anno) rispetto al grado CFS 3 (mediana: 2,4 settimane/anno) e al grado CFS 4 e 5 (tempo mediano 0 settimane/anno). La valutazione dei sintomi di DED mediante VAS ha fatto osservare un peggioramento del fastidio del paziente dal momento dell'interruzione del primo trattamento al momento della sua ripresa, eccetto per il dolore, che è rimasto relativamente basso e stabile. Il punteggio VAS mediano globale è aumentato dal momento dell'interruzione del primo trattamento (23,3%) al momento della sua ripresa (45,1%). Non sono stati osservati cambiamenti significativi negli altri endpoint secondari (TBUT, colorazione con verde di lissamina e test di Schirmer, NEI-VFQ ed EQ-5D) nel corso dello studio di estensione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con IKERVIS in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella sindrome dell'occhio secco (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica nell'uomo con IKERVIS.

Le concentrazioni ematiche di IKERVIS sono state misurate utilizzando uno specifico saggio di cromatografia liquida ad alta pressione-spettrometria di massa. In 374 pazienti dei due studi di efficacia, le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina sono state misurate prima della somministrazione, dopo 6 mesi (studio SICCANOVE e studio SANSIKA) e dopo 12 mesi di trattamento (studio SANSIKA). Dopo 6 mesi di instillazione oculare di IKERVIS una volta al giorno, 327 pazienti presentavano valori al di sotto del limite inferiore di rilevazione (0,050 ng/mL) e 35 pazienti valori al di sotto del limite inferiore di quantificazione (0,100 ng/mL). Valori quantificabili non superiori a 0,206 ng/mL sono stati rilevati in otto pazienti, un quantitativo ritenuto trascurabile. Tre pazienti presentavano valori superiori al limite superiore di quantificazione (5 ng/mL), ma stavano già assumendo ciclosporina per via sistemica a dosi stabili, come consentito dal protocollo degli studi. Dopo 12 mesi di trattamento, i valori erano al di sotto del limite inferiore di rilevazione in 56 pazienti e al di sotto del limite inferiore di quantificazione in 19 pazienti. Sette pazienti presentavano valori quantificabili (da 0,105 a 1,27 ng/mL), tutti valori ritenuti trascurabili. Due pazienti presentavano valori superiori al limite superiore di quantificazione, ma anch'essi stavano già assumendo ciclosporina a dosi stabili dall'inclusione nello studio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, fototossicità e fotoallergia, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto con la somministrazione sistemica o a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trigliceridi a catena media
Cetalconio cloruro
Glicerolo
Tiloxapolo
Polossamero 188
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Dopo l'apertura dei sacchetti di alluminio, i contenitori monodose devono essere conservati nei sacchetti per proteggere il medicinale dalla luce e per evitarne l'evaporazione.

Eventuali contenitori monodose aperti contenenti emulsione residua devono essere gettati immediatamente dopo l'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IKERVIS è fornito in contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) da 0,3 mL, confezionati in un sacchetto di alluminio laminato sigillato.

Un sacchetto contiene cinque contenitori monodose.

Confezioni: 30 e 90 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/990/001

EU/1/15/990/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Marzo 2015

Data del rinnovo più recente: 09 Marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IKERVIS 1 mg/mL collirio, emulsione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di emulsione contiene 1 mg di ciclosporina (ciclosporin).

Eccipiente con effetti noti:

Un mL di emulsione contiene 0,05 mg di cetalconio cloruro (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, emulsione.

Emulsione di colore bianco latte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della cheratite severa in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco non migliorata a seguito di trattamento con sostituti lacrimali (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un oculista o un operatore sanitario esperto in oftalmologia.

Posologia

La dose raccomandata è una goccia una volta al giorno da applicare nell'occhio/i interessato/i prima di andare a dormire.

La risposta al trattamento deve essere rivalutata almeno ogni 6 mesi.

Nel caso si salti una dose, il trattamento deve proseguire il giorno successivo come da programma. I pazienti vanno avvisati di non instillare più di una goccia nell'occhio/i interessato/i.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

La popolazione anziana è stata valutata negli studi clinici. Non è necessario attuare alcuna correzione del dosaggio.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

L'effetto della ciclosporina non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale o epatica. In queste popolazioni non sono tuttavia necessarie considerazioni particolari.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione specifica per un uso della ciclosporina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni nel trattamento della cheratite severa in pazienti con sindrome dell'occhio secco non migliorata a seguito di trattamento con sostituti lacrimali.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale

I pazienti devono essere istruiti a lavarsi le mani prima dell'utilizzo.

Agitare delicatamente il flacone prima della somministrazione.

I pazienti devono essere istruiti ad effettuare l'occlusione nasolacrimale e chiudere le palpebre per 2 minuti dopo l'instillazione, per ridurre l'assorbimento sistemico. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale.

Se si utilizza più di un medicinale oftalmico per uso topico, la somministrazione dei medicinali deve avvenire a distanza di almeno 15 minuti. IKERVIS deve essere somministrato per ultimo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati su come manipolare in modo corretto il contenitore multidose. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Neoplasie o condizioni precancerose a livello oculare o perioculare.

Infezione oculare o perioculare attiva o sospetta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

IKERVIS non è stato studiato in pazienti con precedente anamnesi di di herpes oculare e deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti.

Lenti a contatto

I pazienti che indossano lenti a contatto non sono stati studiati. Si raccomanda un attento monitoraggio nei pazienti affetti da cheratite severa. Prima dell'instillazione del collirio, al momento di andare a dormire, le lenti a contatto devono essere rimosse; possono essere inserite nuovamente al momento del risveglio.

Terapie concomitanti

L'esperienza d'uso della ciclosporina nel trattamento di pazienti affetti da glaucoma è limitata. Occorre eseguire un monitoraggio clinico regolare nel trattare questi pazienti con IKERVIS, soprattutto se in concomitanza vengono assunti beta bloccanti, che notoriamente riducono la secrezione lacrimale.

Effetti sul sistema immunitario

I medicinali oftalmici che influiscono sul sistema immunitario, inclusa la ciclosporina, possono compromettere le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie locali. Pertanto, è raccomandato l'esame regolare dell'occhio/i, ad es. almeno ogni 6 mesi, in caso di uso di IKERVIS per diversi anni.

Contenuto di cetalconio cloruro

IKERVIS contiene cetalconio cloruro. Togliere le lenti a contatto prima di usare questo medicinale; le lenti possono essere inserite nuovamente al momento del risveglio. Il cetalconio cloruro può causare irritazione agli occhi. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con IKERVIS.

Associazione con altri medicinali che influenzano il sistema immunitario

La somministrazione concomitante di IKERVIS e colliri contenenti corticosteroidi potrebbe potenziare gli effetti della ciclosporina sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

IKERVIS non è raccomandato in donne in età fertile che non usano efficaci misure contraccettive.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di IKERVIS in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in seguito alla somministrazione sistemica di ciclosporina a un'esposizione ritenuta sufficientemente superiore all'esposizione umana massima, il che indica una scarsa rilevanza per l'uso clinico di IKERVIS.

IKERVIS non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il possibile rischio per il feto.

Allattamento

Dopo somministrazione orale, la ciclosporina è escreta nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti della ciclosporina su neonati/lattanti. Tuttavia, è improbabile che la somministrazione di ciclosporina in collirio alle dosi terapeutiche determini la presenza di quantità rilevanti di prodotto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con IKERVIS, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di IKERVIS sulla fertilità umana.

Non sono stati riferiti danni alla fertilità negli animali trattati con ciclosporina per via endovenosa (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IKERVIS altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Questo medicinale può indurre un temporaneo offuscamento della vista o altri disturbi visivi che possono pregiudicare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di non guidare o di non usare macchinari fino a quando la visione torni chiara.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse sono dolore oculare (19,0%), irritazione oculare (17,5%), iperemia oculare (5,5%), aumento della lacrimazione (4,9%) ed eritema palpebrale (1,7%), che generalmente sono stati transitorie e si sono verificate durante l'instillazione. Queste reazioni avverse sono coerenti con quelle segnalate durante l'esperienza post-marketing.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing sono state osservate le seguenti reazioni avverse, ordinate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Cheratite batterica Herpes zoster oftalmico
Patologie dell'occhio	Molto comune	Dolore oculare Irritazione oculare
	Comune	Eritema palpebrale Aumento della lacrimazione Iperemia oculare Visione offuscata Edema palpebrale Iperemia congiuntivale Prurito oculare
	Non comune	Edema congiuntivale Disturbo della lacrimazione Secrezione oculare Irritazione congiuntivale Congiuntivite Sensazione di corpo estraneo nell'occhio Depositi oculari Cheratite Blefarite Calazio Infiltrati della cornea Cicatrici corneali Prurito palpebrale Iridociclite Fastidio oculare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Reazione nella sede di applicazione
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dolore oculare

Una reazione avversa segnalata di frequente in associazione all'uso di IKERVIS durante gli studi clinici, probabilmente è da attribuire alla ciclosporina.

Infezioni generalizzate e localizzate

I pazienti in terapia immunosoppressiva, inclusa la ciclosporina, presentano un rischio aumentato di infezioni. Possono verificarsi sia infezioni generalizzate sia infezioni locali. È anche possibile che infezioni preesistenti si aggravino (vedere paragrafo 4.3). Sono stati segnalati poco comunemente casi di infezioni associati all'uso di IKERVIS.

Come misura precauzionale, è necessario prendere provvedimenti per ridurre l'assorbimento sistemico, (vedere il paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

È poco probabile che si verifichi un sovradosaggio topico in seguito a somministrazione oculare. Qualora si manifestasse un sovradosaggio con IKERVIS, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri oftalmologici, codice ATC: S01XA18.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

La ciclosporina (nota anche come ciclosporina A) è un polipeptide ciclico con attività immunomodulatoria e proprietà immunosoppressive. Ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza dei trapianti allogenici nell'animale e di migliorare significativamente la sopravvivenza del trapianto in tutti i tipi di trapianto di organi solidi nell'uomo.

La ciclosporina ha inoltre dimostrato di avere un effetto antinfiammatorio. Gli studi condotti sull'animale indicano che la ciclosporina inibisce lo sviluppo di reazioni cellulo-mediate. La ciclosporina ha dimostrato di inibire la produzione e/o il rilascio di citochine proinfiammatorie, inclusi l'interleuchina 2 (IL-2) o il fattore di crescita delle cellule T (TCGF). Ne è nota anche l'azione di up-regolazione nel rilascio delle citochine antinfiammatorie. La ciclosporina sembra bloccare i linfociti a riposo nella fase G0 o G1 del ciclo cellulare. Tutte le evidenze disponibili indicano che la ciclosporina agisce in modo specifico e reversibile sui linfociti e non sopprime l'emopoiesi, né ha effetti sulla funzione dei fagociti.

Nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco, una condizione cui potrebbe essere ascritta un meccanismo di tipo infiammatorio immunologico, dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene passivamente assorbita dagli infiltrati di linfociti T presenti nella cornea e nella congiuntiva, inattivando la calcineurina fosfatasi. L'inattivazione della calcineurina indotta dalla ciclosporina inibisce la defosforilazione del fattore di trascrizione NF-AT e impedisce la traslocazione di NF-AT nel nucleo, bloccando di conseguenza il rilascio di citochine proinfiammatorie come IL-2.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di IKERVIS sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco controllati con il veicolo, e condotti in pazienti adulti affetti da sindrome dell'occhio secco (cheratocongiuntivite secca) rispondenti ai criteri dell'*International Dry Eye Workshop* (DEWS).

Nello studio clinico autorizzativo, controllato con veicolo e in doppio cieco della durata di 12 mesi (studio SANSIKA), 246 pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco (DED, *Dry Eye Disease*) associata a cheratite **severa** (definita da un punteggio pari a 4 della scala di Oxford modificata, dopo colorazione corneale con fluoresceina (CFS, *Corneal Fluorescein Staining*)) sono stati randomizzati a ricevere una goccia di IKERVIS o di veicolo prima di andare a dormire ogni giorno per 6 mesi. I pazienti randomizzati al gruppo veicolo sono passati al trattamento con IKERVIS dopo 6 mesi. La percentuale di pazienti che hanno conseguito entro il mese 6 un miglioramento di almeno due gradi della cheratite (CFS) e un miglioramento del 30% dei sintomi, misurati mediante l'indice di Malattia della Superficie Oculare (OSDI, *Ocular Surface Disease Index*) è stata presa in considerazione come

obiettivo primario. La percentuale di pazienti responsivi nel gruppo IKERVIS è stata del 28,6% rispetto al 23,1% nel gruppo veicolo. La differenza non è stata statisticamente significativa ($p = 0,326$).

La severità della cheratite, valutata mediante CFS, è migliorata significativamente dal basale al mese 6 con IKERVIS rispetto al veicolo (la variazione media dal basale è stata di -1,764 con IKERVIS rispetto a -1,418 con il veicolo; $p = 0,037$). La percentuale di pazienti trattati con IKERVIS che hanno ottenuto un miglioramento di 3 gradi del punteggio CFS al mese 6 (da 4 a 1) è stata del 28,8%, rispetto al 9,6% dei pazienti trattati con il veicolo; l'analisi è da considerarsi a posteriori (*post-hoc*), e di conseguenza la solidità di questo risultato è limitata. L'effetto benefico sulla cheratite si è mantenuto nella fase in aperto dello studio, dal mese 6 fino al mese 12.

La variazione media dal basale del punteggio OSDI (punteggio massimo 100) è stata di -13,6 con IKERVIS e di -14,1 con il veicolo al mese 6 ($p = 0,858$). Inoltre, non è stato osservato alcun miglioramento con IKERVIS rispetto al veicolo al mese 6 per gli altri obiettivi secondari, tra cui il punteggio del fastidio oculare, il test di Schirmer, l'utilizzo concomitante di lacrime artificiali, la valutazione globale dell'efficacia da parte dello sperimentatore, il tempo di rottura del film lacrimale, la colorazione con verde di lissamina, il punteggio relativo alla qualità di vita e l'osmolarità lacrimale. Al mese 6 è stata osservata una riduzione dell'infiammazione della superficie oculare valutata mediante espressione dell'antigene leucocitario umano-DR (HLA-DR) (un obiettivo esplorativo) a favore di IKERVIS ($p = 0,021$).

Anche nello studio clinico di supporto, in doppio cieco e controllato con veicolo della durata di 6 mesi (studio SICCANOVE), 492 pazienti con DED associata a cheratite **da moderata a severa** (definita da un punteggio CFS compreso tra 2 e 4) sono stati randomizzati a ricevere IKERVIS o il veicolo prima di andare a dormire ogni giorno per 6 mesi. Gli obiettivi co-primari sono stati la variazione del punteggio CFS e la variazione del punteggio globale del fastidio oculare non correlato all'instillazione del medicinale in studio, entrambi misurati al mese 6. È stata rilevata una differenza limitata, ma statisticamente significativa, nel miglioramento del punteggio CFS tra i gruppi di trattamento al mese 6 a favore di IKERVIS (la variazione media dal basale del punteggio CFS è stata di -1,05 con IKERVIS e di -0,82 con il veicolo, $p = 0,009$).

La variazione media dal basale del punteggio relativo al fastidio oculare (valutato mediante una scala analogica visiva) è stata di -12,82 con IKERVIS e di -11,21 con il veicolo ($p = 0,808$).

In entrambi gli studi non è stato osservato un miglioramento significativo dei sintomi con IKERVIS rispetto al veicolo dopo 6 mesi di trattamento, sia utilizzando una scala analogica visiva sia utilizzando l'indice OSDI.

In entrambi gli studi in media un terzo dei pazienti presentava la sindrome di Sjögren; quanto alla popolazione complessiva, in questo sottogruppo di pazienti è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio CFS a favore di IKERVIS.

Una volta completato lo studio SANSIKA (della durata di 12 mesi), ai pazienti è stato chiesto di entrare nello studio Post SANSIKA. Si tratta di uno studio di estensione in aperto dello studio SANSIKA, non randomizzato, a braccio singolo, della durata di 24 mesi. Nello studio Post SANSIKA i pazienti hanno ricevuto il trattamento con IKERVIS alternato a nessun trattamento in funzione del punteggio CFS (i pazienti hanno ricevuto IKERVIS in presenza di un peggioramento della cheratite). Lo studio è stato disegnato per monitorare l'efficacia a lungo termine e i tassi di recidiva in pazienti precedentemente trattati con IKERVIS.

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la durata del miglioramento dopo l'interruzione del trattamento con IKERVIS avvenuta quando il paziente ha mostrato miglioramenti rispetto al basale nello studio SANSIKA (ossia, un miglioramento di almeno 2 gradi della scala di Oxford modificata).

Sono stati arruolati 67 pazienti (il 37,9% dei 177 pazienti che avevano terminato lo studio SANSIKA). Dopo un periodo di 24 mesi, il 61,3% dei 62 pazienti inclusi nella popolazione di efficacia primaria non aveva manifestato una recidiva in base ai punteggi CFS. La percentuale di pazienti che ha manifestato una recidiva severa della cheratite è stata del 35% e del 48% nei pazienti trattati con IKERVIS rispettivamente per 12 e 6 mesi nello studio SANSIKA.

In base al primo quartile (non è stato possibile stimare la mediana a causa del basso numero di recidive), il tempo alla recidiva (ritorno a un grado 4 della scala CFS) è stato ≤ 224 giorni e ≤ 175 giorni nei pazienti trattati con IKERVIS rispettivamente per 12 e per 6 mesi. I pazienti hanno trascorso più tempo in un grado CFS 2 (mediana: 12,7 settimane/anno) e in un grado 1 (mediana: 6,6 settimane/anno) rispetto al grado CFS 3 (mediana: 2,4 settimane/anno) e al grado CFS 4 e 5 (tempo mediano 0 settimane/anno).

La valutazione dei sintomi di DED mediante VAS ha fatto osservare un peggioramento del fastidio del paziente dal momento dell'interruzione del primo trattamento al momento della sua ripresa, eccetto per il dolore, che è rimasto relativamente basso e stabile. Il punteggio VAS mediano globale è aumentato dal momento dell'interruzione del primo trattamento (23,3%) al momento della sua ripresa (45,1%). Non sono stati osservati cambiamenti significativi negli altri obiettivi secondari (TBUT, colorazione con verde di lissamina e test di Schirmer, NEI-VFQ ed EQ-5D) nel corso dello studio di estensione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con IKERVIS in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella sindrome dell'occhio secco (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica nell'uomo con IKERVIS.

Le concentrazioni ematiche di IKERVIS sono state misurate utilizzando uno specifico saggio di cromatografia liquida ad alta pressione-spettrometria di massa. In 374 pazienti provenienti dai due studi di efficacia, le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina sono state misurate prima della somministrazione, dopo 6 mesi (studio SICCANOVE e studio SANSIKA) e dopo 12 mesi di trattamento (studio SANSIKA). Dopo 6 mesi di instillazione oculare di IKERVIS una volta al giorno, 327 pazienti presentavano valori al di sotto del limite inferiore di rilevazione (0,050 ng/mL) e 35 pazienti valori al di sotto del limite inferiore di quantificazione (0,100 ng/mL). Valori quantificabili non superiori a 0,206 ng/mL sono stati rilevati in otto pazienti, un quantitativo ritenuto trascurabile. Tre pazienti presentavano valori superiori al limite superiore di quantificazione (5 ng/mL), ma stavano già assumendo ciclosporina per via sistemica a dosi stabili, come consentito dal protocollo degli studi. Dopo 12 mesi di trattamento, i valori erano al di sotto del limite inferiore di rilevazione in 56 pazienti e al di sotto del limite inferiore di quantificazione in 19 pazienti. Sette pazienti presentavano valori quantificabili (da 0,105 a 1,27 ng/mL), tutti valori ritenuti trascurabili. Due pazienti presentavano valori superiori al limite superiore di quantificazione, ma anch'essi stavano già assumendo ciclosporina a dosi stabili dall'inclusione nello studio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, fototossicità e fotoallergia, genotossicità, potenziale cancerogenicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto con la somministrazione sistemica o a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trigliceridi a catena media
Cetalconio cloruro
Glicerolo

Tiloxapolo
Polossamero 188
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura del flacone il periodo di validità in uso è 3 mesi.
Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.
Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IKERVIS è fornito sterile in un flacone bianco in polietilene a bassa densità con un erogatore bianco e un sigillo antimanomissione.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1 flacone da 5 mL riempito con 2,5 mL di emulsione, scatola contenente 1 flacone da 11 mL riempito con 4,5 mL di emulsione o scatola contenente 1 flacone da 11 mL riempito con 7 mL di emulsione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

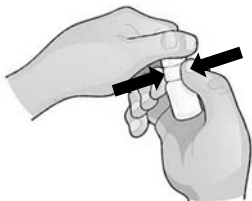
Istruzioni per l'uso

Prima della somministrazione del collirio:

- Lavarsi le mani prima di aprire il flacone.
- Non utilizzare il medicinale se il sigillo antimanomissione sul collo del flacone è rotto prima dell'uso iniziale.
- Quando si adopera il flacone per la prima volta, prima di somministrare il collirio occorre acquisire familiarità con l'uso del flacone stringendolo lentamente per far fuoriuscire una goccia lontano dall'occhio.
- Quando si è sicuri di riuscire a somministrare una goccia alla volta, scegliere la posizione che si considera più comoda per applicare il collirio (seduta, supina o in piedi davanti a uno specchio).
- Ogni volta che si apre un nuovo flacone, far fuoriuscire una goccia a vuoto per attivare il flacone.

Somministrazione:

1. Agitare delicatamente il flacone. Per aprire il flacone, tenere il flacone immediatamente al di sotto del tappo e svitare il tappo. La punta del flacone non deve entrare in contatto con qualsiasi oggetto in modo tale da evitare di contaminare l'emulsione.



2. Piegare indietro la testa e tenere il flacone al di sopra dell'occhio.
3. Abbassare la palpebra inferiore e rivolgere lo sguardo verso l'alto. Stringere delicatamente la parte centrale del flacone e lasciare cadere una goccia nell'occhio. Tenere presente che potrebbe trascorrere qualche secondo tra l'inizio della pressione sul flacone e la fuoriuscita della goccia. Non stringere eccessivamente il flacone.



4. Chiudere l'occhio e tenere premuto l'angolo interno dell'occhio con un dito per circa due minuti. Questo contribuirà a evitare che il medicinale si diffonda nel resto dell'organismo.



5. Ripetere le istruzioni dal punto 2 al punto 4 per somministrare una goccia del medicinale nell'altro occhio, se queste sono le indicazioni del medico. Talvolta il trattamento è destinato ad un solo occhio; sarà cura del medico indicare l'applicazione al singolo occhio e a specificare quale occhio deve essere trattato.
6. Dopo ogni uso e prima di riapplicare il tappo, scuotere il flacone una sola volta con un movimento verso il basso, senza toccare la punta del contagocce, in modo da eliminare eventuali residui di emulsione dalla punta. Questa operazione è necessaria per assicurare il rilascio delle gocce successive.



7. Pulire la cute intorno all'occhio da eventuali residui di emulsione.

Al termine del periodo di validità del medicinale, all'interno del flacone potrebbe essere rimasta ancora dell'emulsione. Non tentare di utilizzare il medicinale rimasto nel flacone dopo aver completato il trattamento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 marzo 2015
Data del rinnovo più recente: 09 marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

SANTEN Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finlandia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).