

## 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> або речовини-провідника перед сном протягом 6 місяців. Пацієнти групи прийому речовини-провідника були переведені на лікарський засіб ІКЕРВИС<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> порівняно з контролем (середня різниця від початкового рівня становила -1,764 в групі препарату ІКЕРВИС<sup>®</sup> проти -1,418 в контрольній групі,  $p = 0,037$ ). Частка пацієнтів в групі застосування препарату ІКЕРВИС<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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  $\leq 224$  дні і  $\leq 175$  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/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<sup>®</sup>, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини і користь проведення терапії для матері.

### *Репродуктивна функція*

Дані щодо впливу препарату ІКЕРВИС<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> має призначати офтальмолог.

Лікарський засіб слід закапувати в кон'юнктивальний мішок.

#### *Запобіжні заходи, яких необхідно вжити 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<sup>®</sup> 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 сльозотечі (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 слъзотечі, гіперемія очей, розмитий зір, набряклість повік, гіперемія кон'юнктиви, свербіж очей
	Нечасті	Набряк кон'юнктиви, порушення слъзовиділення, 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.