

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OXERVATE 20 microgrammi/mL collirio, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 20 microgrammi di cenegermin\*

\* Forma ricombinante del fattore di crescita nervoso umano prodotto in *Escherichia Coli*.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, incolore. pH 7.0-7.4 e osmolarità 280-320 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un oftalmologo o da un operatore sanitario qualificato in oftalmologia.

#### Posologia

##### *Adulti*

La dose raccomandata è una goccia di OXERVATE nel fornice congiuntivale inferiore dell'occhio interessato/degli occhi interessati, 6 volte al giorno ad intervalli di 2 ore, iniziando al mattino ed entro 12 ore. Il trattamento deve essere continuato per otto settimane.

Nei pazienti con infezione oculare, tale infezione deve essere trattata prima di iniziare la terapia con OXERVATE (vedere paragrafo 4.4).

Se viene saltata una dose, il trattamento deve essere continuato normalmente alla successiva somministrazione programmata. La dose saltata può essere somministrata successivamente, entro le 12 ore del periodo di validità del flaconcino giornaliero. Ai pazienti deve essere consigliato di non instillare più di una goccia nell'occhio interessato/negli occhi interessati per ogni somministrazione.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con età pari o superiore ai 65 anni.

##### *Compromissione epatica e renale*

Il medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica o renale. Tuttavia non è considerato necessario l'aggiustamento della dose in queste popolazioni.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

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

Ai pazienti deve essere detto di lavarsi le mani prima dell'uso.

OXERVATE deve essere somministrato usando solo il sistema di erogazione associato (adattatore del flaconcino e pipette), secondo le istruzioni illustrate nel paragrafo 6.6.

Deve essere usata una singola pipetta per applicazione.

Se viene usato più di un prodotto oftalmico, i colliri devono essere somministrati ad almeno 15 minuti di distanza l'uno dall'altro, per evitare di diluire l'altro prodotto. Se vengono usati un unguento oculare, un gel o un altro collirio viscoso, questi devono essere somministrati 15 minuti dopo il trattamento con OXERVATE (vedere anche paragrafo 4.5).

In caso di uso concomitante di lenti a contatto, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione di questo medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Rischio di necrosi asettica o imminente perforazione della cornea

È importante valutare il rischio di necrosi asettica o perforazione corneale imminente, e la necessità di sottoporsi a chirurgia di emergenza o ad altra procedura prima di iniziare la terapia con OXERVATE, poiché cenegermin non può essere usato nei pazienti per i quali è richiesta chirurgia immediata.

#### Reazioni oculari

OXERVATE può provocare al paziente disagio oculare da lieve a moderato, come dolore oculare. Il paziente deve essere avvisato di contattare il medico in caso di preoccupazione o di reazione oculare più grave.

#### Uso di corticosteroidi o colliri contenenti conservanti

L'uso di agenti oftalmici topici noti per inibire la riparazione epiteliale, compresi corticosteroidi o colliri contenenti conservanti quali benzalconio cloruro, poliquaternium-1, benzododecinio bromuro, cetrimide e altri derivati dell'ammonio quaternario devono essere evitati durante il trattamento della cheratite neurotrofica, poiché questi potrebbero interferire con il processo di riparazione corneale (vedere paragrafo 4.5).

### Infezioni oculari

Un'eventuale infezione oculare deve essere trattata prima dell'uso di OXERVATE. Se si verificasse un'infezione oculare, OXERVATE deve essere sospeso fino alla guarigione dell'infezione (vedere sezione 4.2).

### Cancro oculare

Poiché cenegermin è un fattore di crescita, in teoria può avere un'influenza sul cancro oculare. OXERVATE deve essere usato con cautela in pazienti con cancro oculare. Si raccomanda che questi pazienti continuino ad essere monitorati per la progressione del cancro durante e dopo il trattamento con questo medicinale.

### Lenti a contatto

Ai pazienti deve essere detto di rimuovere le lenti a contatto prima di applicare OXERVATE e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di indossarle di nuovo, poiché la presenza di una lente a contatto (terapeutica o correttiva) potrebbe limitare la distribuzione di cenegermin nell'area della lesione corneale.

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

Durante il trattamento con OXERVATE possono essere usati altri prodotti oftalmici topici, se usati a 15 minuti di distanza, con l'eccezione di agenti noti per inibire la riparazione epiteliale (ad es. corticosteroidi o colliri contenenti conservanti come benzalconio cloruro, poliquaternium-1, benzododecinio bromuro, cetrimide e altri derivati dell'ammonio quaternario) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Se vengono usati unguenti oculari, gel o altri colliri viscosi, OXERVATE deve essere somministrato per primo.

Non sono stati effettuati studi di interazione con altri medicinali.

Poiché l'assorbimento sistemico di cenegermin dopo l'uso di questo medicinale è trascurabile o non rilevabile, non sono previste interazioni farmacologiche.

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

### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di cenegermin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con cenegermin non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva quando somministrato per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.3).

L'esposizione sistemica a cenegermin è trascurabile o non si verifica.

Per precauzione, è preferibile evitare l'uso di OXERVATE durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se cenegermin sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa una decisione relativa alla sospensione dell'allattamento al seno o alla sospensione/astensione da questa terapia tenendo conto dei benefici dell'allattamento con latte materno per il bambino e dei benefici della terapia per la donna.

## Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di cenegermin sulla fertilità nell'uomo.

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

Il trattamento altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, poiché può provocare temporaneo offuscamento della vista o altri disturbi visivi, che possono durare qualche minuto dopo la somministrazione. Se al momento dell'istillazione si verifica offuscamento della vista, il paziente deve aspettare che la vista si sia schiarita prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti affetti da cheratite neurotrofica e trattati con OXERVATE durante gli studi clinici includono dolore oculare (11,1 %), infiammazione oculare (8,3 %), che può includere infiammazione della camera anteriore e ifema; aumento della lacrimazione (5,6 %), con sintomi quali secrezione oculare, dolore alla palpebra (5,6 %) e sensazione di corpo estraneo nell'occhio (5,6 %).

Il dolore oculare è stata la reazione avversa più frequentemente riportata, seguita da irritazione oculare e sensazione anomala nell'occhio, quando è stata considerata l'intera popolazione trattata con il medicinale (ovvero, la popolazione inclusa anche negli studi clinici per altre indicazioni oltre alla cheratite neurotrofica).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state osservate negli studi clinici nei pazienti affetti da cheratite neurotrofica, trattati con OXERVATE 20 µg/mL.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (classificazione per sistemi e organi e termine preferito).

Sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Ascesso corneale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Molto comune	Dolore oculare
	Comune	Infiammazione oculare, dolore alla palpebra, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, aumento della lacrimazione, blefarite, iperemia congiuntivale, fotofobia, irritazione oculare, depositi corneali.
	Non comune	Neovascolarizzazione corneale

#### 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 improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico o che questo sia associato a tossicità. Un sovradosaggio topico di cenegermin può essere lavato via dall'occhio/dagli occhi con acqua tiepida.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri oftalmologici, codice ATC: S01XA24

#### Meccanismo d'azione

OXERVATE contiene cenegermin, una forma ricombinante del fattore di crescita nervoso umano.

Il fattore di crescita nervoso è una proteina endogena coinvolta nella differenziazione e nel mantenimento dei neuroni, che agisce mediante recettori del fattore di crescita nervoso specifici ad alta affinità (cioè TrkA) e a bassa affinità (cioè p75NTR). I recettori del fattore di crescita nervoso sono espressi nel segmento anteriore dell'occhio (cornea, congiuntiva, iride, corpo ciliare e cristallino), nelle ghiandole lacrimali e nei tessuti intraoculari del segmento posteriore. Il trattamento con cenegermin, somministrato come collirio, è indicato per permettere il ripristino dell'integrità corneale.

#### Effetti farmacodinamici

Diversi dati provenienti da studi *in vitro* ed *in vivo* nell'animale hanno dimostrato che cenegermin si lega ai recettori bersaglio promuovendo la trasduzione del segnale e la proliferazione delle cellule neuronali e delle cellule epiteliali corneali.

Inoltre studi *in vitro* ed *ex vivo* su biomateriali umani hanno mostrato l'attività biologica di cenegermin in termini di affinità recettoriale e potenza, crescita neuronale e differenziazione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di OXERVATE sono state valutate in due studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con veicolo (NGF0212 e NGF0214) in pazienti con cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale), refrattari ai trattamenti non chirurgici. In entrambi gli studi i pazienti hanno ricevuto OXERVATE o il veicolo 6 volte al giorno nell'occhio colpito/negli occhi colpiti per 8 settimane e sono stati sottoposti ad un periodo di *follow-up*.

Lo studio NGF0214 ha arruolato 48 pazienti (età media 65±14 anni, intervallo 33-94 anni) trattati con OXERVATE 20 µg/mL o veicolo (24 pazienti per braccio). Lo studio NGF0212 ha arruolato un totale di 174 pazienti (età media 61±16 anni, intervallo 18-95 anni) che sono stati esposti a OXERVATE e veicolo senza l'eccipiente L-metionina; 156 pazienti sono stati valutati indipendentemente per l'efficacia, confrontando due diversi livelli di dosaggio del medicinale, cenegermin 20 µg/mL e 10 µg/mL, al veicolo (52 pazienti per braccio).

La tabella sottostante riassume i risultati per la riparazione corneale completa del difetto epiteliale persistente o dell'ulcera corneale (endpoint primario, definito come diametro maggiore della colorazione corneale con fluoresceina < 0,5 mm) dopo 4 e 8 settimane di trattamento per pazienti che hanno ricevuto OXERVATE 20 µg/mL o veicolo nei due studi.

Risultati dopo 4 e 8 settimane di trattamento		Studio NGF0214		Studio NGF0212	
		Settiman a 4	Settiman a 8	Settiman a 4	Settiman a 8
Percentuale di casi di riparazione	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %

corneale completa	veicolo	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(valore p)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

È stata anche valutata la percentuale di pazienti che manifestano completa clearance corneale dopo colorazione vitale (grado 0 sulla scala Oxford modificata), cambiamento della media dei minimi quadrati nel punteggio della migliore acuità visiva corretta per lontano (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters*) rispetto al basale e qualsiasi miglioramento della sensibilità corneale misurata in millimetri mediante l'estesimetro di Cochet-Bonnet (differenza rispetto al basale > 0), dopo 8 settimane di trattamento in entrambi gli studi, e riassunta della tabella sottostante.

<b>Risultati dopo 8 settimane di trattamento</b>		<b>Studio NGF0214</b>	<b>Studio NGF0212</b>
Clearance corneale completa dopo colorazione vitale	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	Veicolo	4,2 %	10,0 %
	(valore p)	(0,062)	(0,157)
Acuità visiva migliore corretta per la distanza	OXERVATE	6,11	11,9
	Veicolo	3,53	6,9
	(valore p)	(0,143)	(0,213)
Sensibilità corneale dentro la lesione	OXERVATE	72,2 %	76,3 %
	Veicolo	60,0 %	68,4 %
	(valore p)	(0,458)	(0,442)

I pazienti considerati completamente guariti alla fine del trattamento di 8 settimane con OXERVATE non tendono ad avere ricorrenze entro i 12 mesi del periodo di follow-up dello studio NGF0212. Nello specifico, più dell'80 % dei 31 pazienti che erano guariti dopo l'iniziale trattamento con OXERVATE 20 µg/ml e per i quali era disponibile una risposta, si sono mantenuti completamente guariti alla fine dei 12 mesi del periodo di follow-up.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la cheratite neurotrofica (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Cenegermin viene in gran parte rimosso dall'occhio attraverso la produzione di lacrime e attraverso il dotto naso-lacrimale; la porzione minore viene assorbita principalmente nella congiuntiva e nel tessuto peri-orbitale e, in misura minore, attraverso la cornea in seguito a somministrazione oculare.

Il profilo farmacocinetico nei pazienti inclusi negli studi non ha rilevato alcun effetto di accumulo di cenegermin. In generale, l'assorbimento sistemico di OXERVATE è trascurabile.

### Distribuzione

Dopo la somministrazione oculare, cenegermin è distribuito in prevalenza nella porzione anteriore dell'occhio, sebbene uno studio con cenegermin radiomarcato nei ratti abbia mostrato che raggiunge anche la retina e altre parti posteriori dell'occhio a dosi significativamente maggiori di quelle somministrate mediante collirio nell'uomo per il trattamento della cheratite neurotrofica. Alle dosi oculari, cenegermin non è distribuito attraverso i tessuti corporei e non c'è assorbimento sistemico superiore ai livelli basali naturali.

### Biotrasformazione

Cenegermin somministrato per via oculare è eliminato principalmente mediante secrezione lacrimale e la restante porzione viene biotrasformata principalmente dalle proteasi tissutali locali.

## Eliminazione

Cenegermin somministrato mediante collirio viene eliminato principalmente con la secrezione lacrimale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica (sistema nervoso centrale), tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, tossicità per la riproduzione, per lo sviluppo embrionofetale, per lo sviluppo pre- e post-natale usando la somministrazione oculare (collirio), endovenosa e/o sottocutanea.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trealosio diidrato  
Mannitolo  
Disodio fosfato dibasico, anidro  
Sodio fosfato monobasico, diidrato  
Idrossipropilmetil cellulosa  
Polietilenglicole 6000  
L-metionina  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Azoto

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino integro

3 anni.

#### Flaconcino aperto

Una volta aperto, il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 25 °C e usato entro 12 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il metodo di apertura (cioè attraverso la connessione dell'adattatore al flaconcino) preclude il rischio di contaminazione microbica.

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

#### OXERVATE flaconcini

##### *Farmacia (flaconcino integro)*

La confezione settimanale contenente i flaconcini deve essere conservata nel congelatore (-20 °C ±5 °C).

##### *Paziente (flaconcino integro)*

Il paziente riceverà una confezione settimanale contenente 7 flaconcini di OXERVATE in una scatola termica. Appena il paziente è a casa (e non più tardi di 5 ore da quando il paziente riceve il prodotto



dalla farmacia), la confezione settimanale deve essere posta in frigorifero, a 2-8 °C. Deve essere noto che il medicinale congelato ricevuto dalla farmacia potrebbe richiedere fino a 30 minuti per scongelarsi.

#### *Paziente (flaconcino aperto)*

Deve essere rimosso dal frigorifero un singolo flaconcino multidose di OXERVATE da usare nel corso di un solo giorno. Ciascun flaconcino aperto può essere conservato in frigorifero o a temperatura inferiore a 25 °C, ma deve essere usato entro 12 ore.

Dopo questo periodo di tempo il contenuto del flaconcino deve essere gettato, indipendentemente dalla presenza di prodotto residuo nel flaconcino.

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

1 mL di OXERVATE soluzione in flaconcini multidose sterili di vetro di tipo I, senza conservante, chiusi con un tappo di gomma e un sigillo di alluminio con capsula di chiusura a scatto in polipropilene, contenuti in scatole di cartone.

Dimensioni della confezione: 7 flaconcini multidose per scatola.

Il paziente riceverà una confezione settimanale contenente 7 flaconcini di OXERVATE.

Questo medicinale deve essere usato solo con gli adattatori specifici e i dispositivi usa e getta (pipette) che sono forniti separatamente dalla confezione settimanale di OXERVATE.

Saranno forniti separatamente 7 adattatori (cioè uno al giorno), 42 pipette (cioè 6 al giorno) e 42 salviette disinfettanti (cioè 6 al giorno), sufficienti per la somministrazione del medicinale per una settimana insieme ad una scheda di annotazione delle dosi. In aggiunta, saranno inclusi come scorta un altro adattatore (1), pipette (3) e salviette (3).

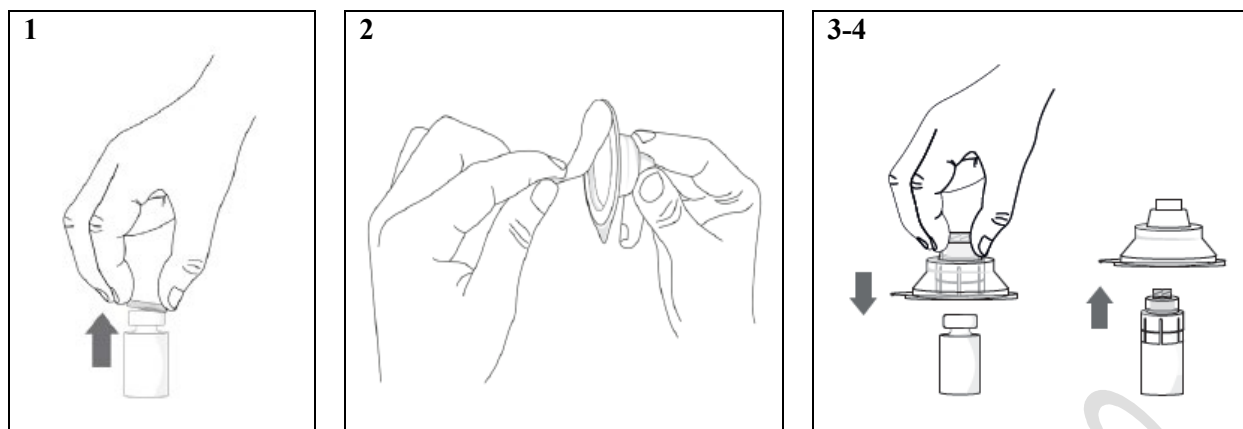
### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il paziente riceverà una confezione settimanale contenente 7 flaconcini multidose di OXERVATE che deve essere conservata in frigorifero fino al giorno dell'uso.

Il paziente riceverà separatamente anche gli adattatori per il flaconcino, le pipette e le salviette disinfettanti.

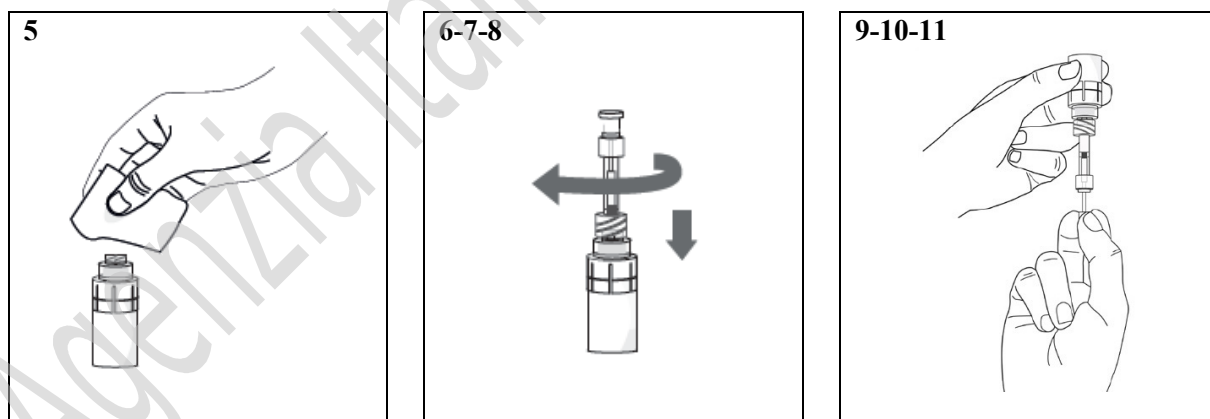
Un singolo flaconcino multidose di OXERVATE deve essere prelevato dal frigorifero alla stessa ora ogni mattina tenendo presente il programma di trattamento di 12 ore. Il flaconcino multidose contenente il medicinale deve essere preparato secondo le seguenti istruzioni:

- 1) Con le mani pulite appena lavate, mettere il flaconcino su una superficie piatta stabile e rimuovere la capsula di chiusura a scatto in plastica.
- 2) Staccare il retro del blister contenente l'adattatore del flaconcino.
- 3) Senza rimuovere l'adattatore del flaconcino dal suo blister, connetterlo al flaconcino premendolo fermamente verso il basso in posizione verticale, fino a quando scatta in posizione sul collo del flaconcino e la punta dell'adattatore fora completamente il tappo di gomma del flaconcino. Quando l'adattatore è stato connesso in modo corretto, non deve essere più rimosso dal flaconcino.
- 4) Rimuovere e gettare il blister dell'adattatore del flaconcino. Evitare di toccare la superficie dell'adattatore.

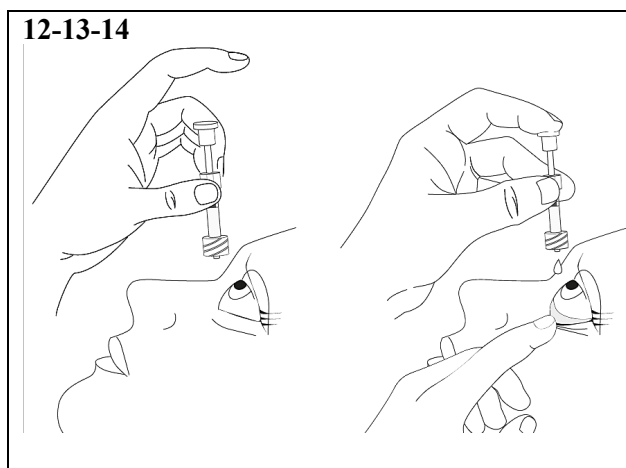


Per prelevare e somministrare ciascuna dose di OXERVATE soluzione, devono essere seguiti i seguenti passaggi:

- 5) Prendere una singola salvietta disinfettante e pulire delicatamente la superficie della valvola sul connettore *luer lock* dell'adattatore del flaconcino. Dopo averla pulita, lasciare asciugare la valvola per circa un minuto.
- 6) Prendere una pipetta e rimuoverla dalla confezione protettiva.
- 7) Avvitare la pipetta in senso orario nel connettore *luer lock* dell'adattatore del flaconcino.
- 8) Assicurarsi che lo stantuffo della pipetta sia spinto completamente verso il basso.
- 9) Per prelevare la soluzione con la pipetta, capovolgere il flaconcino con la pipetta connessa e tirare delicatamente lo stantuffo della pipetta verso l'esterno fino a quando si ferma (assicurarsi che lo stantuffo abbia raggiunto il punto di arresto).
- 10) Controllare la pipetta per assicurarsi che contenga la soluzione. Le bolle d'aria possono provocare un blocco ed impedire che la pipetta si riempia in modo corretto (soprattutto al primo prelievo). Se la pipetta è vuota, mantenere il flaconcino capovolto con la pipetta connessa, spingere lo stantuffo fino in fondo e tirarlo di nuovo verso l'esterno.
- 11) Quando è riempita correttamente, svitare la pipetta dal connettore *luer lock* dell'adattatore del flaconcino.



- 12) Tenere la pipetta, con la punta rivolta verso il basso, tra il dito medio e il pollice, inclinare la testa all'indietro e posizionare la pipetta sopra l'occhio interessato. Abbassare la palpebra inferiore. Premere delicatamente lo stantuffo della pipetta fino a quando una singola goccia venga instillata nel fornice congiuntivale inferiore.
- 13) Dopo l'instillazione della goccia, gettare immediatamente la pipetta e la salvietta utilizzate.
- 14) Se per errore la goccia non viene instillata nell'occhio, ripetere i passaggi descritti sopra usando una nuova pipetta e una nuova salvietta.
- 15) Nel corso della giornata, il flaconcino può essere rimesso nel frigorifero dopo ciascun uso o conservato a una temperatura inferiore a 25 °C (con l'adattatore del flaconcino ancora connesso).



Le istruzioni per la somministrazione precedenti (passaggi 5-15) devono essere ripetute ogni 2 ore (sei volte al giorno) usando ogni volta una nuova salvietta disinfettante e una nuova pipetta.

Il flaconcino e la soluzione rimanente devono essere gettati alla fine della giornata, e a non più di 12 ore dal momento in cui l'adattatore del flaconcino era stato connesso (indipendentemente dalla presenza di soluzione residua nel flaconcino).

Per assicurare una somministrazione accurata ogni 2 ore, al paziente deve essere consigliato di programmare un allarme come promemoria della somministrazione.

Per controllare che vengano prese sei dosi ogni giorno, al paziente deve essere consigliato di usare la scheda di annotazione settimanale delle dosi fornita con il sistema di erogazione. In tale scheda, il paziente deve annotare la data del primo uso della fornitura settimanale, l'ora in cui il flaconcino è stato aperto (cioè quando l'adattatore è stato connesso al flaconcino) e l'orario delle instillazioni oculari giornaliere fatte nel corso della settimana.

Per la durata del periodo di trattamento verrà consegnata ogni settimana una nuova fornitura di OXERVATE.

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**

Dompé farmaceutici S.p.A.  
Via Santa Lucia, 6  
20122 Milano - Italia  
Tel. +39 02 583831  
Fax +39 02 58383215  
E-mail: [info@dompe.com](mailto:info@dompe.com)

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

EU/1/17/1197/001

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

Data della prima autorizzazione: 06 Luglio 2017

Data del rinnovo più recente: 28 Marzo 2022

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

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

**A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

DOMPE' farmaceutici S.p.A.  
Via Campo di Pile,  
67100 L'Aquila, Italia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

DOMPE' farmaceutici S.p.A.  
Via Campo di Pile,  
67100 L'Aquila, Italia

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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