

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OXERVATE 20 microgramos/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución contiene 20 microgramos de cenegermina*.

* Forma recombinante del factor de crecimiento humano nervioso producido por *Escherichia coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución límpida e incolora. pH comprendido entre 7,0 y 7,4 y osmolaridad entre 280 y 320 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneal) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un oftalmólogo o un profesional sanitario especializado en oftalmología.

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de una gota de OXERVATE en el saco conjuntival del ojo afectado, 6 veces al día con un intervalo de 2 horas, comenzando por la mañana y en el plazo de 12 horas. El tratamiento se debe continuar durante ocho semanas.

Los pacientes con una infección ocular deben ser tratados antes de comenzar el tratamiento con OXERVATE (ver sección 4.4).

Si se salta una dosis, el tratamiento debe continuar de la forma habitual con la siguiente administración programada. La dosis olvidada se puede administrar más tarde, dentro del período de validez de 12 horas del vial diario. Se debe indicar al paciente que no se instile más de una gota en el ojo afectado en ninguna administración.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el caso de pacientes de 65 años de edad y mayores no es necesario el ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática y renal

El uso de OXERVATE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se considera necesario el ajuste de la dosis en estas poblaciones de pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Únicamente por vía oftálmica.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos antes del uso.

OXERVATE se debe administrar únicamente mediante el sistema de administración que lleva asociado (adaptador del vial y pipetas), siguiendo las instrucciones que se presentan en la sección 6.6.

Se debe utilizar una sola pipeta por aplicación.

Si se está empleando más de un medicamento oftálmico tópico, el colirio se debe administrar con un intervalo de, al menos, 15 minutos para evitar la dilución del otro medicamento. En el caso de que se esté usando una pomada o un gel oftálmico u otros colirios viscosos, estos se deben administrar 15 minutos después del tratamiento con OXERVATE (ver también la sección 4.5).

Consulte la información sobre el uso simultáneo con lentes de contacto en la sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de preparación y manipulación del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de queratólisis o perforación inminente de la córnea

Antes de comenzar el tratamiento con OXERVATE, es importante valorar el riesgo de queratólisis o perforación inminente de la córnea y la necesidad de una intervención quirúrgica u otro procedimiento urgentes, ya que la cenegermina no se debe usar en pacientes que precisen una intervención quirúrgica inmediata.

Reacciones oculares

OXERVATE puede causar molestias oculares de leves a moderadas al paciente, como dolor ocular. Se debe advertir al paciente que se ponga en contacto con el médico, en el caso de duda o de una reacción ocular más grave.

Uso de corticoesteroides o colirios que contengan conservantes

Durante el tratamiento de la queratitis neurotrófica se debe evitar el uso de agentes oftálmicos tópicos que inhiban la cicatrización epitelial, como los corticoesteroides o los colirios que contengan conservantes, como el cloruro de benzalconio, policuaternio-1, bromuro de benzododecinio, cetrimida

y otros derivados del amonio cuaternario, ya que podrían frenar la cicatrización corneal (ver sección 4.5).

Infecciones oculares

Antes de usar OXERVATE se debe tratar la infección ocular. En el caso de producirse una infección ocular, se debe interrumpir el tratamiento con OXERVATE hasta que se resuelva la infección (ver sección 4.2).

Cáncer ocular

En teoría, la cenegermina podría afectar al cáncer ocular, ya que es un factor de crecimiento. OXERVATE debe usarse con precaución en pacientes que padezcan un cáncer ocular. Se recomienda que estos pacientes sigan sometiéndose al seguimiento de la progresión del cáncer durante el tratamiento con este medicamento y después de este.

Lentes de contacto

Se debe indicar a los pacientes que se quiten las lentes de contacto antes de la administración de OXERVATE y que esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a ponérselas, porque, en teoría, la presencia de una lente de contacto (tanto terapéutica como correctiva) podría limitar la distribución de cenegermina en el área de la lesión corneal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante el tratamiento con OXERVATE se pueden emplear otros medicamentos oftálmicos tópicos si se usan con una diferencia de 15 minutos, a excepción de aquellos medicamentos que inhiban la cicatrización epitelial (p. ej., corticoesteroides o colirios que contengan conservantes como el cloruro de benzalconio, policuaternio-1, bromuro de benzododecinio, cetrimida y otros derivados del amonio cuaternario) (ver secciones 4.2 y 4.4). Si se emplean pomadas o geles oculares u otros colirios viscosos, se debe administrar OXERVATE en primer lugar.

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

Puesto que la absorción sistémica de la cenegermina tras el uso del medicamento es insignificante o indetectable, no se prevén interacciones farmacológicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de cenegermina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con cenegermina no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción cuando se administra por vía subcutánea (ver sección 5.3).

La exposición sistémica a la cenegermina es insignificante o nula.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de OXERVATE durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si cenegermina se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos al efecto de cenegermina sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El tratamiento tiene un efecto mínimo sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, ya que puede provocar visión borrosa u otras alteraciones visuales temporales que pueden durar unos minutos tras la instilación. Si se produce visión borrosa con la instilación, el paciente debe esperar a que se recupere la visión clara antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que padecen queratitis neurotrófica y que fueron tratados con OXERVATE durante los ensayos clínicos incluyen: dolor ocular (11,1 %), inflamación ocular (8,3 %), que puede incluir inflamación de la cámara anterior e hifema; lagrimeo aumentado (5,6 %), acompañado de síntomas como secreción ocular; dolor palpebral (5,6 %) y sensación de cuerpo extraño en el ojo (5,6 %).

Teniendo en cuenta a toda la población tratada con el medicamento (es decir, también la población incluida en los ensayos clínicos en otras indicaciones distintas a la queratitis neurotrófica), la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor ocular, seguida de irritación ocular y sensación anormal en el ojo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se observaron en los ensayos clínicos en pacientes que padecen queratitis neurotrófica y que fueron tratados con OXERVATE 20 microgramos/ml.

A continuación se presentan reacciones adversas medicamentosas, de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS y nivel de término preferente).

Están ordenados de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y clasificados siguiendo los criterios siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Absceso corneal
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Dolor ocular
	Frecuentes	Inflamación ocular, dolor palpebral, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, hiperemia de la conjuntiva, fotofobia, irritación ocular, depósitos corneales.
	Poco frecuentes	Neovascularización corneal

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificaciones** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Es poco probable que se produzca una sobredosis por vía tópica o que se relacione con una toxicidad. En caso de sobredosis por vía tópica de cenegermina enjuagar los ojos con agua templada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros oftalmológicos, código ATC: S01XA24

Mecanismo de acción

OXERVATE contiene cenegermina, una forma recombinante del factor de crecimiento nervioso humano.

El factor de crecimiento nervioso humano es una proteína endógena que está implicada en la diferenciación y el mantenimiento de las neuronas, que actúa a través de los receptores específicos del factor de crecimiento nervioso humano de alta afinidad (es decir, trkA) y de baja afinidad (es decir, p75NTR). Los receptores del factor de crecimiento nervioso son expresados en el segmento anterior del ojo (córnea, conjuntiva, iris, cuerpo ciliar y cristalino) por la glándula lagrimal y los tejidos intraoculares del segmento posterior. El tratamiento con cenegermina, administrado en forma de colirio, está indicado para permitir el restablecimiento de la integridad corneal.

Efectos farmacodinámicos

Distintos datos *in vitro* e *in vivo* en animales han mostrado que cenegermina se une a los receptores diana y que promueve la transducción de señales y la proliferación de las neuronas y las células epiteliales de la córnea.

Los experimentos *in vitro* y *ex vivo* realizados en biomateriales humanos también han demostrado la actividad biológica de la cenegermina en cuanto a la afinidad de los receptores y a la potencia, así como en la proliferación y la diferenciación neuronal.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de OXERVATE se evaluaron en dos ensayos clínicos, multicéntricos, aleatorizados, controlados con vehículo y con enmascaramiento doble (NGF0212 y NGF0214), realizados en pacientes que padecían una queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) resistente a los tratamientos no quirúrgicos. Los pacientes de los dos estudios recibieron OXERVATE o el vehículo 6 veces al día en el ojo afectado, durante 8 semanas, y se sometieron a un período de seguimiento.

El estudio NGF0214 reclutó a 48 pacientes (edad media de 65 ± 14 años, intervalo de 33-94 años), que fueron tratados con OXERVATE 20 microgramos/ml o el vehículo (24 pacientes en cada grupo de tratamiento). El estudio NGF0212 incluyó a un total de 174 pacientes (edad media de 61 ± 16 años, intervalo de 18-95 años), que habían estado expuestos a OXERVATE y al vehículo sin el excipiente L-metionina. De manera independiente se evaluó la eficacia en 156 pacientes, donde se compararon dos pautas posológicas distintas del medicamento con 20 y 10 microgramos/ml de cenegermina respecto al vehículo (52 pacientes en cada grupo de tratamiento).

En la tabla siguiente se resumen los resultados de la cicatrización corneal completa del defecto epitelial persistente o de las úlceras corneales (la variable principal, definida como el diámetro mayor de la tinción corneal con fluoresceína < 0,5 mm) después de 4 y 8 semanas de tratamiento de pacientes que recibieron OXERVATE 20 microgramos/ml o el vehículo en los dos estudios.

Resultados después de 4 y 8 semanas de tratamiento		Estudio NGF0214		Estudio NGF0212	
		Semana 4	Semana 8	Semana 4	Semana 8
Tasa de cicatrización corneal completa	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %
	vehículo	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(valor de la <i>p</i>)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Transcurridas 8 semanas de tratamiento en los dos estudios, también se midió el porcentaje de pacientes que experimentaron un aclaramiento corneal completo (grado 0 de la escala de Oxford modificada), la variación media de mínimos cuadrados en la puntuación de la mejor agudeza visual a distancia corregida (cartillas del Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética) respecto al momento basal y cualquier mejoría de la sensibilidad corneal, medida en milímetros con la estesiometría de Cochet-Bonnet (diferencia respecto al momento basal >0), y los resultados se resumen en la tabla siguiente.

Resultados después de 8 semanas de tratamiento		Estudio NGF0214	Estudio NGF0212
Aclaramiento corneal completo	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	Vehículo	4,2 %	10,0 %
	(valor de la <i>p</i>)	(0,062)	(0,157)
Mejor agudeza visual a distancia corregida	OXERVATE	6,11	11,9
	Vehículo	3,53	6,9
	(valor de la <i>p</i>)	(0,143)	(0,213)
Sensibilidad corneal dentro de la lesión	OXERVATE	72,2 %	76,3 %
	Vehículo	60,0 %	68,4 %
	(valor de la <i>p</i>)	(0,458)	(0,442)

En los pacientes en los que se consideró que consiguieron una cicatrización completa al finalizar el tratamiento de 8 semanas con OXERVATE no se observó una tendencia de recidivas en el período de seguimiento de 12 meses de duración del estudio NGF0212. En concreto, más del 80 % de los 31 pacientes que habían cicatrizado después del tratamiento inicial con OXERVATE 20 microgramos/ml y de los que se disponía una respuesta seguían presentando una cicatrización completa al finalizar el período de seguimiento de 12 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea de medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento en uno o más grupos de la población pediátrica en queratitis neurotrófica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cenegermina se elimina del ojo principalmente con el lagrimeo y a través del conducto nasolagrimal. Tras la administración ocular, una pequeña fracción es absorbida principalmente por la conjuntiva y el tejido periorbital y, en menor grado, a través de la córnea.

La evaluación farmacocinética de los pacientes incluidos en los estudios no identificó ningún efecto de acumulación de la cenegermina. En términos generales, la absorción de OXERVATE es insignificante.

Distribución

Después de la administración del colirio, la cenegermina se distribuye sobre todo en la porción anterior del ojo, aunque un estudio realizado en ratas con cenegermina radiomarcada mostró que también alcanza la retina y otras partes posteriores del ojo con dosis considerablemente más elevadas que las administradas en humanos con el colirio para tratar la queratitis neurotrófica. Con las dosis oculares, la cenegermina no se distribuye a través de los tejidos del organismo, ya que no se produce una absorción sistémica superior a los niveles basales naturales.

Biotransformación

La cenegermina administrada por vía oftálmica se elimina principalmente mediante la secreción lagrimal, y la fracción restante es biotransformada principalmente por las proteasas de los tejidos locales.

Eliminación

Cuando se administra cenegermina mediante colirio, esta se elimina con la secreción lagrimal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad (sistema nervioso central), toxicidad a dosis únicas, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción, el desarrollo embriofetal y el desarrollo pre y posnatal con el uso de una administración oftálmica (colirio), intravenosa o subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrato de trehalosa
Manitol
Hidrogenofosfato de sodio anhidro
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Hipromelosa
Macrogol 6000
L-metionina
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)
Nitrógeno

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

3 años.

Vial abierto

Una vez abierto, el producto se debe conservar por debajo de 25 °C y usar en el plazo de 12 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el método de apertura (es decir, conectando el adaptador del vial al vial) evita el riesgo de contaminación microbiana.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales de OXERVATE

Farmacia (vial sin abrir)

La caja semanal que contiene los viales se debe conservar en un congelador (−20 °C ± 5 °C).

Paciente (vial sin abrir)

El paciente recibirá una caja semanal que contiene 7 viales de OXERVATE en una bolsa aislante. En cuanto el paciente esté en casa (y siempre que no hayan transcurrido más de 5 horas desde el momento en el que el paciente recibió el producto en la farmacia), la caja semanal se debe colocar en la nevera a 2-8 °C. Se debe tener en cuenta que el medicamento congelado que le den en la farmacia podría necesitar hasta 30 minutos para que se atempere.

Paciente (vial abierto)

Para el tratamiento durante un día, se tiene que retirar de la nevera un solo vial multidosis de OXERVATE. Cada vial abierto se puede conservar en la nevera o por debajo de 25 °C, pero se debe emplear en el plazo máximo de 12 horas.

Transcurrido este tiempo, el contenido del vial se debe desechar, independientemente de si queda medicamento restante en el vial.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un mililitro de solución de OXERVATE en viales multidosis de vidrio de tipo I, estériles, sin conservante, sellados con un tapón de goma y un precinto de aluminio, con un tapón Flip-off[®] de polipropileno, presentados en cajas de cartón.

Presentaciones: 7 viales multidosis por caja.

El paciente recibirá una caja de cartón semanal que contiene 7 viales de OXERVATE.

Este medicamento solo se debe utilizar con adaptadores de vial específicos y dispositivos desechables (pipetas) que se proporcionarán por separado de la caja semanal de OXERVATE.

Se entregarán por separado, junto con una tarjeta de recordatorio de la dosis, 7 adaptadores de vial (es decir, 1 al día), 42 pipetas (es decir, 6 al día) y 42 toallitas desinfectantes (es decir, 6 al día), suficientes para administrar el medicamento durante una semana. También se proporcionará como repuesto: 1 adaptador, 3 pipetas y 3 toallitas adicionales.

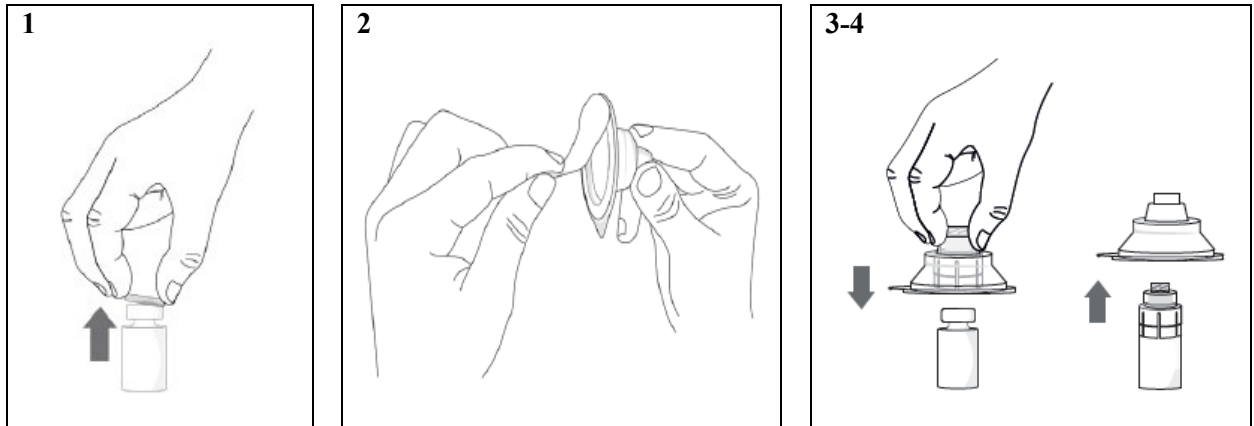
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El paciente recibirá una caja de cartón semanal, que contiene 7 viales multidosis de OXERVATE, que debe conservarse en una nevera hasta el día que se use.

El paciente también recibirá por separado adaptadores de viales, pipetas y toallitas desinfectantes.

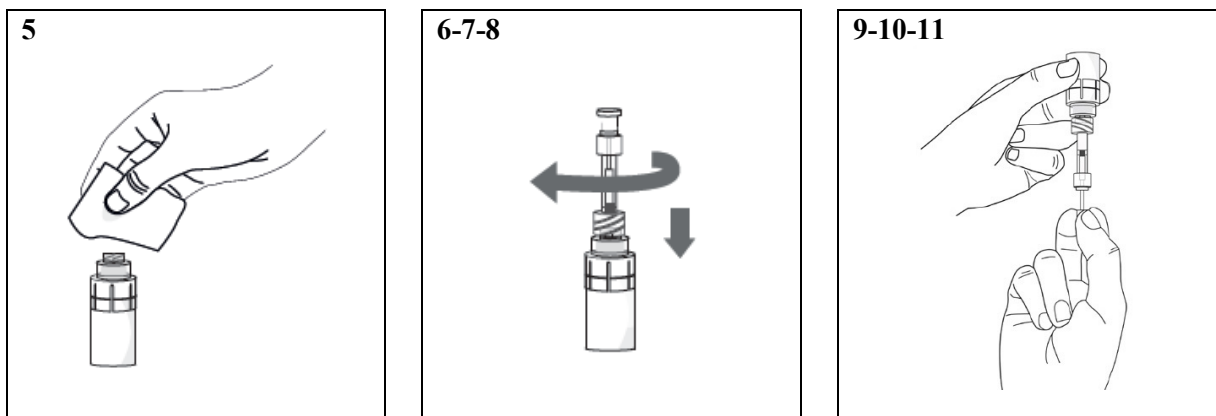
Se debe extraer de la nevera un solo vial multidosis de OXERVATE a la misma hora cada mañana, teniendo en cuenta el programa de tratamiento de 12 horas. El vial multidosis que contiene el medicamento se debe preparar de acuerdo con las instrucciones siguientes:

- 1) Con las manos lavadas con agua limpia, coloque el vial en una superficie lisa y retire el tapón de plástico desprendible (Flip-off®).
- 2) Desprenda la parte posterior del blíster del adaptador del vial.
- 3) Sin retirar el adaptador del vial de su blíster, conéctelo al vial y, colocándolo en posición vertical, empujelo hacia abajo con firmeza, hasta que haga clic al encajar sobre el cuello del vial y la punta del adaptador del vial perfora el tapón de goma del vial. Una vez que se haya conectado correctamente el adaptador del vial, no se debe retirar del vial.
- 4) Retire y deseche el blíster del adaptador del vial. Evite tocar la superficie del adaptador.

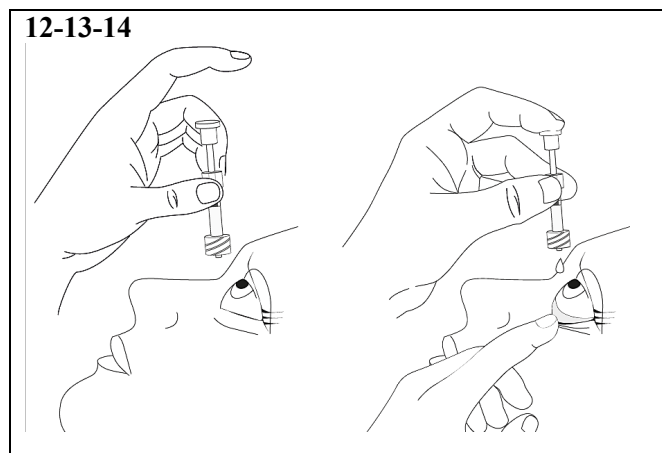


Para extraer y administrar cada dosis de la solución de OXERVATE, se deben seguir los pasos siguientes:

- 5) Coja una toallita desinfectante y limpie suavemente la superficie de la válvula del conector con cierre de rosca del adaptador del vial. Después de limpiar la válvula, se debe dejar que se seque durante aproximadamente un minuto.
- 6) Coja una pipeta y sáquela del envase protector.
- 7) Enrosque la pipeta en el conector con cierre de rosca del adaptador del vial en el sentido de las agujas del reloj.
- 8) Compruebe que el émbolo de la pipeta esté completamente bajado.
- 9) Coloque el vial bocabajo, con la pipeta conectada, y tire suavemente el émbolo de la pipeta hacia afuera hasta que se pare para extraer la solución en la pipeta (asegúrese de que el émbolo llegue hasta el punto de parada).
- 10) Compruebe la pipeta y confirme que contiene algo de solución. Las burbujas de aire podrían bloquear la pipeta y evitar que se llene adecuadamente (en especial, en la primera extracción). Si la pipeta está vacía, mantenga el vial con la pipeta conectada bocabajo, empuje el émbolo todo lo que pueda y vuelva a tirar de él.
- 11) Cuando se haya llenado la pipeta correctamente, desenrosque la del conector con cierre de rosca del adaptador del vial.



- 12) Sostenga la pipeta con la punta hacia abajo entre el dedo corazón y el pulgar, incline la cabeza hacia atrás y coloque la pipeta sobre el ojo afectado. Baje el párpado inferior. Pulse suavemente el émbolo de la pipeta hasta que se instile una sola gota en el fondo del saco conjuntival.
- 13) Deseche inmediatamente la pipeta y la toallita usadas.
- 14) Si por error no se instila una gota en el ojo, repita los pasos descritos anteriormente con una pipeta y una toallita nuevas.
- 15) Después de cada uso, el vial se puede colocar de nuevo en la nevera a lo largo del día o conservar por debajo de 25 °C (con el adaptador del vial todavía conectado).



Las instrucciones de administración anteriores (pasos de 5 a 15) se deben repetir cada 2 horas (seis veces al día), con una nueva toallita desinfectante y una nueva pipeta cada vez.

El vial y la solución restante se deben desechar al final del día y nunca han de transcurrir más de 12 horas desde el momento en el que se conectó el adaptador al vial (independientemente de si queda solución restante en el vial).

Para garantizar la administración de la dosis exacta cada 2 horas, se debe recomendar al paciente que emplee una alarma para que le recuerde la administración de la dosis.

Para controlar que se han tomado seis dosis cada día, se debe recomendar al paciente que utilice la ficha semanal de administración de las dosis que se proporciona con el dispositivo de administración. En esa ficha, el paciente debe anotar la fecha del primer uso del suministro semanal, la hora de apertura del vial (es decir, cuando se conecte el adaptador al vial) y la hora de las instilaciones oculares diarias que se realicen durante la semana.

Cada semana se entregará un nuevo suministro de OXERVATE durante la duración del período de tratamiento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé farmaceutici S.p.A.
 Via Santa Lucia, 6
 20122 Milán (Italia)
 Tel.: (+39) 02.583.831
 Fax: (+39) 02.583.832.15
 Correo electrónico: info@dompe.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1197/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/julio/2017

Fecha de la última renovación: 28/marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OXERVATE 20 microgramos/ml colirio en solución
cenegermina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un mililitro de solución contiene 20 microgramos de cenegermina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trehalosa dihidrato, manitol, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hipromelosa, macrogol 6000, L-metionina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y nitrógeno.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Colirio en solución.
7 viales multidosis.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Utilizar únicamente con los adaptadores del vial, las pipetas y las toallitas desinfectantes proporcionadas aparte.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oftálmica.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Retirar las lentes de contacto antes del uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Farmacéutico: Conservar en el congelador hasta la dispensación.

Paciente: Conservar en la nevera durante un período máximo de 7 días. Una vez que el vial esté abierto, conservar por debajo de 25 °C o conservar en nevera. El vial abierto se debe usar en un plazo máximo de 12 horas tras su apertura.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar la solución sobrante al final de cada día.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia 6
20122 Milán
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1197/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

OXERVATE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL MULTIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

OXERVATE 20 microgramos/ml colirio
cenegermina
Vía oftálmica.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

OXERVATE 20 microgramos/ml colirio en solución cenegermina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es OXERVATE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar OXERVATE
3. Cómo usar OXERVATE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de OXERVATE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es OXERVATE y para qué se utiliza

OXERVATE contiene el principio activo cenegermina, que es un tipo de factor de crecimiento nervioso (una proteína humana) que suele estar presente en la superficie del ojo de forma natural.

OXERVATE se emplea para tratar a adultos que padecen una queratitis neurotrófica moderada o grave, que es una enfermedad que afecta a la córnea (la capa transparente que se encuentra en la parte frontal del ojo) y que causa defectos en la superficie externa de la córnea que no se curan de forma natural o úlceras corneales.

OXERVATE está indicado para permitir la cicatrización de la córnea.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar OXERVATE

No use OXERVATE:

- si es alérgico a la cenegermina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Use este medicamento únicamente en el ojo afectado.

Consulte a su médico **antes** de empezar a usar este medicamento:

- Si tiene una infección en el ojo, ya que primero se tiene que tratar la infección. Si padece una infección en los ojos **mientras** esté utilizando OXERVATE, debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y consultar a su médico lo antes posible.
- Si padece un cáncer ocular, porque este medicamento podría empeorarlo.
- Si está utilizando algún colirio que contenga corticosteroides (p. ej., para tratar una inflamación ocular) o conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, policuaternio-1, bromuro de benzododecinio o cetrimida). Los colirios que contienen estas sustancias podrían ralentizar o dificultar la cicatrización del ojo y, por tanto, su uso se debe evitar durante el tratamiento con este medicamento.

El tratamiento con OXERVATE podría provocar molestias oculares de leves a moderadas, como dolor ocular. Si experimenta una reacción ocular grave, pídale consejo a su médico.

Las lentes de contacto pueden dificultar el uso correcto de este medicamento. Si lleva lentillas, quíteselas antes de usar este medicamento y **espere 15 minutos después** de utilizar este medicamento antes de ponérselas de nuevo.

Niños y adolescentes

Este medicamento OXERVATE no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, ya que no se dispone de suficiente información sobre su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y OXERVATE

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Debe esperar **al menos 15 minutos antes o después** de usar OXERVATE si emplea otro colirio. De este modo se puede evitar la dilución de un colirio con el otro. Si también está usando una pomada o un gel ocular o un colirio viscoso, debe utilizar OXERVATE **en primer lugar** y, después, esperar **al menos 15 minutos antes** de utilizar el otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo. Si usted está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico.

Se desconoce si cenegermina pasa a la leche materna. Hable con su médico antes de dar el pecho a su bebé, ya que se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Conducción y uso de máquinas

Justo después del uso de este medicamento puede experimentar visión borrosa temporalmente. En el caso de que esto suceda, espere a que se le aclare la visión antes de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo usar OXERVATE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 1 gota en el ojo afectado, 6 veces al día, con un intervalo de 2 horas, comenzando por la mañana (es decir, 6 gotas al día en el plazo de 12 horas). Debe continuar su tratamiento durante 8 semanas.

Instrucciones de uso

Siga las instrucciones siguientes cuidadosamente y, si hay algo que no entiende, pregunte a su médico o farmacéutico.

Vía oftálmica

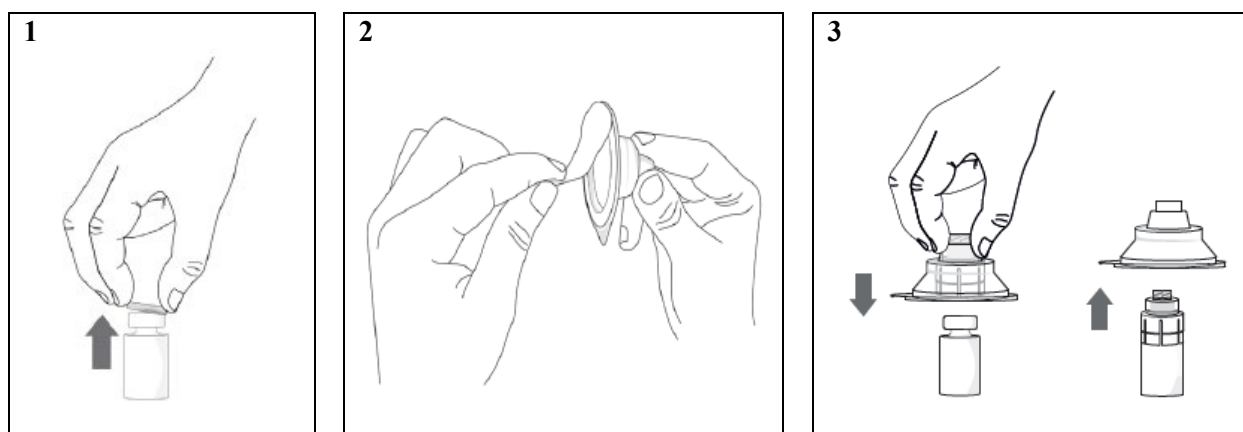
Usted recibirá un envase aislante que contiene una caja de OXERVATE semanal y un dispositivo de administración por separado (que contiene los dispositivos médicos necesarios para la extracción y la administración del medicamento).

La caja semanal contiene 7 viales de OXERVATE (1 vial por cada día de la semana). Saque la caja semanal de OXERVATE del envase aislante y guárdelo en una nevera en cuanto pueda (y en ningún

caso más tarde de 5 horas después de que el farmacéutico le haya dispensado el medicamento). Puesto que este medicamento se conservará en la farmacia en un congelador, en el caso de comenzar el tratamiento justo después de recibir la caja semanal, tendrá que esperar hasta que el primer vial se descongele (lo que puede durar 30 minutos).

Por la mañana, coja un solo vial de este medicamento de la nevera (siempre a la misma hora del día cada mañana) y prepárelo del modo siguiente:

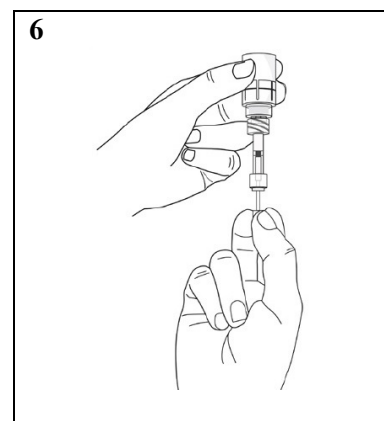
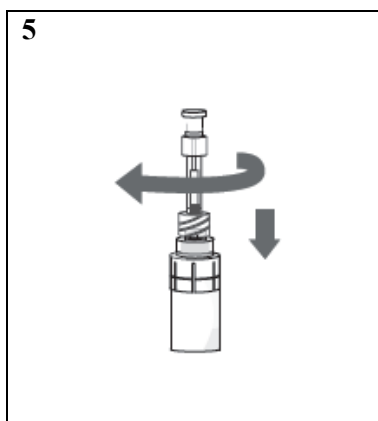
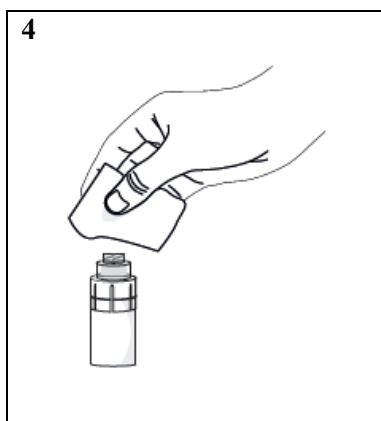
- Lávese las manos.
- Si lleva lentillas, quíteselas antes de usar el colirio y espere a que **transcurran 15 minutos después** de usar este medicamento antes de volver a ponérselas.
- Retire el tapón de plástico desprendible del vial (**imagen 1**).
- Desprenda la parte posterior del blíster del adaptador del vial (**imagen 2**).
- Sin quitar el adaptador del vial de su blíster, conéctelo al vial, empujándolo hacia abajo hasta que encaje en su sitio sobre el cuello del vial. La punta del adaptador del vial debe perforar el tapón de goma del vial. Una vez que se haya conectado correctamente el adaptador, no se debe retirar del vial (**imagen 3**).
- Retire y deseche el envase del adaptador del vial.



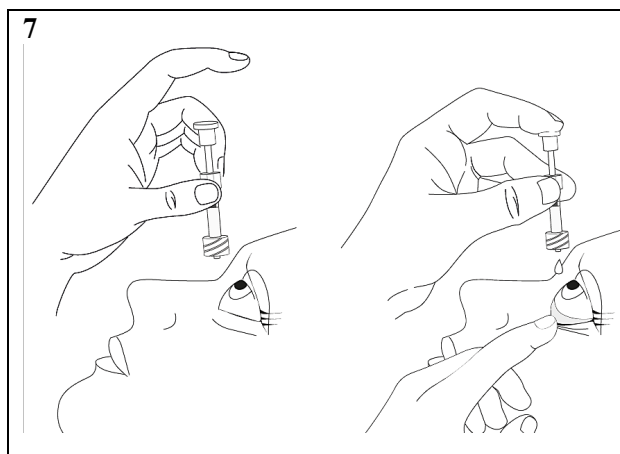
Ahora el vial multidosis de OXERVATE está listo para su uso (1 gota en el ojo afectado, cada 2 horas, seis veces al día). El vial se puede conservar en la nevera o por debajo de 25 °C durante el día, pero no se debe congelar.

Para extraer y administrar cada dosis de este medicamento, siga los pasos siguientes:

- Coja una toallita desinfectante y limpie suavemente la superficie de la válvula del conector del adaptador del vial (**imagen 4**). Después de limpiarla, espere aproximadamente 1 minuto para que se seque la válvula.
- Coja una pipeta (cuentagotas) y sáquela de su envase protector.
- Enrosque la pipeta (en el sentido de las agujas del reloj) en el conector del adaptador del vial (**imagen 5**).
- Compruebe que el émbolo de la pipeta esté completamente bajado.
- Coloque el vial boca abajo (con la pipeta todavía conectada) y tire suavemente del émbolo hasta que se pare para extraer la solución en la pipeta. Asegúrese de que el émbolo llega al punto de parada (**imagen 6**).



- Compruebe la pipeta para asegurarse de que contiene la solución del colirio. Las burbujas de aire podrían bloquear la pipeta y evitar que se llene adecuadamente (en especial, en la primera extracción). Si la pipeta está vacía, mantenga el vial con la pipeta conectada bocabajo, empuje el émbolo todo lo que pueda y vuelva a tirar de él.
- Cuando se haya llenado la pipeta correctamente, desenróscuela del conector del adaptador del vial.
- Sostenga la pipeta con la punta hacia abajo entre el dedo corazón y el pulgar, incline la cabeza hacia atrás y coloque la pipeta sobre el ojo afectado. Baje el párpado inferior con el dedo, de modo que se separe del ojo y se cree una cavidad. Pulse suavemente el émbolo hasta que caiga una sola gota en el fondo del saco conjuntival (**imagen 7**). Asegúrese de no tocar el ojo con la punta de la pipeta.
- Con la cabeza todavía hacia atrás, cierre los ojos unas cuantas veces para que el medicamento cubra la superficie del ojo y permanezca en él.
- Deseche de inmediato la pipeta usada después de usarla, aunque todavía quede algo de líquido en ella.
- Si no le entra la gota en el ojo, inténtelo de nuevo con una pipeta y una toallita nuevas.
- Después de cada uso a lo largo del día, lávese las manos y vuelva a colocar el vial en la nevera (o consérvelo por debajo de 25 °C) el resto del día, con el adaptador todavía conectado.



Repita el procedimiento anterior (desde la imagen 4 hasta el final) cada 2 horas, 6 veces al día. En cada ocasión, utilice una toallita desinfectante y una pipeta nuevas.

Si utiliza el colirio en los dos ojos, repita las instrucciones anteriores en el otro ojo con una pipeta nueva (en este caso, tendrá que usar dos viales al día).

Deseche el vial usado al final de cada día (incluso si todavía queda algo de líquido en él) y en ningún caso tarde más de 12 horas desde el momento en el que le conectó el adaptador.

Cada semana recibirá un nuevo suministro de OXERVATE mientras dure el período de tratamiento.

Para garantizar la administración exacta de la dosis cada 2 horas, puede poner una alarma para que le recuerde la administración de la dosis.

Para controlar que ha tomado seis dosis al final de cada día del tratamiento, debe utilizar la ficha semanal de administración de las dosis que se proporciona con el dispositivo de administración. En esa tarjeta debe anotar la fecha del primer uso del suministro semanal, la hora de apertura del vial (es decir, cuando conecte el adaptador al vial) y la hora de cada una de las veces que se ponga una gota de este medicamento durante la semana.

Si usa más OXERVATE del que debe

Si usa más medicamento del que debe, enjuáguese el ojo afectado con agua templada. No se ponga más gotas hasta que no sea la hora de su dosis siguiente habitual. El uso de más OXERVATE del que está recomendado es poco probable que sea peligroso. Siga con la dosis siguiente tal como esté programado.

Si olvidó usar OXERVATE

Siga con la dosis siguiente tal como esté programado. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Puede ponerse la dosis olvidada a las 2 horas de la última dosis programada del día, siempre que sea en las 12 horas posteriores a la apertura del vial diario. No use más de 6 gotas cada día en el ojo afectado.

Si interrumpe el tratamiento con OXERVATE

La lesión o la úlcera del ojo empeorarán y podrían causar infecciones o alteraciones de la vista. Si tiene la intención de dejar de usar OXERVATE, hable primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos suelen suceder en y alrededor de los ojos.

Se han notificado los efectos adversos siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor ocular.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- inflamación ocular,
- dolor palpebral,
- sensación anómala y molestias oculares, lo que incluye la sensación de que hay algo en el ojo,
- lagrimeo aumentado (este efecto adverso podría incluir síntomas como secreción ocular),
- inflamación de los párpados, acompañada de picor y enrojecimiento,
- enrojecimiento de la conjuntiva (mucosa que cubre la parte frontal del ojo y que recubre el interior de los párpados),
- fotosensibilidad,
- irritación ocular o alrededor de los ojos,
- depósito ocular de sustancias extrañas,
- cefalea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- crecimiento excesivo de los vasos sanguíneos en el interior de la córnea,
- infección de la córnea, acompañada de pus e hinchazón.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de OXERVATE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la caja semanal que contiene 7 viales de OXERVATE en la nevera (2-8 °C).

Después de que el adaptador esté conectado al vial, este se puede conservar en la nevera o por debajo de 25 °C. Deseche el vial usado al final del día (incluso si todavía queda algo de líquido en él) y en ningún caso tarde más de 12 horas desde el momento en el que le conectó el adaptador del vial.

Las pipetas que se incluyen en el dispositivo de administración son únicamente de un solo uso. Cada pipeta se debe desechar inmediatamente después de su uso, incluso si queda algo de líquido en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de OXERVATE

- El principio activo es cenegermina. Un mililitro de OXERVATE contiene 20 microgramos de cenegermina.
- Los demás componentes son trehalosa dihidrato, manitol, hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hipromelosa, macrogol 6000, L-metionina y agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y nitrógeno.

Aspecto del producto y contenido del envase

OXERVATE es un colirio en solución límpida e incolora.

Se suministra en viales de vidrio multidosis.

Cada vial contiene 1 ml de colirio en solución.

Los viales están envasados en una caja de cartón semanal, con 7 viales en su interior.

Aparte del vial, se entregan 7 adaptadores de vial, 42 pipetas, 42 toallitas desinfectantes y una tarjeta de registro de las dosis. Se incluirá como repuesto: 1 adaptador, 3 pipetas y 3 toallitas adicionales.

Presentaciones: 7 viales multidosis.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Santa Lucia, 6

20122 Milán
Italia

Responsable de la fabricación
Dompé farmaceutici S.p.A.
Via Campo di Pile
67100 L'Aquila
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para cenegermina, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Dada la posible relación causal entre la administración del producto y los 34 casos de «depósito corneal», se recomiendan las modificaciones siguientes en el prospecto de los medicamentos que contengan cenegermina (el texto nuevo aparece **subrayado y en negrita** y el texto eliminado, ~~tachado~~):

- Sección 4.8

En el apartado Trastornos oculares de la clasificación de órganos del sistema MedDRA se deben incluir las reacciones adversas siguientes, con la frecuencia «Frecuente»:

depósito corneal

El Prospecto del medicamento se actualizará como corresponda.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para cenegermina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) cenegermina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.