

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verkazia 1 mg/ml di 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.

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 cheratocongiuntivite di Vernal (VKC) severa nei bambini al di sopra di 4 anni e negli adolescenti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Verkazia può essere iniziato solo da un oculista o un operatore sanitario esperto in oftalmologia.

#### Posologia

##### *Bambini al di sopra di 4 anni e adolescenti*

La dose raccomandata è una goccia di Verkazia 4 volte al giorno (mattino, mezzogiorno, pomeriggio e sera) da applicare in ciascun occhio interessato durante la stagione in cui sono presenti i sintomi della VKC. Se i segni e sintomi della VKC persistono alla fine della stagione, il trattamento può essere mantenuto alla dose raccomandata oppure ridotto ad una goccia due volte al giorno una volta ottenuto un controllo adeguato dei segni e sintomi. Il trattamento deve essere interrotto in caso di risoluzione di segni e sintomi e ripreso in caso di ricomparsa degli stessi.

##### *Dose dimenticata*

Se si dimentica una dose, il trattamento deve continuare con la successiva applicazione come di consueto. I pazienti vanno avvisati di non applicare più di una goccia nell'occhio/i interessato/i.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione specifica per un uso di Verkazia nei bambini di età inferiore a 4 anni nel trattamento della cheratocongiuntivite Vernal severa.

#### *Pazienti con insufficienza renale o epatica*

L'effetto di Verkazia non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale o epatica. In queste popolazioni non è, tuttavia, necessario un particolare aggiustamento della dose.

#### Modo di somministrazione

Uso oftalmico

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale*

Istruire i pazienti sulla necessità 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.

I pazienti devono essere istruiti ad effettuare l'occlusione nasolacrimale e chiudere le palpebre per 2 minuti dopo l'applicazione, per ridurre l'assorbimento sistemico. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4).

Se si utilizza più di un medicinale oftalmico per uso topico, la somministrazione dei medicinali deve avvenire a distanza di almeno 15 minuti. Verkazia 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**

#### Lenti a contatto

I pazienti che indossano lenti a contatto non sono stati studiati. Pertanto, l'uso di Verkazia con le lenti a contatto non è raccomandato.

#### Terapia concomitante

La somministrazione concomitante di Verkazia e colliri contenenti corticosteroidi potrebbe potenziare gli effetti di Verkazia sul sistema immunitario. Tuttavia, in studi clinici, 18 pazienti hanno ricevuto Verkazia (4 volte al giorno) in co-somministrazione con colliri contenenti corticosteroidi e non è stato identificato alcun aumento del rischio di reazioni avverse correlate al sistema immunitario. Pertanto, occorre esercitare cautela quando vengono somministrati corticosteroidi in concomitanza con Verkazia (vedere paragrafo 4.5).

#### 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. ogni 3 – 6 mesi, in caso di uso di Verkazia per un periodo superiore a 12 mesi.

Verkazia non è stato studiato in pazienti con infezione da herpes simplex orofacciale attiva, storia di herpes oculare, varicella-zoster o infezione da vaccinia virus; pertanto, Si consiglia cautela in questi pazienti.

### Eccipiente

Verkazia contiene cetalconio cloruro, che può provocare irritazione oculare.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Verkazia.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

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

### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Verkazia in donne in gravidanza.

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

Verkazia 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 l'assorbimento sistemico, 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 rilevanti di prodotto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Verkazia 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 Verkazia sulla fertilità umana.

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

Verkazia altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o 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 informati 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 di Verkazia sono dolore oculare (11%) e prurito oculare (9%), che generalmente sono transitori e si verificano durante l'applicazione.

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Negli studi clinici 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 ( $< 1/10.000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Frequenza secondo MedDRA | Reazione avversa   |
|---|--------------------------|--|
| Infezioni ed infestazioni                           | Comune                   | Infezione delle vie respiratorie superiori.  |
|   | Non comune               | Cheratite batterica, herpes zoster oftalmico.  |
| Patologie del sistema nervoso                       | Comune                   | Cefalea.   |
| Patologie dell'occhio                               | Molto comune             | Dolore oculare.  |
|   | Comune                   | Prurito oculare, iperemia oculare, irritazione oculare, fastidio oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, incremento della lacrimazione, offuscamento della vista, eritema della palpebra, edema della palpebra. |
|   | Non comune               | Blefarite, edema congiuntivale.  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche   | Comune                   | Tosse.   |

#### 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 stato dimostrato che l'esposizione a Verkazia in seguito a somministrazione topica oculare è trascurabile. Qualora si manifestasse un sovradosaggio con Verkazia, sciacquare gli occhi con acqua per rimuoverlo e 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

Dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene assorbita passivamente dai linfociti T dove, legandosi con la ciclofilina A, inattiva la calcineurina impedendo in tal modo la traslocazione del fattore nucleare dei linfociti T attivati (NF-AT) nel nucleo, bloccando di conseguenza il rilascio di citochine proinfiammatorie come IL-2 e quindi l'attivazione dei linfociti T. L'inibizione di NF-AT interferisce anche con il processo allergico. La ciclosporina inibisce il rilascio dell'istamina dai mastociti e dai basofili attraverso la riduzione della produzione di IL-5; inoltre, può ridurre il reclutamento degli eosinofili e gli effetti sulla congiuntiva e sulla cornea. La ciclosporina è inoltre nota per la capacità di iper-regolare il rilascio delle citochine antinfiammatorie. 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.

#### Efficacia clinica

In uno studio clinico pivotal controllato con veicolo e in doppio cieco della durata di 12 mesi (studio VEKTIS), 169 pazienti affetti da VKC severa e cheratite severa (definita da un punteggio pari a 4 o 5 della scala di Oxford modificata) sono stati randomizzati a ricevere 4 gocce (dose elevata) di

Verkazia oppure 2 gocce (dose bassa) di Verkazia oppure 2 gocce o 4 gocce di veicolo per i primi 4 mesi (Periodo 1). I pazienti randomizzati al gruppo veicolo sono passati al trattamento con Verkazia (quattro volte o due volte al giorno) dal Mese 4 al Mese 12 (Periodo 2).

168 pazienti [127 bambini (75,6%) e 41 adolescenti (24,4%)] sono stati inseriti nelle analisi di efficacia. L'età media è stata di 9,2 anni (SD: 3,3, range: 4-17 anni). I pazienti di sesso maschile sono risultati più numerosi [n=132 (78,6%)] di quelli di sesso femminile [n=36 (21,4%)].

L'endpoint primario di efficacia, che era la variazione media aggiustata per penalità del punteggio al test di colorazione della cornea con fluoresceina (CFS) rispetto al basale e nel Periodo 1, ha considerato tutti i pazienti (n = 168). L'efficacia è stata valutata ogni mese durante il periodo di trattamento di 4 mesi e confrontata rispetto al basale utilizzando un criterio composito basato sulla valutazione della cheratite mediante scala di Oxford modificata, l'esigenza di una terapia di salvataggio (uso di steroidi topici) e la comparsa di ulcere corneali.

La differenza delle medie dei minimi quadrati (LS) vs. veicolo è stata di 0,76 (95% IC: 0,26, 1,27) per il gruppo trattato con la dose elevata e di 0,67 (95% CI: 0,16, 1,18) per il gruppo che ha ricevuto la dose bassa. Entrambe le differenze sono risultate statisticamente significative con  $p = 0,007$  per il gruppo trattato con la dose elevata e  $p = 0,010$  per quello trattato con la dose bassa.

Tuttavia, la rilevanza clinica dell'endpoint primario di efficacia è stata difficile da stabilire. In quel contesto, la percentuale di responders è stata considerata un endpoint più affidabile. Un responder è stato definito come un paziente 1) con punteggio medio al CFS nei 4 mesi di trattamento  $\leq 50\%$  rispetto al basale, 2) che non si è ritirato dallo studio per un motivo probabilmente correlato al trattamento, 3) che non ha riportato ulcere corneali e 4) che non ha dovuto fare ricorso a una terapia di salvataggio nei 4 mesi di trattamento. È stato osservato un numero significativamente più alto di responder al CFS in ambedue i gruppi trattati con il principio attivo rispetto al veicolo ( $p = 0,005$  per il gruppo a dosaggio maggiore e  $p = 0,010$  per il gruppo a dosaggio più basso) con il 55,4%, 50,0% e 27,6% dei responder nel gruppo trattato con dose elevata, dose bassa e veicolo, rispettivamente. La percentuale in eccesso rispetto al veicolo è stata di 27,8% per il gruppo trattato con dose elevata e 22,4% per quello trattato con dose bassa.

La terapia di salvataggio (steroidi topici) è stata utilizzata più frequentemente nel gruppo veicolo che in quello trattato con la dose elevata: il 32,1% dei pazienti del gruppo trattato con la dose elevata e il 31,5% di quelli del gruppo trattato con dose bassa ha ricevuto almeno un ciclo di terapia di salvataggio vs. il 53,4% di quelli inseriti nel gruppo veicolo.

Tutti i quattro sintomi (fotofobia, lacrimazione, prurito e secrezione di muco) sono migliorati nel tempo e la differenza rispetto al basale al Mese 4 per ciascun sintomo è risultata ampiamente superiore a 10 mm.

Per la media dei sintomi di VKC, la differenza nella media LS vs. veicolo nel gruppo trattato con la dose elevata è stata statisticamente significativa a tutti i punti temporali rispetto al veicolo: -19,4 mm ( $p < 0,05$ ).

La qualità di vita dei pazienti (questionario Quick) è risultata significativamente migliore nel gruppo trattato con dose elevata rispetto al gruppo veicolo. Il miglioramento è stato clinicamente rilevante come illustrato dalla dimensione dell'effetto nell'arco dei 4 mesi (dominio dei sintomi: 0,67 e dominio delle attività quotidiane: 0,44).

Nel Periodo 2, le analisi hanno evidenziato la stabilità dei miglioramenti raggiunti nel Periodo 1 per entrambi i regimi di dose.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

Le concentrazioni ematiche di Verkazia sono state misurate utilizzando uno specifico saggio di cromatografia liquida ad alta pressione-spettrometria di massa. In 166 pazienti al basale di uno studio di efficacia (55 pazienti nel gruppo trattato con dose elevata, 53 in quello trattato con dose bassa e 58 nel gruppo veicolo), le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina sono state misurate prima della somministrazione e dopo 2, 4 e 12 mesi di trattamento.

Nel gruppo trattato con dose elevata dopo 4 mesi di applicazione oculare di Verkazia 4 volte al giorno, il valore massimo quantificabile rilevato nei 14 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,670 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile. Al mese 12, il valore massimo quantificabile rilevato nei 12 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,291 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile.

Nel gruppo trattato con dose bassa dopo 4 mesi di applicazione oculare di Verkazia 2 volte al giorno, il valore massimo quantificabile rilevato nei 5 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,336 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile. Al mese 12, il valore massimo quantificabile rilevato nei 5 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,300 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile.

### **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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trigliceridi a catena media  
Cetalconio cloruro  
Glicerolo  
Tiloxapolo  
Polossamero 188  
Idrossido di sodio (per correggere il 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.

Conservare i contenitori monodose nelle bustine per proteggere il medicinale dalla luce e per evitarne l'evaporazione.

Gettare immediatamente dopo l'uso eventuali contenitori monodose aperti.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) da 0,3 ml confezionati in una bustina di alluminio laminato sigillato.

Una bustina contiene 5 contenitori monodose.

Confezioni da 30, 60, 90 o 120 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/1/17/1219/001  
EU/1/17/1219/002  
EU/1/17/1219/003  
EU/1/17/1219/004

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 6 luglio 2018

### **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>.



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verkazia 1 mg/ml di 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.

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 cheratocongiuntivite di Vernal (VKC) severa nei bambini al di sopra di 4 anni e negli adolescenti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

##### *Bambini al di sopra di 4 anni e adolescenti*

La dose raccomandata è una goccia di Verkazia 4 volte al giorno (mattino, mezzogiorno, pomeriggio e sera) da applicare in ciascun occhio interessato durante la stagione in cui sono presenti i sintomi della VKC. Se i segni e sintomi della VKC persistono alla fine della stagione, il trattamento può essere mantenuto alla dose raccomandata oppure ridotto ad una goccia due volte al giorno una volta ottenuto un controllo adeguato dei segni e sintomi. Il trattamento deve essere interrotto in caso di risoluzione di segni e sintomi e ripreso in caso di ricomparsa degli stessi.

##### *Dose dimenticata*

Se si dimentica una dose, il trattamento deve continuare con la successiva applicazione come di consueto. I pazienti vanno avvisati di non applicare più di una goccia nell'occhio/i interessato/i.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione specifica per un uso di Verkazia nei bambini di età inferiore a 4 anni nel trattamento della cheratocongiuntivite Vernal severa.

##### *Pazienti con insufficienza renale o epatica*

L'effetto di Verkazia non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale o epatica. In queste popolazioni non è, tuttavia, necessario un particolare aggiustamento della dose.

#### Modo di somministrazione

Uso oftalmico

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale*

Istruire i pazienti sulla necessità di lavarsi le mani prima dell'utilizzo.

Prima della somministrazione, il flacone deve essere agitato delicatamente.

I pazienti devono essere istruiti ad effettuare l'occlusione nasolacrimale e chiudere le palpebre per 2 minuti dopo l'applicazione, per ridurre l'assorbimento sistemico. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4).

Se si utilizza più di un medicinale oftalmico per uso topico, la somministrazione dei medicinali deve avvenire a distanza di almeno 15 minuti. Verkazia 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**

#### Lenti a contatto

I pazienti che indossano lenti a contatto non sono stati studiati. Pertanto, l'uso di Verkazia con le lenti a contatto non è raccomandato.

#### Terapia concomitante

La somministrazione concomitante di Verkazia e colliri contenenti corticosteroidi potrebbe potenziare gli effetti di Verkazia sul sistema immunitario. Tuttavia, in studi clinici, 18 pazienti hanno ricevuto Verkazia (4 volte al giorno) in co-somministrazione con colliri contenenti corticosteroidi e non è stato identificato alcun aumento del rischio di reazioni avverse correlate al sistema immunitario. Pertanto, occorre esercitare cautela quando vengono somministrati corticosteroidi in concomitanza con Verkazia (vedere paragrafo 4.5).

#### 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. ogni 3 – 6 mesi, in caso di uso di Verkazia per un periodo superiore a 12 mesi.

Verkazia non è stato studiato in pazienti con infezione da herpes simplex orofacciale attiva, storia di herpes oculare, varicella-zoster o infezione da vaccinia virus; pertanto, si consiglia cautela in questi pazienti.

#### Eccipiente

Verkazia contiene cetalconio cloruro, che può provocare irritazione oculare.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Verkazia.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

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

##### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Verkazia in donne in gravidanza.

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

Verkazia 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 l'assorbimento sistemico, 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 rilevanti di prodotto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Verkazia, 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 Verkazia sulla fertilità umana.

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

Verkazia altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o 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 informati 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 di Verkazia sono dolore oculare (11%) e prurito oculare (9%), che generalmente sono transitori e si verificano durante l'applicazione.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Negli studi clinici 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 ( $< 1/10.000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Frequenza secondo MedDRA | Reazione avversa   |
|---|--------------------------|--|
| Infezioni ed infestazioni                           | Comune                   | Infezione delle vie respiratorie superiori.  |
|   | Non comune               | Cheratite batterica, herpes zoster oftalmico.  |
| Patologie del sistema nervoso                       | Comune                   | Cefalea.   |
| Patologie dell'occhio                               | Molto comune             | Dolore oculare.  |
|   | Comune                   | Prurito oculare, iperemia oculare, irritazione oculare, fastidio oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, incremento della lacrimazione, offuscamento della vista, eritema della palpebra, edema della palpebra. |
|   | Non comune               | Blefarite, edema congiuntivale.  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche   | Comune                   | Tosse.   |

#### 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 stato dimostrato che l'esposizione a Verkazia in seguito a somministrazione topica oculare è trascurabile. Qualora si manifestasse un sovradosaggio con Verkazia, sciacquare gli occhi con acqua per rimuoverlo e 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

Dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene assorbita passivamente dai linfociti T dove, legandosi con la ciclofilina A, inattiva la calcineurina e impedisce in tal modo la traslocazione del fattore nucleare dei linfociti T attivati (NF-AT) nel nucleo, bloccando di conseguenza il rilascio di citochine proinfiammatorie come IL-2 e quindi l'attivazione dei linfociti T. L'inibizione di NF-AT interferisce anche con il processo allergico. La ciclosporina inibisce il rilascio dell'istamina dai mastociti e dai basofili attraverso la riduzione della produzione di IL-5; inoltre, può ridurre il reclutamento degli eosinofili e gli effetti sulla congiuntiva e sulla cornea. La ciclosporina è inoltre nota per la capacità di iper-regolare il rilascio delle citochine antinfiammatorie. 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.

#### Efficacia clinica

In uno studio clinico *pivotal* controllato con veicolo e in doppio cieco della durata di 12 mesi (studio VEKTIS), 169 pazienti affetti da VKC severa e cheratite severa (definita da un punteggio pari a 4 o 5 della scala di Oxford modificata) sono stati randomizzati a ricevere 4 gocce (dose elevata) di

Verkazia oppure 2 gocce (dose bassa) di Verkazia oppure 2 gocce o 4 gocce di veicolo per i primi 4 mesi (Periodo 1). I pazienti randomizzati al gruppo veicolo sono passati al trattamento con Verkazia (quattro volte o due volte al giorno) dal Mese 4 al Mese 12 (Periodo 2).

168 pazienti [127 bambini (75,6%) e 41 adolescenti (24,4%)] sono stati inseriti nelle analisi di efficacia. L'età media è stata di 9,2 anni (SD: 3,3, range: 4-17 anni). I pazienti di sesso maschile sono risultati più numerosi [n=132 (78,6%)] di quelli di sesso femminile [n=36 (21,4%)].

L'endpoint primario di efficacia, che era la variazione media aggiustata per penalità del punteggio al test di colorazione della cornea con fluoresceina (CFS) rispetto al basale e nel Periodo 1, ha considerato tutti i pazienti (n = 168). L'efficacia è stata valutata ogni mese durante il periodo di trattamento di 4 mesi e confrontata rispetto al basale utilizzando un criterio composito basato sulla valutazione della cheratite mediante scala di Oxford modificata, l'esigenza di una terapia di salvataggio (uso di steroidi topici) e la comparsa di ulcere corneali.

La differenza delle medie dei minimi quadrati (LS) vs. veicolo è stata di 0,76 (95% IC: 0,26, 1,27) per il gruppo trattato con la dose elevata e di 0,67 (95% CI: 0,16, 1,18) per il gruppo che ha ricevuto la dose bassa. Entrambe le differenze sono risultate statisticamente significative con  $p = 0,007$  per il gruppo trattato con la dose elevata e  $p = 0,010$  per quello trattato con la dose bassa.

Tuttavia, la rilevanza clinica dell'endpoint primario di efficacia è stata difficile da stabilire. In quel contesto, la percentuale di *responders* è stata considerata un endpoint più affidabile. Un *responder* è stato definito come un paziente 1) con punteggio medio al CFS nei 4 mesi di trattamento  $\leq 50\%$  rispetto al basale, 2) che non si è ritirato dallo studio per un motivo probabilmente correlato al trattamento, 3) che non ha riportato ulcere corneali e 4) che non ha dovuto fare ricorso a una terapia di salvataggio nei 4 mesi di trattamento. È stato osservato un numero significativamente più alto di *responder* al CFS in ambedue i gruppi trattati con il principio attivo rispetto al veicolo ( $p = 0,005$  per il gruppo a dosaggio maggiore e  $p = 0,010$  per il gruppo a dosaggio più basso) con il 55,4%, 50,0% e 27,6% dei *responder* nel gruppo trattato con dose elevata, dose bassa e veicolo, rispettivamente. La percentuale in eccesso rispetto al veicolo è stata di 27,8% per il gruppo trattato con dose elevata e 22,4% per quello trattato con dose bassa.

La terapia di salvataggio (steroidi topici) è stata utilizzata più frequentemente nel gruppo veicolo che in quello trattato con la dose elevata: il 32,1% dei pazienti del gruppo trattato con la dose elevata e il 31,5% di quelli del gruppo trattato con dose bassa ha ricevuto almeno un ciclo di terapia di salvataggio vs. il 53,4% di quelli inseriti nel gruppo veicolo.

Tutti i quattro sintomi (fotofobia, lacrimazione, prurito e secrezione di muco) sono migliorati nel tempo e la differenza rispetto al basale al Mese 4 per ciascun sintomo è risultata ampiamente superiore a 10 mm.

Per la media dei sintomi di VKC, la differenza nella media LS vs. veicolo nel gruppo trattato con la dose elevata è stata statisticamente significativa a tutti i punti temporali rispetto al veicolo: -19,4 mm ( $p < 0,05$ ).

La qualità di vita dei pazienti (questionario Quick) è risultata significativamente migliore nel gruppo trattato con dose elevata rispetto al gruppo veicolo. Il miglioramento è stato clinicamente rilevante come illustrato dalla dimensione dell'effetto nell'arco dei 4 mesi (dominio dei sintomi: 0,67 e dominio delle attività quotidiane: 0,44).

Nel Periodo 2, le analisi hanno evidenziato la stabilità dei miglioramenti raggiunti nel Periodo 1 per entrambi i regimi di dose.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Le concentrazioni ematiche di Verkazia sono state misurate utilizzando uno specifico saggio di cromatografia liquida ad alta pressione-spettrometria di massa. In 166 pazienti al basale di uno studio di efficacia (55 pazienti nel gruppo trattato con dose elevata, 53 in quello trattato con dose bassa e 58 nel gruppo veicolo), le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina sono state misurate prima della somministrazione e dopo 2, 4 e 12 mesi di trattamento.

Nel gruppo trattato con dose elevata dopo 4 mesi di applicazione oculare di Verkazia 4 volte al giorno, il valore massimo quantificabile rilevato nei 14 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,670 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile. Al mese 12, il valore massimo quantificabile rilevato nei 12 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,291 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile.

Nel gruppo trattato con dose bassa dopo 4 mesi di applicazione oculare di Verkazia 2 volte al giorno, il valore massimo quantificabile rilevato nei 5 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,336 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile. Al mese 12, il valore massimo quantificabile rilevato nei 5 pazienti che presentavano livelli di ciclosporine quantificabili era pari a 0,300 ng/ml, un quantitativo ritenuto trascurabile.

### **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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Dopo la prima apertura del flacone: 4 settimane.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.  
Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Verkazia è fornito sterile in un flacone bianco in polietilene a bassa densità (volume di 9 ml in un contenitore da 11 ml) con un ugello bianco e un sigillo antimanomissione.

Scatola contenente 1 flacone.

## **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/1/17/1219/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 6 luglio 2018

## **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. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

EXCELVISION  
27 rue de la Lombardière  
ZI la Lombardière  
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 concordato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO CONTENENTE I CONTENITORI MONODOSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verkazia 1 mg/ml di collirio, emulsione  
ciclosporina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un contenitore monodose da 0,3 ml di collirio emulsione contiene 0,3 mg di ciclosporina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: trigliceridi a catena media, cetalconio cloruro, glicerolo, tiloxapolo, polossamero 188, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.  
Consultare il foglietto per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Collirio, emulsione

30 contenitori monodose  
60 contenitori monodose  
90 contenitori monodose  
120 contenitori monodose

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Esclusivamente monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso oftalmico.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Gettare immediatamente dopo l'uso eventuali contenitori monodose aperti.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non congelare.  
Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1219/001  
EU/1/17/1219/002  
EU/1/17/1219/003  
EU/1/17/1219/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

verkazia

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**ETICHETTA SUL SACCHETTO PER CONTENITORI MONODOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verkazia 1 mg/ml di collirio, emulsione  
ciclosporina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Santen Oy

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso oftalmico.  
5 contenitori monodose.  
Esclusivamente monouso.  
Non congelare.  
Consultare il foglietto per ulteriori informazioni.  
Conservare i contenitori monodose in bustine per proteggere il medicinale dalla luce e per evitarne l'evaporazione.  
Gettare immediatamente dopo l'uso eventuali contenitori monodose aperti.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER CONTENITORE MONODOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Verkazia 1 mg/ml di collirio, emulsione  
ciclosporina  
Uso oftalmico

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

0,3 ml



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONAMENTO CONTENENTE UN FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verkazia 1 mg/ml di collirio, emulsione  
ciclosporina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

1 ml di emulsione contiene 1 mg di ciclosporina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: trigliceridi a catena media, cetalconio cloruro, glicerolo, tiloxapolo, polossamero 188,  
idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.  
Consultare il foglietto per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Collirio, emulsione

1 x 9 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso oftalmico.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Gettare 4 settimane dopo la prima apertura.  
Data di apertura:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non congelare.  
Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1219/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

verkazia

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA SUL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Verkazia 1 mg/ml di collirio emulsione  
ciclosporina  
Uso oftalmico

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

9 ml

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Verkazia 1 mg/ml di collirio, emulsione** ciclosporina (ciclosporin)

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Verkazia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Verkazia
3. Come usare Verkazia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Verkazia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Verkazia e a cosa serve**

Verkazia contiene il principio attivo ciclosporina. La ciclosporina riduce l'attività del sistema immunitario (di difesa) dell'organismo e in questo modo riduce l'infiammazione (risposta corporea a stimoli dannosi).

Verkazia si usa nel trattamento della cheratocongiuntivite Vernal grave (una condizione di natura allergica dell'occhio che insorge più frequentemente a primavera e che colpisce lo strato trasparente che si trova nella parte anteriore dell'occhio e la sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio).

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Verkazia**

##### **Non usi Verkazia**

- se è allergico alla ciclosporina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha avuto, o ha, un tumore localizzato all'occhio o alla regione intorno all'occhio
- se ha un'infezione oculare.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Usare Verkazia nell'occhio solo secondo le modalità descritte al paragrafo 3. Non superare il periodo di trattamento prescritto dal medico.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Verkazia:

- se ha avuto, o sospetta di avere, un'infezione oculare
- se ha qualunque altra malattia dell'occhio
- se usa lenti a contatto (l'uso di Verkazia non è raccomandato con le lenti a contatto).

##### **Bambini e adolescenti**

Non usi Verkazia nei bambini di età inferiore a 4 anni.

### **Altri medicinali e Verkazia**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Consulti il medico se sta usando colliri contenenti steroidi somministrati simultaneamente a Verkazia perché questa associazione potrebbe accrescere il rischio di infezioni locali.

Se si utilizza Verkazia per più di 12 mesi, consultare un medico regolarmente, ad esempio ogni 3 - 6 mesi.

Se sta usando altri colliri, usi Verkazia **almeno 15 minuti** dopo l'uso dell'altro collirio.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Verkazia non deve essere usata in gravidanza. Se è possibile che rimanga incinta, deve fare uso di un contraccettivo mentre usa questo medicinale.

Verkazia potrebbe essere presente nel latte materno in piccolissime quantità. Se sta allattando, consulti il medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dopo aver usato il collirio Verkazia potrebbe accusare un temporaneo offuscamento, o potrebbero insorgere altri disturbi della vista. Se questo accade, aspetti che la vista migliori prima di mettersi alla guida di veicoli o di utilizzare macchinari.

### **Verkazia contiene cetalconio cloruro**

Il cetalconio cloruro può causare irritazione oculare.

## **3. Come usare Verkazia**

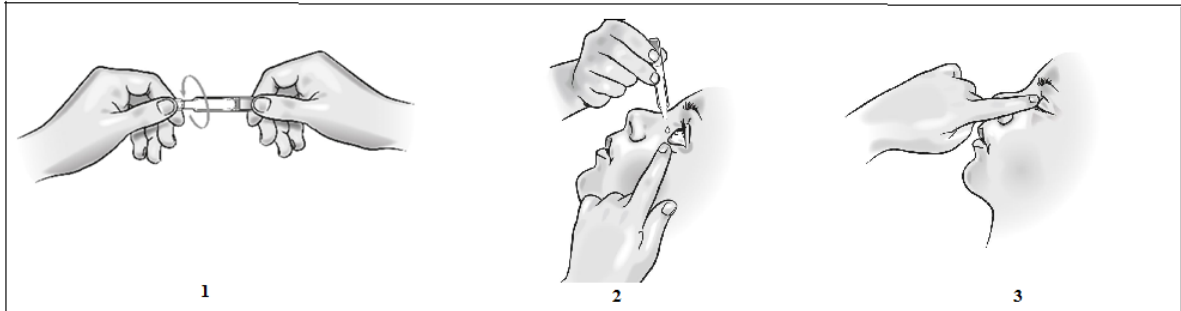
Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

È necessario che un familiare/o una persona che si prende cura del bambino lo aiuti all'inizio del trattamento con Verkazia, soprattutto se il bambino ha meno di 10 anni, e che continui a controllarlo fino a che il bambino non è in grado di usare correttamente Verkazia senza aiuto.

La dose raccomandata è 1 goccia di Verkazia in ogni occhio interessato 4 volte al giorno (mattino, mezzogiorno, pomeriggio e sera). Continuare il trattamento con Verkazia così come prescritto dal medico.

### **Istruzioni per l'uso**

Segua attentamente queste istruzioni. Se c'è qualcosa che non ha capito si rivolga al medico o al farmacista.



1. Si lavi le mani.
2. Apra la bustina di alluminio contenente 5 contenitori monodose.
3. Prenda un contenitore monodose dalla bustina di alluminio, lasciando gli altri nella bustina.
4. Agiti delicatamente il contenitore monodose.
5. Sviti il cappuccio (**figura 1**).
6. Abbassi la palpebra inferiore (**figura 2**).
7. Pieghi indietro la testa e sollevi lo sguardo verso l'alto.
8. Con delicatezza sprema una goccia di medicinale lasciandola cadere sull'occhio. Faccia attenzione a che la punta del contenitore monodose non venga a contatto con l'occhio.
9. Apra e chiuda la palpebra in modo che il medicinale si diffonda sulla superficie dell'occhio.
10. Dopo aver applicato Verkazia, esercitare una leggera pressione con un dito sull'angolo interno della palpebra, vicino al naso, per 2 minuti (**figura 3**). In quest'area si trova un piccolo dotto che serve a drenare le lacrime dall'occhio verso il naso. Esercitando una pressione proprio in questo punto si chiude l'apertura di questo dotto di drenaggio. In questo modo si evita che Verkazia si diffonda nel resto dell'organismo.
11. Se si applica il collirio a entrambi gli occhi, ripetere i punti da 6 a 9 per l'altro occhio.
12. Getti immediatamente il contenitore monodose dopo l'uso, anche se vi è ancora un residuo di medicinale.

Se la goccia non cade sull'occhio, ripeta l'operazione.

**Se usa più Verkazia di quanto deve**, sciacqui l'occhio con acqua. Non applichi altre gocce fino al momento della dose successiva.

**Se dimentica di usare Verkazia, aspetti la dose successiva, come da programma.** Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non usi più di 1 goccia 4 volte al giorno per occhio interessato.

**Se interrompe il trattamento con Verkazia** senza consultare il medico, l'allergia oculare non sarà controllata e potrebbe sviluppare problemi alla vista a lungo termine.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Sono stati segnalati per Verkazia i seguenti effetti indesiderati:**

Gli effetti indesiderati più comuni sono a carico dell'occhio e della regione perioculare.

**Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

Dolore quando le gocce vengono a contatto con l'occhio.

**Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

*Effetti indesiderati comuni a carico dell'occhio:*

Prurito, rossore, irritazione e fastidio all'occhio o alla regione perioculare, inclusa la sensazione di corpo estraneo nell'occhio. Aumento della secrezione lacrimale e offuscamento della vista quando le gocce vengono a contatto con l'occhio. Gonfiore e rossore della palpebra.

*Effetti indesiderati comuni non a carico dell'occhio:*

Infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, mal di testa.

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)**

Gonfiore della palpebra e della congiuntiva (membrana sottile che avvolge la porzione anteriore dell'occhio). Infezione batterica della cornea (porzione anteriore trasparente dell'occhio). Infezione oculare causata dal virus herpes zoster.

**Segnalazione di effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Verkazia**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sull'etichetta del sacchetto di alluminio e sull'etichetta del contenitore monodose dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservi i contenitori monodose in bustine per proteggere il medicinale dalla luce e per evitarne l'evaporazione.

Getti immediatamente dopo l'uso eventuali contenitori monodose aperti.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene Verkazia**

- Il principio attivo è la ciclosporina. Un ml di Verkazia contiene 1 mg di ciclosporina.
- Gli altri componenti sono trigliceridi a catena media, cetalconio cloruro, glicerolo, tiloxapolo, polossamero 188, idrossido di sodio (per correggere il pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Verkazia e contenuto della confezione**

Verkazia è un collirio, emulsione di colore bianco latte.



È fornita in contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE).

Ciascun contenitore monodose contiene 0,3 ml di collirio, emulsione.

I contenitori monodose sono avvolti in una bustina sigillata di alluminio.

Confezioni: da 30, 60, 90 e 120 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

#### **Produttori**

EXCELVISION  
27 rue de la Lombardière  
ZI la Lombardière  
07100 Annonay  
Francia

Santen Oy  
Kelloportinkatu 1  
33100 Tampere  
Finlandia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Santen Oy  
Tél/Tel : +32 (0) 24019172

#### **България**

Santen Oy  
Тел.: +359 (0) 888 755 393

#### **Česká republika**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

#### **Danmark**

Santen Oy  
Tlf: +45 898 713 35

#### **Deutschland**

Santen GmbH  
Tel: +49 (0) 3030809610

#### **Eesti**

Santen Oy  
Tel: +372 5067559

#### **Ελλάδα**

Santen Oy  
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

#### **Lietuva**

Santen Oy  
Tel: +370 37 366628

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Santen Oy  
Tél/Tel : +352 (0) 27862006

#### **Magyarország**

Santen Oy  
Tel.: +358 (0) 3 284 8111

#### **Malta**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

#### **Nederland**

Santen Oy  
Tel: +31 (0) 207139206

#### **Norge**

Santen Oy  
Tlf: +47 21939612

#### **Österreich**

Santen Oy  
Tel: +43 (0) 720116199

**España**

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

**France**

Santen S.A.S.  
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

**Hrvatska**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Ireland**

Santen Oy  
Tel: +353 (0) 16950008

**Ísland**

Santen Oy  
Sími: +358 (0) 3 284 8111

**Italia**

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

**Κύπρος**

Santen Oy  
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

**Latvija**

Santen Oy  
Tel: +371 677 917 80

**Polska**

Santen Oy  
Tel.: +48(0) 221042096

**Portugal**

Santen Oy  
Tel: +351 308 805 912

**România**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Slovenija**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Slovenská republika**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Suomi/Finland**

Santen Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

**Sverige**

Santen Oy  
Tel: +46 (0) 850598833

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.**

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

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Verkazia 1 mg/ml di collirio, emulsione** ciclosporina (ciclosporin)

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Verkazia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Verkazia
3. Come usare Verkazia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Verkazia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Verkazia e a cosa serve**

Verkazia contiene il principio attivo ciclosporina. La ciclosporina riduce l'attività del sistema immunitario (di difesa) dell'organismo e in questo modo riduce l'infiammazione (risposta corporea a stimoli dannosi).

Verkazia si usa nel trattamento della cheratocongiuntivite Vernal grave (una condizione di natura allergica dell'occhio che insorge più frequentemente a primavera e che colpisce lo strato trasparente che si trova nella parte anteriore dell'occhio e la sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio).

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Verkazia**

##### **Non usi Verkazia**

- se è allergico alla ciclosporina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha avuto, o ha, un tumore localizzato all'occhio o alla regione intorno all'occhio
- se ha un'infezione oculare.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Usare Verkazia nell'occhio solo secondo le modalità descritte al paragrafo 3. Non superare il periodo di trattamento prescritto dal medico.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Verkazia:

- se ha avuto, o sospetta di avere, un'infezione oculare
- se ha qualunque altra malattia dell'occhio
- se usa lenti a contatto (l'uso di Verkazia non è raccomandato con le lenti a contatto).

##### **Bambini e adolescenti**

Non usi Verkazia nei bambini di età inferiore a 4 anni.

### **Altri medicinali e Verkazia**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Consulti il medico se sta usando colliri contenenti steroidi somministrati simultaneamente a Verkazia perché questa associazione potrebbe accrescere il rischio di infezioni locali.

Se utilizza Verkazia per più di 12 mesi, consultare un medico regolarmente, ad esempio ogni 3 - 6 mesi.

Se sta usando altri colliri, usi Verkazia **almeno 15 minuti** dopo l'uso dell'altro collirio.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Verkazia non deve essere usata in gravidanza. Se è possibile che rimanga incinta, deve fare uso di un contraccettivo mentre usa questo medicinale.

Verkazia potrebbe essere presente nel latte materno in piccolissime quantità. Se sta allattando, consulti il medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dopo aver usato il collirio Verkazia potrebbe accusare un temporaneo offuscamento, o potrebbero insorgere altri disturbi della vista. Se questo accade, aspetti che la vista migliori prima di mettersi alla guida di veicoli o di utilizzare macchinari.

### **Verkazia contiene cetalconio cloruro**

Il cetalconio cloruro può causare irritazione oculare.

## **3. Come usare Verkazia**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

È necessario che un familiare/o una persona che si prende cura del bambino lo aiuti all'inizio del trattamento con Verkazia, soprattutto se il bambino ha meno di 10 anni, e che continui a controllarlo fino a che il bambino non è in grado di usare correttamente Verkazia senza aiuto.

La dose raccomandata è 1 goccia di Verkazia in ogni occhio interessato 4 volte al giorno (mattino, mezzogiorno, pomeriggio e sera). Continuare il trattamento con Verkazia così come prescritto dal medico.

### **Istruzioni per l'uso**

Segua attentamente queste istruzioni. Se c'è qualcosa che non ha capito si rivolga al medico o al farmacista.

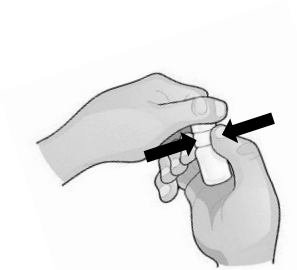
### **Prima della somministrazione del collirio:**

- Si lavi le mani prima di aprire il flacone.
- Non utilizzi questo medicinale se nota che il sigillo antimanomissione sul collo del flacone è rotto prima dell'uso iniziale.

- Quando adoperi il flacone per la prima volta, prima di somministrare una goccia nell'occhio, dovrà acquisire familiarità con l'uso del flacone stringendolo lentamente in modo da far fuoriuscire una goccia lontano dall'occhio.
- Quando ha la sicurezza di riuscire a somministrare una goccia alla volta, scelga la posizione che ritiene più comoda (seduta, distesa sulla schiena o in piedi davanti a uno specchio).
- Ogni volta che apre un nuovo flacone, getti via una goccia nei rifiuti per attivare il flacone.

### Somministrazione:

1. Agiti delicatamente il flacone. Per aprire il flacone, tenga il flacone immediatamente al di sotto del tappo e sviti il tappo. L'estremità aperta del flacone non deve entrare in contatto con niente per evitare di contaminare il medicinale.



2. Pieghi indietro la testa e tenga il flacone al di sopra dell'occhio.
3. Abbassi la palpebra inferiore e rivolga lo sguardo verso l'alto. Con delicatezza, stringa la parte centrale del flacone e lasci cadere una goccia di medicinale nell'occhio. Tenga presente che, mentre stringe il flacone, potrebbero passare alcuni secondi prima che la goccia fuoriesca dal flacone. Non stringa eccessivamente il flacone.

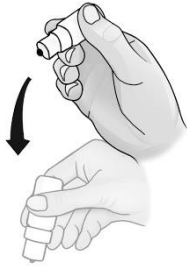


4. Chiuda l'occhio e **tenga premuto l'angolo interno dell'occhio** con un dito per circa due minuti. Questo contribuirà ad **evitare che il medicinale si diffonda nel resto dell'organismo**.



5. Ripeta le istruzioni dal punto 2 al punto 4 per somministrare una goccia nell'altro occhio, se queste sono le indicazioni ricevute dal medico. Talvolta il trattamento riguarda un solo occhio. Il medico le dirà se è questo il suo caso e quale occhio deve essere trattato.

6. Dopo ogni utilizzo e prima di riapplicare il tappo, il flacone dovrà essere agitato una sola volta con un movimento verso il basso, senza toccare la punta del contagocce, per eliminare un eventuale residuo di emulsione dalla punta. Questa operazione è necessaria per garantire il corretto rilascio della goccia successiva.



7. Pulisca la cute intorno all'occhio da eventuale emulsione in eccesso.

Al termine delle 4 settimane del periodo di utilizzo del medicinale, nel flacone sarà rimasta dell'emulsione. Eviti di utilizzare il medicinale residuo nel flacone dopo aver completato il trattamento. Non utilizzi il collirio per più di 4 settimane dopo la prima apertura del flacone.

Se la goccia non cade sull'occhio, ripeta l'operazione.

**Se usa più Verkazia di quanto deve**, sciacqui l'occhio con acqua. Non applichi altre gocce fino al momento della dose successiva.

**Se dimentica di usare Verkazia, aspetti la dose successiva, come da programma.** Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non usi più di 1 goccia 4 volte al giorno per occhio interessato.

**Se interrompe il trattamento con Verkazia** senza consultare il medico, l'allergia oculare non sarà controllata e potrebbe sviluppare problemi alla vista a lungo termine.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Sono stati segnalati per Verkazia i seguenti effetti indesiderati:**

Gli effetti indesiderati più comuni sono a carico dell'occhio e della regione perioculare.

##### **Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

Dolore quando le gocce vengono a contatto con l'occhio.

##### **Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

*Effetti indesiderati comuni a carico dell'occhio:*

Prurito, rossore, irritazione e fastidio all'occhio o alla regione perioculare inclusa la sensazione di corpo estraneo nell'occhio. Aumento della secrezione lacrimale e offuscamento della vista quando le gocce vengono a contatto con l'occhio. Gonfiore e rossore della palpebra.

*Effetti indesiderati comuni non a carico dell'occhio:*

Infezione delle vie respiratorie superiori, tosse, mal di testa.

### **Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)**

Gonfiore della palpebra e della congiuntiva (membrana sottile che avvolge la porzione anteriore dell'occhio). Infezione batterica della cornea (porzione anteriore trasparente dell'occhio). Infezione oculare causata dal virus herpes zoster.

### **Segnalazione di effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Verkazia**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Dopo aver aperto il flacone per la prima volta, l'emulsione può essere utilizzata per **4 settimane**. Il flacone deve essere conservato ben chiuso.

Non usi questo medicinale se nota che il sigillo è stato manomesso la prima volta che usa il contenitore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Verkazia**

- Il principio attivo è la ciclosporina. Un ml di Verkazia contiene 1 mg di ciclosporina.
- Gli altri componenti sono trigliceridi a catena media, cetalconio cloruro, glicerolo, tiloxapolo, polossamero 188, idrossido di sodio (per correggere il pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Verkazia e contenuto della confezione**

Verkazia è un collirio, emulsione di colore bianco latte.

È fornito in un flacone di plastica bianca, con un applicatore contagocce bianco e un cappuccio a vite di plastica bianca.

Ciascun flacone contiene 9 ml di medicinale e ciascuna confezione contiene un flacone.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

**Produttori**

EXCELVISION  
27 rue de la Lombardière  
ZI la Lombardière  
07100 Annonay  
Francia

Santen Oy  
Kelloportinkatu 1  
33100 Tampere  
Finlandia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Santen Oy  
Tél/Tel : +32 (0) 24019172

**България**

Santen Oy  
Тел.: +359 (0) 888 755 393

**Česká republika**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Danmark**

Santen Oy  
Tlf: +45 898 713 35

**Deutschland**

Santen GmbH  
Tel: +49 (0) 3030809610

**Eesti**

Santen Oy  
Tel: +372 5067559

**Ελλάδα**

Santen Oy  
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

**España**

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

**France**

Santen S.A.S.  
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

**Hrvatska**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Ireland**

Santen Oy  
Tel: +353 (0) 16950008

**Lietuva**

Santen Oy  
Tel: +370 37 366628

**Luxembourg/Luxemburg**

Santen Oy  
Tél/Tel : +352 (0) 27862006

**Magyarország**

Santen Oy  
Tel.: +358 (0) 3 284 8111

**Malta**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Nederland**

Santen Oy  
Tel: +31 (0) 207139206

**Norge**

Santen Oy  
Tlf: +47 21939612

**Österreich**

Santen Oy  
Tel: +43 (0) 720116199

**Polska**

Santen Oy  
Tel.: +48(0) 221042096

**Portugal**

Santen Oy  
Tel: +351 308 805 912

**România**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Slovenija**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111



**Ísland**

Santen Oy  
Sími: +358 (0) 3 284 8111

**Italia**

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

**Κύπρος**

Santen Oy  
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

**Latvija**

Santen Oy  
Tel: +371 677 917 80

**Slovenská republika**

Santen Oy  
Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Suomi/Finland**

Santen Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

**Sverige**

Santen Oy  
Tel: +46 (0) 850598833

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.**

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