

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІКЕРВИС®

Склад:

діюча речовина: циклоспорин;

1 мл емульсії містить 1 мг циклоспорину;

допоміжні речовини: цеталконію хлорид, тригліцериди середнього ланцюга, тілоксапол, гліцерин, полоксамер 188, натрію гідроксид 0,1 N, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, емульсія.

Основні фізико-хімічні властивості: молочно-біла рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Інші офтальмологічні засоби. Циклоспорин.

Код АТХ S01X A18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічний ефект

Циклоспорин (також відомий як циклоспорин А) – це циклічний поліпептид, який є імуномодулятором і чинить імуносупресивну дію. Було показано, що препарат збільшує виживаність алогенних трансплантатів у тварин і значно збільшує виживаність будь-яких трансплантатів всіх органів у людини.

Було показано, що циклоспорин також має протизапальний ефект.

Дослідження на тваринах показали, що циклоспорин пригнічує розвиток клітинно-опосередкованих реакцій. Було показано, що циклоспорин пригнічує вироблення і вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін 2 (IL-2), або фактор росту Т-клітин (TCGF), а також підвищує вивільнення протизапальних цитокінів та блокує лімфоцити у фазі G0 або G1 клітинного циклу. Всі наявні дані показують, що циклоспорин чинить специфічну оборотну дію на лімфоцити і не пригнічує гематопоез, а також не впливає на фагоцити. У пацієнтів із синдромом сухого ока захворювання може розглядатися як імунозапальний процес. При місцевому застосуванні циклоспорин пасивно всмоктується в інфільтрати з Т-лімфоцитів в рогівці і кон'юнктиві й інактивує фосфатазу кальцинейрину. Інактивація кальцинейрину

призводить до інгібування дефосфорильованих факторів транскрипції NF-AT і запобігання транскрипції останнього в ядрі, блокуючи вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IL-2.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпека лікарського засобу ІКЕРВИС[®] досліджувалися в двох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів із сухим кератокон'юнктивітом (синдромом сухого ока), які відповідали критеріям Міжнародного мастеркласу з проблем сухого ока (DEWS).

У 12-місячному подвійно сліпому контрольованому клінічному дослідженні (SANSIKA) 246 пацієнтів із синдромом сухого ока (DED) з тяжким кератитом (вираженість якого визначалась методом забарвлення рогівки флуоресцеїном (CFS) з оцінкою 4 за модифікованою шкалою Oxford (CFS)) були рандомізовані для щоденного застосування 1 краплі лікарського засобу ІКЕРВИС[®] або речовини-провідника перед сном протягом 6 місяців. Пацієнти групи прийому речовини-провідника були переведені на лікарський засіб ІКЕРВИС[®] через 6 місяців. Первинною кінцевою точкою дослідження була частка пацієнтів, які досягали полегшення симптомів кератиту протягом 6 місяців як мінімум на 2 ступені тяжкості (за шкалою CFS), а також мали поліпшення симптомів на 30 %, оцінене за допомогою Індексу захворювання поверхні ока (OSDI). В учасників групи, які взяли участь у дослідженні, де застосовувався лікарський засіб ІКЕРВИС[®], поліпшення відзначалось у 28,6 %, порівняно з 23,1 % у контрольній групі. Різниця не була статистично значущою ($p = 0,326$).

Оцінка тяжкості кератиту, визначена за допомогою шкали CFS, значимо знизилась порівняно з початковою через 6 місяців застосування лікарського засобу ІКЕРВИС[®] порівняно з контролем (середня різниця від початкового рівня становила -1,764 в групі препарату ІКЕРВИС[®] проти -1,418 в контрольній групі, $p = 0,037$). Частка пацієнтів в групі застосування препарату ІКЕРВИС[®], які мали поліпшення на 3 ступені за шкалою CFS через 6 місяців (від 4 до 1), становила 28,8 % порівняно з 9,6 % у пацієнтів, які застосовували речовину-провідник, але це було визначено у post-hoc аналізі, що обмежує надійність цього результату. Сприятливий вплив на лікування кератиту зберігався протягом відкритої фази дослідження від 6 до 12 місяців.

Середня різниця від вихідної оцінки за 100-бальною шкалою OSDI становила 13,6 у разі застосування препарату ІКЕРВИС[®] і 14,1 у разі застосування речовини-провідника через 6 місяців ($p = 0,858$). Крім того, ніяких поліпшень не спостерігалось протягом застосування лікарського засобу ІКЕРВИС[®] порівняно з речовиною-провідником через 6 місяців відповідно до інших вторинних кінцевих точок, у тому числі оцінки очного дискомфорту, тесту Ширмера (Schirmer test), застосування супутніх штучних сліз, загальної оцінки ефективності дослідниками, тесту Норна, фарбування лізаміном зеленим, показника якості життя і осмолярності слюзи.

Лікарський засіб ІКЕРВИС[®] був кращим за критерієм зменшення поверхні очного запалення ($p = 0,021$), який оцінювали через 6 місяців за допомогою визначення експресії людського лейкоцитарного антигену-DR (HLA-DR) (дослідницька кінцева точка).

У 6-місячному подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (SICCANOVE) за участю 492 пацієнтів із синдромом сухого ока з помірним або тяжким кератитом (визначався за значеннями CFS від 2 до 4) учасники були рандомізовані в групи прийому препарату ІКЕРВИС[®] або речовини-провідника щоденно одноразово перед сном протягом 6 місяців. Первинними кінцевими точками були динаміка в оцінці за шкалою CFS і динаміка загальної оцінки очного дискомфорту, що не була пов'язана з інстиляцією

досліджуваним препаратом, які було визначено через 6 місяців. Невелика, але статистично значуща різниця в поліпшенні CFS спостерігалася між групами лікування протягом 6 місяців на користь лікарського засобу ІКЕРВИС® (середнє зниження від початкового рівня CFS- 1,05 з ІКЕРВИС® і- 0,82 з контрольним засобом, $p = 0,009$).

Середнє зниження від базової оцінки зміни очного дискомфорту (використовували Візуальну аналогову шкалу) становило -12,82 з ІКЕРВИС® і -11,21 з провідником ($p = 0,808$). В обох дослідженнях не спостерігалася значного поліпшення симптомів з ІКЕРВИС® порівняно з контрольною групою після 6 місяців лікування, що визначалося за допомогою Візуальної аналогової шкали або OSDI. В обох дослідженнях в середньому третина пацієнтів страждала синдромом Шегрена; як і в популяції загалом відзначено статистично значуще поліпшення CFS при застосуванні препарату ІКЕРВИС® у цій групі пацієнтів.

По завершенню дослідження SANSIKA (тривалість 12 місяців) пацієнтам було запропоновано включення в дослідження Post SANSIKA, що було відкритим нерандомізованим дослідженням в одній групі, у якому пацієнти отримували лікування препаратом ІКЕРВИС® або не отримували лікування залежно від оцінки CFS (пацієнти отримували ІКЕРВИС®, коли спостерігалася погіршення перебігу кератиту). Це дослідження було розроблено для моніторингу довгострокової ефективності та частоти рецидивів у пацієнтів, які раніше отримували ІКЕРВИС®.

Основна мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити тривалість поліпшення після припинення лікування лікарським засобом ІКЕРВИС®, як тільки стан пацієнта покращувався відносно вихідної оцінки в дослідженні SANSIKA (тобто щонайменше на 2 ступені за модифікованою шкалою Oxford).

67 пацієнтів були включені у дослідження (37,9 % з 177 пацієнтів, які закінчили дослідження SANSIKA). Після 24-місячного періоду 61,3 % з 62 пацієнтів в основній популяції ефективності не мали рецидиву за оцінкою CFS. Частка пацієнтів, які мали важкий рецидив кератиту, склала 35 % і 48 % відповідно у групах лікування препаратом ІКЕРВИС®, що тривало 12 або 6 місяців в дослідженні SANSIKA.

На основі даних першого квартилю (середній показник не може бути оцінений через невелике число рецидивів), час до рецидиву (повернення до 4 ступеня за оцінкою CFS) становив ≤ 224 дні і ≤ 175 днів у пацієнтів, які раніше отримували ІКЕРВИС® протягом 12 і 6 місяців відповідно. Пацієнти більше часу залишалися на CFS 2 ступеня (медіана 12,7 тижня/рік) і 1 ступеня (медіана 6,6 тижня/рік), ніж CFS 3 ступеня (медіана 2,4 тижня/рік), CFS 4 і 5 ступенів (середній час 0 тижнів/рік).

Оцінка симптомів сухого ока (DED) за візуальною аналоговою шкалою (VAS) показала посилення дискомфорту у пацієнта після того, як лікування вперше було припинено, до часу його відновлення, за винятком болю, який залишався відносно слабким і стабільним.

Загальний середній показник за візуальною шкалою (VAS) збільшився з моменту першого припинення (23,3 %) до моменту поновлення лікування (45,1 %). Жодні істотні зміни не спостерігалися і в інших вторинних кінцевих точках (TBUT, лісамінове зелене забарвлення і тест Ширмера, NEI-VFQ і EQ-5D) протягом розширеного дослідження.

Фармакокінетика.

Формальних досліджень фармакокінетики препарату ІКЕРВИС® за участю людей не проводилося.

Концентрація препарату ІКЕРВИС® в крові вимірювалася за допомогою специфічної рідинної хроматографії високого тиску/мас-спектрометрії. У 374 пацієнтів з двох досліджень ефективності вимірювалася концентрація циклоспорину в плазмі перед призначенням препарату та через 6 місяців (дослідження SICCANOVE і SANSIKA) і 12 місяців (дослідження SANSIKA) лікування. Після застосування препарату ІКЕРВИС® протягом 6 місяців 1 раз на добу у 327 пацієнтів цей показник був нижчий нижньої межі виявлення (0,050 нг/мл), а у 35 пацієнтів – нижчий нижньої межі кількісного визначення (0,100 нг/мл). У 8 пацієнтів визначалися вимірювані значення, що не перевищують 0,206 нг/мл, які можна вважати допустимо малими. У 3 пацієнтів показники перевищували верхню межу виявлення (5 нг с/мл), проте вони вже застосовували циклоспорин всередину в постійній дозі, що допускалося протоколами досліджень. Після 12 місяців лікування значення були нижчі межі виявлення у 56 пацієнтів і нижчі нижньої межі кількісного визначення у 19 пацієнтів. У 7 пацієнтів визначалися значення від 0,105 до 1,27 нг/мл. У 2 пацієнтів показники перевищували верхню межу виявлення, однак вони також застосовували циклоспорин всередину в постійній дозі з моменту включення в дослідження.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів із синдромом сухого ока при відсутності покращання на тлі терапії препаратами штучної сльози.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Злоякісні новоутворення очей або прилеглих тканин або передпухлинні стани.

Інфекції очей чи прилеглих тканин або підозра на них.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

ІКЕРВИС® не вивчався в дослідженнях щодо взаємодії.

Одночасне застосування препарату ІКЕРВИС® з очними краплями, що містять кортикостероїди, може посилити дію циклоспорину на імунну систему (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Застосування лікарського препарату ІКЕРВИС® пацієнтам з герпетичним ураженням очей в анамнезі не вивчали, тому його слід з обережністю застосовуватися таким пацієнтам.

Контактні лінзи

Застосування препарату пацієнтам, які носять контактні лінзи, не вивчалось. Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів з тяжким кератитом. Перед сном при застосуванні препарату слід знімати контактні лінзи і одягати їх після пробудження.

Супутня терапія

Є обмежений досвід застосування циклоспорину пацієнтам з глаукомою. Необхідно проводити регулярний клінічний моніторинг застосування препарату ІКЕРВИС® таким пацієнтам одночасно з іншими препаратами, особливо з бета-адреноблокаторами, які, як відомо, знижують слезовиділення.

Вплив на імунну систему

Офтальмологічні лікарські засоби, що впливають на імунну систему, в тому числі циклоспорин, можуть вплинути на захист організму хазяїна від місцевих інфекцій і злоякісних новоутворень. Тому рекомендується регулярне обстеження очей, щонайменше 1 раз кожні 6 місяців, у разі застосування препарату ІКЕРВИС® роками.

Вміст цеталконію хлориду

Препарат ІКЕРВИС® містить цеталконію хлорид. Перед закапуванням препарату лінзи слід зняти і одягти знову після пробудження.

Повідомлялось, що цеталконію хлорид може спричинити подразнення очей. Необхідно контролювати стан пацієнтів у разі тривалого застосування препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

ІКЕРВИС® не рекомендується застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективну контрацепцію.

Вагітність

Дані щодо застосування препарату ІКЕРВИС® вагітним жінкам відсутні.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність при системному застосуванні циклоспорину в дозах, що істотно перевищують максимальні дози, які застосовуються людині. Таким чином цей факт має мінімальне значення щодо клінічного застосування препарату ІКЕРВИС®.

Лікарський засіб ІКЕРВИС® не рекомендується застосовувати у період вагітності, якщо потенційна користь для вагітної не перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Після прийому всередину циклоспорин виводиться з грудним молоком. Відсутня достатня інформація про дію циклоспорину на новонароджених/грудних дітей. Однак при застосуванні циклоспорину у терапевтичних дозах у формі очних крапель малоймовірно, що препарат буде міститися в значній кількості в грудному молоці. Слід прийняти рішення щодо необхідності

продовження годування груддю або припинення/призупинення терапії препаратом ІКЕРВИС[®], беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини і користь проведення терапії для матері.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу препарату ІКЕРВИС[®] на репродуктивну функцію людини відсутні.

У тварин, яким вводили циклоспорин внутрішньовенно, не спостерігалось порушення здатності до запліднення.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

ІКЕРВИС[®] виявляє помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Лікарський засіб може викликати тимчасове двоїння в очах або інші порушення зору, що може впливати на здатність керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується не керувати транспортними засобами і не працювати з іншими механізмами, поки не відновиться нормальний зір.

Спосіб застосування та дози.

ІКЕРВИС[®] має призначати офтальмолог.

Лікарський засіб слід закапувати в кон'юнктивальний мішок.

Запобіжні заходи, яких необхідно взяти перед застосуванням препарату

Перед застосуванням препарату пацієнти повинні вимити руки.

Перед введенням необхідно обережно струсити тюбик-крапельницю для однократного використання.

Тільки для одноразового використання. Вмісту однієї тюбик-крапельниці для однократного використання достатньо для закапування в обидва ока. Невикористану емульсію слід негайно утилізувати.

Пацієнтам слід рекомендувати виконати носослізну оклюзію і тримати очі закритими протягом 2 хвилин після застосування препарату з метою зниження системного всмоктування. Це знизить імовірність системних небажаних ефектів і може підвищити місцеву активність лікарського засобу.

При застосуванні кількох місцевих офтальмологічних лікарських засобів слід дотримуватись як мінімум 15-хвилинного інтервалу. ІКЕРВИС[®] слід застосовувати останнім (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування

Рекомендована доза становить 1 краплю препарату один раз на добу в уражене око(-чі) перед сном.

Відповідь на лікування слід оцінювати не рідше 1 разу на 6 місяців.

У разі пропуску дози лікування слід продовжити з наступного дня в звичайному режимі. Необхідно рекомендувати пацієнтам не закапувати більше однієї краплі в уражене(-і) око(очі).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Застосування пацієнтам літнього віку вивчали під час клінічних досліджень.

Корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки

Дія циклоспорину не вивчалася у пацієнтів із порушеннями функцій печінки або нирок. Однак цим пацієнтам жодних спеціальних заходів не потрібно.

Діти

Відсутній достатній досвід застосування циклоспорину дітям (віком до 18 років) для лікування тяжкого кератиту із синдромом сухого ока при відсутності покращання на тлі терапії препаратами штучної сльози.

Передозування.

Місцеве передозування при закапуванні лікарського засобу в око малоімовірне. У разі виникнення передозування при застосуванні препарату ІКЕРВИС® необхідне проведення симптоматичної і підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Серед побічних реакцій частіше відзначалися біль в очах (19,0 %), подразнення очей (17,5 %), гіперемія очей (5,5 %), збільшення слюзовотечі (4,9%) і еритема повік (1,7 %), які зазвичай мали тимчасовий характер і виникали після закапування препарату.

Вказані побічні реакції збігаються з тими, про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Вказані нижче побічні реакції були отримані у ході клінічних досліджень або під час постмаркетингового застосування.

Вони впорядковані відповідно до класів систем органів і класифікуються за частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити на підставі

наявних даних).

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Нечасті	Бактеріальний кератит, оперізуючий герпес з ураженням очей
Порушення з боку очей	Дуже часті	Подразнення очей, біль в очах
	Часті	Еритема повік, збільшення слюзотечі, гіперемія очей, розмитий зір, набряклість повік, гіперемія кон'юнктиви, свербіж очей
	Нечасті	Набряк кон'юнктиви, порушення слюзовиділення, виділення з очей, подразнення кон'юнктиви, кон'юнктивіт, відчуття стороннього тіла в оці, відкладення в очах, кератит, блефарит, халазіон, інфільтрати в рогівці, рубцювання рогівки, свербіж повіки, іридоцикліт, дискомфорт у оці
Загальні порушення і ускладнення у місці застосування препарату	Нечасті	Реакція у місці застосування
Порушення з боку нервової системи	Нечасті	Головний біль

Опис окремих побічних реакцій

Біль в оці

За результатами проведення клінічних досліджень часто повідомлялося про виникнення як побічної реакції болю у місці застосування при лікуванні препаратом ІКЕРВИС®. Імовірно, це пов'язано з дією циклоспорину.

Генералізовані та локальні інфекції

Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, у тому числі циклоспорин, мають підвищений ризик розвитку інфекцій. Можуть розвиватися як генералізовані, так і локальні інфекції. Можливе також наростання тяжкості вже наявних інфекцій (див. розділ «Протипоказання»). Повідомлялося про нечасті випадки інфекцій, пов'язаних із застосуванням препарату ІКЕРВИС®.

Як запобіжний захід потрібно вжити заходів для зменшення системної абсорбції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Після відкриття алюмінієвих пакетів однодозові контейнери зберігати в темному місці, щоб уникнути випаровування.

Будь-який відкритий однодозовий контейнер із залишками емульсії потрібно утилізувати одразу після застосування.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

№ 30 (5 × 6) тубик-крапельниць для однократного застосування по 0,3 мл у ламінованих алюмінієвих пакетах, по 5 тубик-крапельниць у пакеті, по 6 пакетів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сантен АТ, Фінляндія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Келлопортінкату 1, Тампере, 33100, Фінляндія.