

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IKERVIS® 1 mg/ml Augentropfen, Emulsion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Emulsion enthält 1 mg Ciclosporin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Emulsion.
Milchig weiße Emulsion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiet

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich vor der Anwendung ihre Hände zu waschen. Vor der Anwendung sollte das Einzeldosisbehältnis vorsichtig geschüttelt werden.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Okuläre oder periokuläre Malignitäten oder prä-maligne Krankheitsbilder. Akute oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kontaktlinsen

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

Begleittherapie

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

Wirkungen auf das Immunsystem

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

Daher wird eine regelmäßige Untersuchung des Auges (der Augen), z. B. mindestens alle 6 Monate, empfohlen, wenn IKERVIS über Jahre angewendet wird.

Enthält Cetalkoniumchlorid

IKERVIS enthält Cetalkoniumchlorid. Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung entfernt und können nach dem Aufwachen

wieder eingesetzt werden. Cetalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinflussen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zu den Wirkungen von IKERVIS auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei Tieren, die intravenös mit Ciclosporin behandelt wurden, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Augenschmerzen (19,0%), Augenreizung (17,5%), Hyperämie der Augen (5,5%), verstärkte Produktion von Tränenflüssigkeit (4,9%) und Erythem des Augenlids (1,7%), die in der Regel vorübergehend sind und während des Einträufelns auftraten.

Diese Nebenwirkungen stimmen mit denen überein, die nach der Markteinführung berichtet wurden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Augenschmerzen

Hierbei handelt es sich um eine lokale Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von IKERVIS, die in klinischen Studien häufig berichtet wurde. Sie ist wahrscheinlich auf Ciclosporin zurückzuführen.

Generalisierte und lokale Infektionen

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, einschließlich Ciclosporin,

besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Es können sowohl generalisierte als auch lokale Infektionen auftreten. Bereits bestehende Infektionen können ebenfalls verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.3). Fälle von Infektionen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von IKERVIS gelegentlich berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Maßnahmen zur Reduzierung der systemischen Absorption eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Ciclosporin (auch als Ciclosporin A bezeichnet) ist ein zyklischer Polypeptid-Immunmodulator mit immunsuppressiven Eigenschaften. Es verlängert das Überleben von allogenen Transplantaten bei Tieren und verbessert signifikant das Überleben von allen Arten von Transplantaten nach soliden Organtransplantationen im Menschen. Ciclosporin besitzt auch eine nachgewiesene entzündungshemmende Wirkung. Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Ciclosporin die Entwicklung von zellvermittelten Reaktionen unterbindet. Es wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Produktion und/oder Freisetzung von proin-

flammatorischen Zytokinen, einschließlich Interleukin 2 (IL-2) oder T-Zell-Wachstumsfaktor (TCGF), unterdrückt. Es führt auch zu einer Erhöhung der Freisetzung von entzündungshemmenden Zytokinen. Ciclosporin scheint die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus zu blockieren. Alle vorliegenden Daten lassen vermuten, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf Lymphozyten wirkt und nicht die Hämatopoese unterdrückt und keine Wirkung auf die Funktion von phagozytischen Zellen hat.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Die Schwere der Keratitis, beurteilt mittels CFS, besserte sich unter IKERVIS im Vergleich zum Vehikel signifikant von Baseline bis Monat 6 (die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug $-1,764$ unter IKERVIS im Vergleich zu $-1,418$ unter Vehikel, $p = 0,037$). Der Anteil der mit IKERVIS behandelten Patienten, die in Monat 6 eine Verbesserung des CFS-Scores um 3 Grade zeigten (von 4 zu 1), betrug 28,8 % im Vergleich zu 9,6 % bei den mit dem Vehikel behandelten Patienten. Da es sich aber um eine Post-hoc-Analyse handelte, ist die Robustheit dieses Ergebnisses eingeschränkt. Die vorteilhafte Wirkung auf die Keratitis konnte in der offenen Phase der Studie von Monat 6 bis Monat 12 aufrechterhalten werden.

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

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

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

Die mittlere Veränderung des Scores für Augenbeschwerden (beurteilt auf einer visuellen Analogskala) gegenüber Baseline betrug $-12,82$ unter IKERVIS und $-11,21$ unter Vehikel ($p = 0,808$).

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

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

Nach Abschluss der SANSIKA-Studie (12-monatige Studie) wurden die Patienten gebeten, an der Post-SANSIKA-Studie teilzunehmen. Dabei handelte es sich um eine offene, nicht-randomisierte, einarmige, 24-monatige Folgestudie der SANSIKA-Studie. In der Post-SANSIKA-Studie erhielten die Patienten je nach CFS-Score entweder eine IKERVIS-Behandlung oder keine Behandlung (die Patienten erhielten IKERVIS, wenn sich die Keratitis verschlechterte).

Diese Studie sollte die langfristige Wirksamkeit sowie die Rezidivraten bei Patienten kontrollieren, die zuvor mit IKERVIS behandelt worden waren.

Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Dauer der Besserung nach Beendigung der IKERVIS-Behandlung, sobald bei dem Patienten eine Besserung gegenüber der Baseline der SANSIKA-Studie eingetreten war (d.h. eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte auf der modifizierten Oxford-Skala).

67 Patienten wurden in die Studie aufgenommen (37,9 % von den 177 Patienten, die SANSIKA abschlossen). Nach den 24 Monaten kam es bei 61,3 % der 62 Patienten, die in der primären Wirksamkeitspopulation enthalten waren, zu keinem Rezidiv basierend auf den CFS-Scores. Der Anteil der Patienten mit einem schweren Keratitis-Rezidiv, betrug 35 % und 48 % bei den Patienten, die 12 Monate bzw. 6 Monate mit IKERVIS in der SANSIKA-Studie behandelt wurden.

Basierend auf dem ersten Quartil (der Median konnte aufgrund der geringen Anzahl von Rezidiven nicht geschätzt werden) betrug die Zeit bis zum Rezidiv (zurück auf CFS Grad 4) ≤ 224 Tage und ≤ 175 Tage bei Patienten, die zuvor 12 Monate bzw. 6 Monate mit IKERVIS behandelt worden waren. Die Patienten waren länger bei CFS Grad 2 (Median 12,7 Wochen/Jahr) und Grad 1 (Median 6,6 Wochen/Jahr) als bei CFS Grad 3 (Median 2,4 Wochen/Jahr), CFS Grad 4 und 5 (Median 0 Wochen/Jahr).

Die Beurteilung der DED-Symptome auf der visuellen Analogskala (VAS) zeigte eine Verschlechterung der Beschwerden der Patienten ab dem Zeitpunkt, an dem die Behandlung erstmalig abgesetzt wurde, bis zu dem Zeitpunkt, an dem sie wieder aufgenommen wurde, mit Ausnahme der Schmerzen, die relativ niedrig und gleichbleibend waren. Der mediane globale VAS-Score stieg ab dem Zeitpunkt, an dem die Behandlung erstmalig abgesetzt wurde (23,3 %), bis zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung (45,1 %).

Es wurden keine signifikanten Veränderungen bei den anderen sekundären Endpunkten (TBUT, Lissamingrün-Anfärbung und Schirmer-Test, NEI-VFQ und EQ-5D) im Verlauf der Folgestudie beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Ein Beutel enthält fünf Einzeldosisbehältnisse.

Packungsgrößen: 30 und 90 Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

SANTEN OY
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19 März 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2020

10. STAND DER INFORMATION

01/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt