

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OXERVATE 20 микрограма/ml капки за очи, разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора съдържа 20 микрограма сенегермин (senegermin)*.

* Рекомбинантна форма на човешки нервен растежен фактор, произведен в *Escherichia Coli*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор (капки за очи)

Бистър, безцветен разтвор. pH 7,0–7,4 и осмолалитет 280–320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерен (персистиращ епителен дефект) или тежък (язва на роговицата) невротрофичен кератит при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от офталмолог или медицински специалист в областта на офталмологията.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е една капка OXERVATE в конюнктивалния сак на засегнатото(ите) око(очи), 6 пъти на ден през 2-часови интервали, като се започне от сутринта и в рамките на 12 часа. Лечението трябва да продължи осем седмици.

Пациенти с инфекция на окото трябва да бъдат лекувани, преди започване на лечението с OXERVATE (вж. точка 4.4).

Ако е пропусната доза, лечението трябва да продължи както обикновено, със следващото планирано приложение. Пропуснатата доза може да се приложи по-късно, в рамките на 12-часовия срок на годност на флакона с дневна доза. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не накапват повече от една капка в засегнатото(ите) око(очи) при всяко приложение.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Лекарственият продукт не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Въпреки това, при тези популации се счита, че не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за очно приложение.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на лекарствения продукт
Пациентите трябва да бъдат инструктирани да мият ръцете си преди употреба.

OXERVATE трябва да се прилага само чрез предоставената система за доставяне (адаптер за флакон и пипети), в съответствие с инструкциите, представени в точка 6.6.
За всяко приложение трябва да се използва отделна пипета.

Ако се използва повече от един офталмологичен продукт за локално приложение, капките за очи трябва да се прилагат с поне 15-минутен интервал между приложенията, за да се избегне разреждането на другия продукт. Ако се използва маз за очи, гел за очи или други вискозни капки за очи, те трябва да се прилагат 15 минути след лечението с OXERVATE.

При едновременна употреба с контактни лещи, вижте точка 4.4.

За указания относно подготовка и работа с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от размекване на роговицата или непосредствена опасност от перфорация

Важно е да се оцени рискът от размекване на роговицата или непосредствена опасност от перфорация, както и необходимостта за подлагане на спешна операция или друга процедура, преди започване на лечението с OXERVATE, тъй като сенегермин не трябва да се използва при пациенти, при които се изисква незабавна хирургическа намеса.

Реакции на очите

OXERVATE може да причини на пациента лек до умерен дискомфорт на очите като болка. Пациентът трябва да бъде съветван да се свърже с лекаря при притеснения или по-тежки реакции от страна на очите.

Използване на кортикостероиди или капки за очи, съдържащи консерванти

По време на лечението на невротрофичен кератит трябва да се избягва използването на офталмологични средства за локално приложение, за които е известно, че инхибират нарастването на епитела, включително кортикостероиди или капки за очи, съдържащи консерванти като бензалкониев хлорид, поликватерний-1, бензододещиниев бромид, цетримид и други кватернерни амониени производни, тъй като те биха могли да попречат на нарастването на роговицата (вж. точка 4.5).

Инфекции на очите

Инфекцията на окото трябва да бъде лекувана, преди да се използва OXERVATE. Ако се развие инфекция на окото, лечението с OXERVATE трябва да бъде преустановено до отшумяване на инфекцията (вж. точка 4.2).

Злокачествени заболявания на окото

Теоретично сенегермин може да повлияе върху злокачествени заболявания на окото, тъй като той е растежен фактор. OXERVATE трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със злокачествени заболявания на окото. Препоръчително е тези пациенти да продължават да бъдат проследявани за прогресия на злокачественото заболяване по време на и след лечението с този лекарствен продукт.

Контактни лещи

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да свалят контактните лещи, преди прилагането на OXERVATE, и да изчакат 15 минути след приложение на дозата, преди да ги поставят отново, защото контактните лещи (терапевтични или коригиращи) теоретично може да ограничат разпределението на сенегермин върху областта на роговичната лезия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечението с OXERVATE може да се използват други офталмологични продукти за локално приложение с разлика от 15 минути в приложението им, с изключение на средства, за които е известно, че инхибират нарастването на епитела (напр. кортикостероиди или капки за очи, съдържащи консерванти като бензалкониев хлорид, поликватерний-1, бензододещиниев бромид, цетримид и други кватернерни амониени производни) (вж. точки 4.2 и 4.4). Ако се използва маз за очи, гел или други вискозни капки за очи, първо трябва да се приложи OXERVATE.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарствени продукти. Тъй като системната абсорбция на сенегермин след употреба на този лекарствен продукт е незначителна или не може да бъде определена, не се очакват лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на сенегермин при бременни жени. Проучванията при животни със сенегермин не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност при подкожно приложение (вж. точка 5.3).

Системната експозиция на сенегермин е пренебрежимо малка или липсва.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на OXERVATE по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали сенегермин се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати лечението/да не се започва лечение, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Липсват данни за влиянието на сенегермин върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика временно замъглено зрение или други зрителни нарушения, които се очакват да продължат няколко минути след накапването. Ако при приложение се появи замъглено зрение, пациентът трябва да изчака, докато зрението се избистри, преди да шофира или използва машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, страдащи от невротрофичен кератит и лекувани с OXERVATE по време на клинични проучвания, включват болка в очите (11,1%), възпаление на очите (8,3%), което може да включва възпаление на предната камера и хифема, увеличена лакримация (5,6%) със симптоми като очна секреция, болка в клепачите (5,6%) и усещане за чуждо тяло в очите (5,6%).

Болката в очите е най-често съобщаваната нежелана реакция, последвана от дразнене на очите и необичайно усещане в окото, когато се вземе предвид цялата популация, лекувана с лекарствения продукт (т.е. популацията, включена в клиничните проучвания и за показания, различни от невротрофичен кератит).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции, изброени по-долу, са наблюдавани в клинични проучвания при пациенти, страдащи от невротрофичен кератит, лекувани с OXERVATE 20 µg/ml.

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу съгласно системно-органната класификация по MedDRA (СОК и ниво на предпочитан термин).

Те са изброени по системно-органни класове и са класифицирани съгласно следната конвенция: (много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Абсцес на роговицата
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на очите	Много чести	Болка в очите
	Чести	Възпаление на очите, болка в клепачите, усещане за

		чуждо тяло в окото, увеличена лакримация, блефарит, конюнктивална хиперемия, фотофобия, дразнене на очите
	Нечести	Неоваскуларизация на роговицата

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма вероятност да възникне предозиране при локално приложение или това да бъде свързано с токсичност. При предозиране след локално приложение сенегермин може да бъде отмит от окото(очите) с хладка вода.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, други офталмологични средства, АТС код: S01XA24

Механизъм на действие

OXERVATE съдържа сенегермин, рекомбинантна форма на човешки нервен растежен фактор.

Нервният растежен фактор е ендегенен протеин, участващ в диференциацията и запазването на невроните, който действа посредством специфични рецептори за нервния растежен фактор с висок афинитет (т.е. TrkA) и нисък афинитет (т.е. p75NTR). Рецепторите за нервния растежен фактор са експресирани в предния сегмент на окото (роговица, конюнктива, ирис, цилиарно тяло и леща) до слъзните жлези и до задния сегмент на вътреочните тъкани. Лечението със сенегермин, приложен като капки за очи, е предназначено да даде възможност за възстановяване на целостта на роговицата.

Фармакодинамични ефекти

Различни *in vitro* и *in vivo* данни при животни показват, че сенегермин свързва таргетните рецептори и повишава сигналната трансдукция и пролиферацията на невронни и роговични епителни клетки.

Експериментите *in vitro* и *ex vivo* с човешки биоматериали също илюстрират биологичната активност на сенегермин по отношение на рецепторния афинитет и потентността, растежа и диференциацията на невроните.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на OXERVATE са оценени в две мултицентрови, рандомизирани, двойномаскирани, плацебо-контролирани клинични проучвания (NGF0212 и NGF0214) при пациенти с умерен (персистиращ епителен дефект) или тежък (язва на роговицата) невротрофичен кератит, трудно поддаващ се на нехирургично лечение. В двете проучвания пациентите са получавали OXERVATE или плацебо 6 пъти дневно в

засегнатото(ите) око(очи) в продължение на 8 седмици и са преминали през период на проследяване.

В проучването NGF0214 са включени 48 пациенти (средна възраст 65±14 години, диапазон 33–94 години), лекувани с OXERVATE 20 µg/ml или плацебо (24 пациенти на рамо). В проучването NGF0212 са включени общо 174 пациенти (средна възраст 61±16 години, диапазон 18–95 години), които са експонирани на OXERVATE и плацебо, което не съдържа помощното вещество L-метионин; 156 пациенти са оценени независимо за ефикасност, сравнявайки две различни дозировки на лекарствения продукт 20 и 10 µg/ml сенежермин спрямо плацебо (52 пациенти на рамо).

Таблицата по-долу обобщава резултатите за пълно възстановяване на роговицата при персистиращ епителен дефект или язва на роговицата (първична крайна точка, определена като най-голям диаметър на оцветяване на роговицата с флуоресцеин < 0,5 mm) след 4 и 8 седмици на лечение на пациенти, които са получили OXERVATE 20 µg/ml или плацебо, в двете проучвания.

Резултати след 4 и 8 седмици на лечение		Проучване NGF0214		Проучване NGF0212	
		Седмица 4	Седмица 8	Седмица 4	Седмица 8
Степен на пълно възстановяване на роговицата	OXERVATE	56,5%.	69,6%.	58,0%.	74,0%.
	плацебо	37,5%.	29,2%.	19,6%.	43,1%.
	(p-стойност)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Процентът на пациентите, при които се наблюдава пълно избистряне на роговицата (клас 0 по модифицираната скала на Оксфорд), промяната в средните стойности на най-малките квадрати на скората за най-добре коригирана зрителна острота на далечно разстояние (зрителна таблица на проучването за ранно лечение на диабетна ретинопатия) от изходното ниво и всяко подобряване на чувствителността на роговицата, измерено в милиметри чрез естезиометрия на Cochet-Bonnet (разлика в сравнение с изходното ниво >0), също са измерени след 8 седмици на лечение при двете проучвания, и обобщени в таблицата по-долу.

Резултати след 8 седмици на лечение		Проучване NGF0214	Проучване NGF0212
Пълно изчистване на роговицата	OXERVATE	22,7%.	21,4%.
	Плацебо	4,2%.	10,0%.
	(p-стойност)	(0,062)	(0,157)
Най-добре коригирана острота на далечно виждане	OXERVATE	6,11	11,9
	Плацебо	3,53	6,9
	(p-стойност)	(0,143)	(0,213)
Чувствителност на роговицата вътре в лезия	OXERVATE	72,2%.	76,3%.
	Плацебо	60,0%.	68,4%.
	(p-стойност)	(0,458)	(0,442)

При пациенти, които се считат за напълно излекувани в края на 8-седмичното лечение с OXERVATE не се наблюдава склонност към рецидиви в рамките на 12-месечния период на проследяване на проучването NGF0212. По-конкретно, повече от 80 % от 31-те пациенти, които са били излекувани след първоначалното лечение с OXERVATE 20 µg/ml и за които има наличен отговор, са останали напълно излекувани в края на 12-месечния период на проследяване.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с лекарствения продукт в една или повече подгрупи на педиатричната популация при невротрофичен кератит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Сенегермин се отстранява от окото най-вече със сълзите и през назолакрималния канал; незначителната част, която се абсорбира, се открива предимно в конюнктивата и околоорбиталната тъкан и в малка степен в роговицата след очно приложение.

Фармакокинетичното профилиране на пациентите, включени в проучванията, не установява кумулативен ефект на сенегермин. Като цяло системната абсорбция на OXERVATE е незначителна.

Разпределение

След приложение на капките за очи сенегермин се разпределя най-вече в предната част на окото, въпреки че проучване с радиоизотопно маркиран сенегермин при плъхове показва, че той също достига до ретината и други задни части на окото при дози, значително по-високи от тези, прилагани с капките за очи при хора, за лечение на невротрофичен кератит. При дози за очно приложение сенегермин не се разпределя в телесните тъкани, тъй като няма системна абсорбция над естествените изходни нива.

Биотрансформация

Приложеният в окото сенегермин основно се елиминира чрез слъзната секреция и остатъкът предимно се биотрансформира чрез протеазите на локалната тъкан.

Елиминиране

Сенегермин, приложен под формата на капки за очи, основно се елиминира чрез слъзната секреция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност (централна нервна система), проучвания за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, токсичност за ембриофеталното развитие, токсичност за пре- и постнаталното развитие при очно (капки за очи), интравенозно и/или подкожно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трехалоза дихидрат
Манитол
Динатриев хидрогенфосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат, дихидрат
Хидроксипропилметилцелулоза
Полиетиленгликол 6000
L-метионин
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за регулиране на рН)
Натриев хидроксид (за регулиране на рН)
Азот

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Отворен флакон

След отваряне продуктът трябва да се съхранява под 25°C и да се използва в рамките на 12 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, методът на отваряне (т.е. чрез свързване на адаптера за флакон към флакона) изключва риска от микробно замърсяване.

6.4 Специални условия на съхранение

Флакони OXERVATE

Аптека (неотворен флакон)

Седмичната опаковка, съдържаща флаконите, трябва да се съхранява във фризер (-20°C±5°C).

Пациент (неотворен флакон)

Пациентът ще получава седмична опаковка, включваща 7 флакона OXERVATE в отделна опаковка. Веднага след като пациентът се прибере у дома (и не по-късно от 5 часа от получаването на продукта от него в аптеката), седмичната опаковка трябва да бъде поставена в хладилник при 2-8°C. Следва да се отбележи, че може да са необходими до 30 минути замразеният лекарствен продукт, получен в аптеката, да се размрази.

Пациент (отворен флакон)

Един индивидуален многодозов флакон OXERVATE трябва да се извади от хладилника, за да се използва за курс на лечение за един ден. Всеки отворен флакон може да се съхранява при температура под 25°C или в хладилника, но трябва да се използва в рамките на 12 часа. След този период от време съдържанието на флакона трябва да се изхвърли независимо дали във флакона има остатъчен продукт.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml OXERVATE разтвор в стерилни, многодозови флакони от стъкло тип I, несъдържащи консервант, затворени с гумена запушалка и алуминиева обкатка с полипропиленово отчупващо се капаче, поставени в картонени кутии.

Опаковка: 7 многодозови флакона в опаковка

Пациентът ще получава седмична опаковка, съдържаща 7 флакона OXERVATE.

Този лекарствен продукт трябва да се използва само със специалните адаптери за флакон и изделия за еднократна употреба (пипети), които ще бъдат предоставени отделно от седмичните опаковки OXERVATE.

Отделно ще бъдат предоставени 7 адаптера за флакон (т.е. 1 на ден), 42 пипети (т.е. 6 на ден) и 42 дезинфекциращи кърпички (т.е. 6 на ден), достатъчни за приложение на лекарствения продукт за една седмица, заедно с карта за записване на дозата. Като резерва ще бъдат предоставени също допълнителен адаптер (1), пипети (3) и кърпички (3).

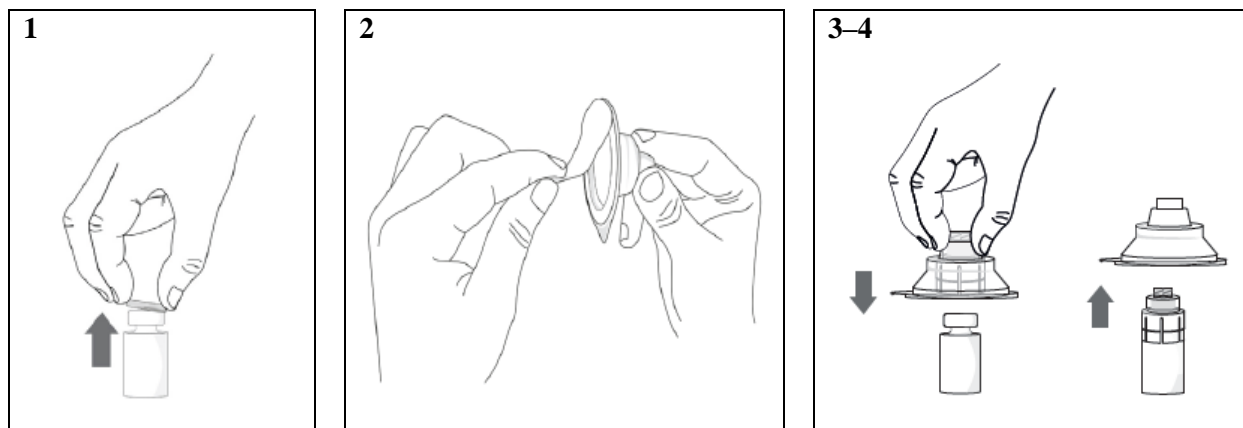
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентът ще получи седмична опаковка, съдържаща 7 многодозови флакона OXERVATE, които трябва да се съхраняват в хладилник до деня на употреба.

Пациентът ще получи отделно адаптери за флакон, пипети и дезинфекциращи кърпички.

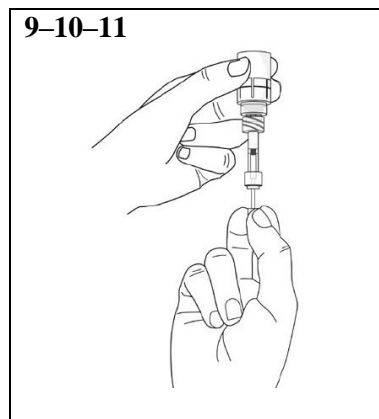
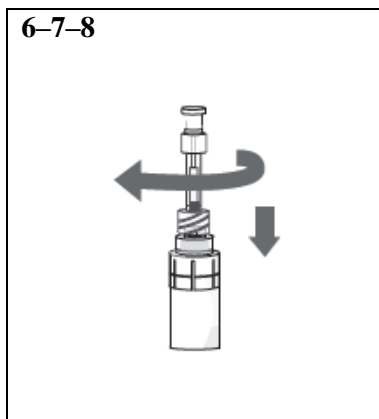
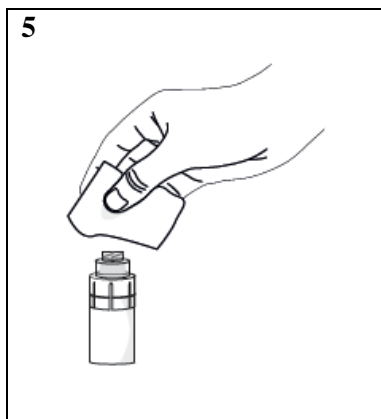
Индивидуален многодозов флакон OXERVATE трябва да се изважда от хладилника по едно и също време всяка сутрин, като се има предвид 12-часовата схема на лечение. Многодозовият флакон, съдържащ продукта, трябва да бъде подготвен съгласно следните инструкции:

- 1) С току-що измити ръце поставете флакона на стабилна, равна повърхност и отстранете пластмасовото, отчупващо се капаче.
- 2) Отлепете задната част на блистера на адаптера за флакона.
- 3) Без да изваждате адаптера за флакона от неговия блистер, свържете адаптера към флакона чрез силно натискане на адаптера вертикално, докато щракне на място над гърлото на флакона и шипът на адаптера проникне през гумената запушалка на флакона. След като адаптерът за флакона е свързан правилно, той не трябва да се сваля от флакона.
- 4) Отстранете и изхвърлете блистерната опаковка на адаптера за флакона. Избягвайте да докосвате повърхността на адаптера.

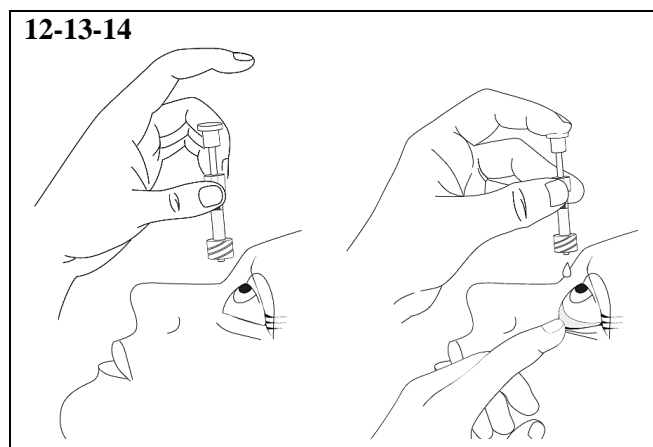


За да изтеглите и приложите всяка доза от развора OXERVATE, трябва да следвате стъпките по-долу:

- 5) Вземете отделна дезинфекцираща кърпичка и внимателно почистете повърхността на клапата на луер лок конектора на адаптера за флакона. След почистването клапата трябва да се остави да изсъхне за около една минута.
- 6) Вземете пипета и я извадете от защитната опаковка.
- 7) Завийте пипетата по часовниковата стрелка в луер-лок конектора на адаптера за флакона.
- 8) Уверете се, че буталото на пипетата е натиснато до край.
- 9) Обърнете обратно флакона със свързаната пипета и внимателно издърпайте буталото на пипетата докрай, за да изтеглите развора в пипетата (уверете се, че буталото е достигнало точката на спиране).
- 10) Проверете пипетата и потвърдете, че в нея се съдържа част от развора. Въздушните мехурчета могат да причинят запушване и предотвратяване на правилното напълване на пипетата (особено при първото изтегляне). Ако пипетата е празна, дръжте флакона със свързаната пипета обратно, натиснете буталото изцяло до долу и отново го издърпайте.
- 11) След като е правилно напълнена, развийте пипетата от луер-лок конектора на адаптера за флакона.



- 12) Дръжте пипетата, насочена надолу, между средния пръст и палеца, наклонете главата назад и поставете пипетата над засегнатото око. Издърпайте надолу долния клепач. Внимателно натиснете буталото на пипетата, докато една капка се откапе в конюнктивалния сак.
- 13) Веднага изхвърлете използваните пипета и кърпичка след приложението.
- 14) Ако е допусната грешка и капката не е капнала в окото, повторете стъпките, описани по-горе, като използвате нова пипета и кърпичка.
- 15) През деня флаконът може да се поставя обратно в хладилника след всяка употреба или да се съхранява при температура под 25°C (със свързан адаптер за флакон).



Инструкциите за приложение по-горе (стъпки от 5 до 15) трябва да се повтарят на всеки 2 часа (шест пъти на ден), като всеки път се използва нова дезинфекцираща кърпичка и нова пипета.

Флаконът и всички останал разтвор трябва да се изхвърлят в края на деня и не по-късно от 12 часа от момента на свързване на адаптера към флакона (независимо дали във флакона има някакъв остатъчен разтвор).

За да се осигури точно дозиране на всеки 2 часа, пациентът трябва да бъде посъветван да настрои аларма като напомняне за прилагане.

За да се контролира прилагането на шест дози всеки ден, пациентът трябва да бъде посъветван да използва седмичната карта за записване на дозата, предоставена със системата за доставяне. На тази карта пациентът трябва да следи датата на първото използване на седмичната доставка, времето на отваряне на флакона (т.е. когато адаптерът на флакона е свързан към флакона), както и времето на ежедневните накапвания в окото, през седмицата.

По време на периода на лечение нова опаковка на OXERVATE ще се предоставя всяка седмица.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompe farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia, 6
20122 Milano - Италия
Тел. +39 02 583831
Факс +39 02 58383215
Имейл: info@dompe.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1197/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 юли 2017 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OXERVATE 20 микрограма/ml капки за очи, разтвор
сенегермин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml от разтвора съдържа 20 микрограма сенегермин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: трехалоза дихидрат, манитол, динатриев хидрогенфосфат безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, хидроксипропилметилцелулоза, полиетиленгликол 6000, L-метионин, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, азот.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Капки за очи, разтвор
7 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се използва само с адаптери за флакон, пипети и дезинфекциращи кърпички, предоставени отделно.
Преди употреба прочетете листовката.
Очно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Свалете контактните лещи преди употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Фармацевт: Да се съхранява в хладилник до отпускане.

Пациент: Да се съхранява в хладилник за не повече от 7 дни. След отваряне на флакона да се съхранява под 25°C или да се съхранява в хладилник. Отвореният флакон трябва да се използва в рамките на 12 часа от първото отваряне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете цялото количество останал разтвор в края на всеки ден.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompré farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia 6
20122 Milano
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1197/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

oxervate

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ - МНОГОДОЗОВ ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

OXERVATE 20 µg/ml капки за очи
сенегермин
Очно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

OXERVATE 20 микрограма/ml капки за очи, разтвор сенегермин (senegermin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява OXERVATE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате OXERVATE
3. Как да използвате OXERVATE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате OXERVATE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява OXERVATE и за какво се използва

OXERVATE съдържа активното вещество сенегермин. Сенегермин е вид нервен растежен фактор (човешки протеин), който естествено присъства на повърхността на окото.

OXERVATE се използва за лечение на възрастни с умерен или тежък невротрофичен кератит. Това е заболяване, засягащо роговицата (прозрачния слой в предната част на окото), което причинява дефекти на външната повърхност на роговицата, които не зарастват естествено, или язви на роговицата. OXERVATE е предназначен да подпомогне зарастването на роговицата

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате OXERVATE

Не използвайте OXERVATE

- ако сте алергични към сенегермин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Използвайте това лекарство само в засегнатото(ите) око(очи).

Говорете с Вашия лекар, **преди** да използвате това лекарство:

- ако имате инфекция на окото, тъй като инфекцията първо трябва да се лекува. Ако развиете инфекция на окото, **докато** използвате OXERVATE, трябва да спрете лечението и да се консултирате веднага с Вашия лекар.
- ако имате злокачествено заболяване на окото, защото това лекарство може да влоши злокачественото заболяване.
- ако прилагате някакви капки за очи, съдържащи кортикостероиди (например за лечение на възпаление на очите) или консерванти (например бензалкониев хлорид, поликватерний-1, бензододециниев бромид, цетримид). Капките за очи, съдържащи тези вещества, могат да забавят или да попречат на излекуването на окото и затова трябва да се избягват по време на лечението с това лекарство.

Лечението с OXERVATE може да причини лек до умерен дискомфорт в окото като болка в окото. Ако получите тежка реакция от страна на окото, потърсете медицински съвет от Вашия лекар.

Контактните лещи могат да попречат на правилното използване на това лекарство. Ако носите контактни лещи, свалете ги, преди да използвате това лекарство, и **изчакайте 15 минути след** употребата на това лекарство, преди да ги поставите отново.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като липсва достатъчно информация за употребата му при тази възрастова група.

Други лекарства и OXERVATE

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да изчакате **поне 15 минути преди или след** използване на OXERVATE, ако използвате някакви други капки за очи. Това ще помогне да се избегне разреждането на едните капки за очи с другите. Ако използвате също маз за очи, гел за очи или други капки за очи с гъста консистенция, трябва **първо** да използвате OXERVATE и след това да изчакате **поне 15 минути, преди** да използвате другото лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Използването на това лекарство по време на бременност трябва да се избягва. Говорете с Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар, преди да кърмите Вашето бебе, тъй като трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се избягва или да се спре лечението с OXERVATE.

Шофиране и работа с машини

Зрението Ви може да бъде временно замъглено веднага след използване на това лекарство. Ако това се случи, изчакайте, докато зрението Ви се избистри, преди да шофирате или да използвате машини.

3. Как да използвате OXERVATE

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 1 капка в засегнатото око 6 пъти на ден на 2-часови интервали, като се започне от сутринта (т.е. 6 капки на ден в рамките на 12 часа). Трябва да продължите лечението 8 седмици.

Указания за употреба

Следвайте тези инструкции внимателно и попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако има нещо, което не разбирате.

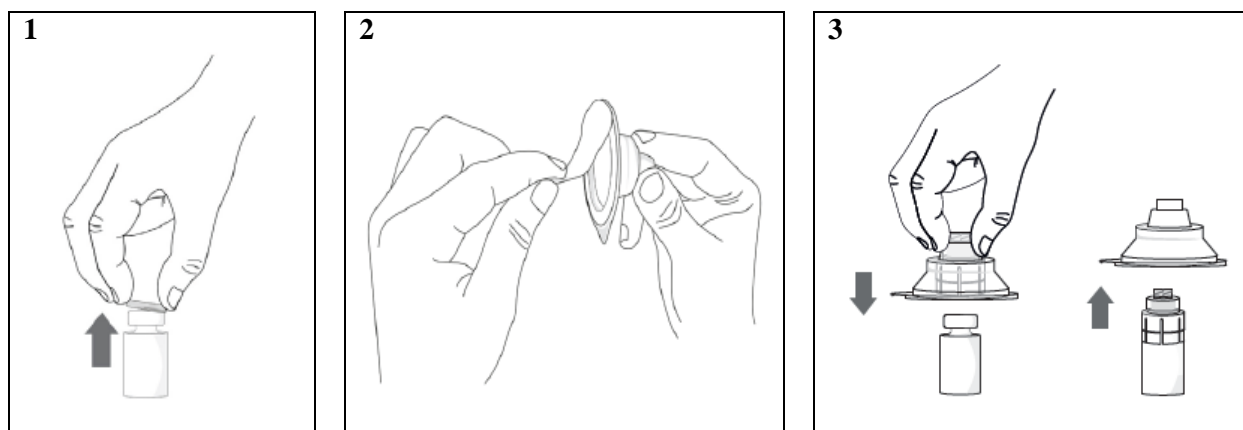
Очно приложение.

Ще получите отделна опаковка, съдържаща седмична опаковка OXERVATE и отделна система за доставяне (съставена от медицински изделия, предназначени за изтегляне и прилагане на лекарството).

Седмичната опаковка съдържа 7 флакона OXERVATE (1 флакон за всеки ден от седмицата). Извадете седмичната опаковка OXERVATE от изолирания съд и поставете в хладилник веднага след като това е възможно (и във всеки случай не по-късно от 5 часа от получаването на лекарството от аптеката). Тъй като в аптеката това лекарство се съхранява във фризер, в случай че лечението започне веднага след получаване на седмичната опаковка, ще трябва да изчакате, докато първият флакон се размрази (това може да отнеме до 30 минути).

Вземете отделен флакон с това лекарство от хладилника сутринта (винаги по едно и също време всяка сутрин) и го подгответе по следния начин:

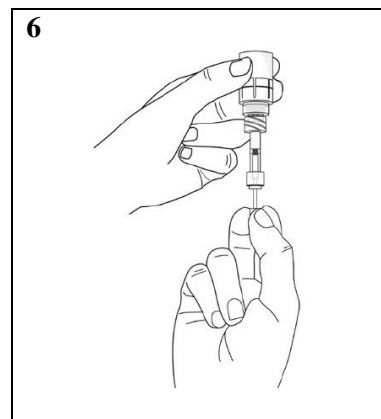
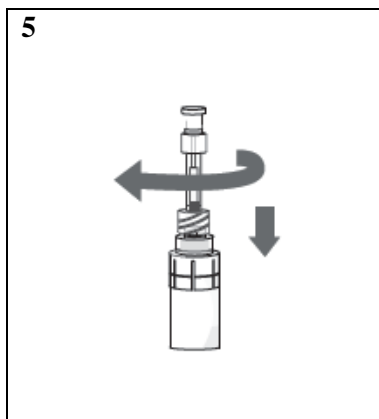
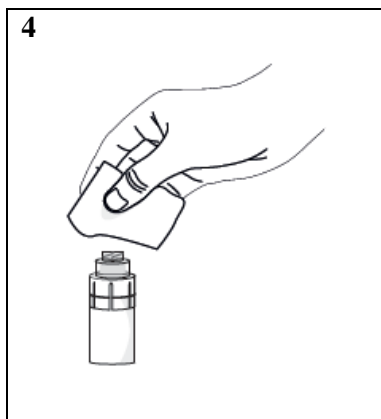
- Измийте ръцете си.
- Ако носите контактни лещи, свалете ги, преди използването на капките и **изчакайте 15 минути след** употребата на това лекарство, преди да ги поставите отново.
- Отстранете пластмасовата отчупваща се капачка от флакона (**изображение 1**).
- Отлепете задната част на блистера на адаптера за флакона (**изображение 2**).
- Без да изваждате адаптера за флакона от блистера, свържете го към флакона добре, като го натиснете надолу, докато щракне на място на гърлото на флакона. Шипът на адаптера за флакона трябва да пробие гумената запушалка на флакона. След като адаптерът за флакона е свързан правилно, той не трябва да се свали от флакона (**изображение 3**).
- Отстранете и изхвърлете опаковката на адаптера за флакона.



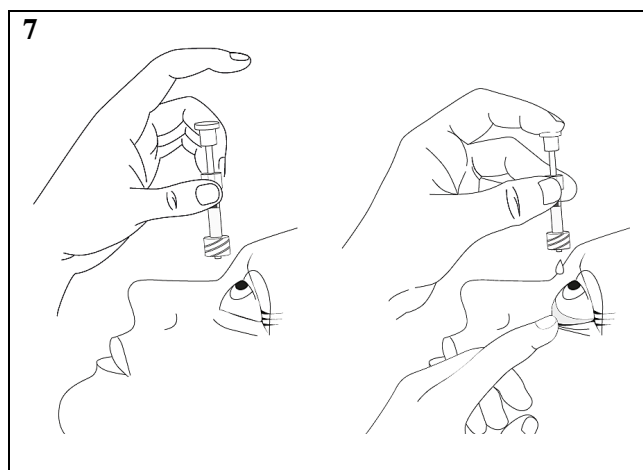
Многодозовият флакон OXERVATE вече е готов за употреба (1 капка в засегнатото око на всеки 2 часа шест пъти на ден). Флаконът може да се съхранява в хладилник или при 25°C през целия ден, но не трябва да се замразява.

За да изтеглите и приложите всяка доза от това лекарство, следвайте стъпките по-долу:

- Вземете една дезинфекцираща кърпичка и внимателно почистете повърхността на клапата на конекторната част на адаптера за флакона (**изображение 4**). След почистване изчакайте около 1 минута, за да може клапата да изсъхне.
- Вземете пипета (капкомера) и я извадете от защитната опаковка.
- Завийте пипетата (по часовниковата стрелка) в конекторната част на адаптера за флакона (**изображение 5**).
- Уверете се, че буталото на пипетата е натиснато до край.
- Обърнете флакона обратно (с все още свързана пипета) и внимателно издърпайте буталото докрай, за да изтеглите разтвор в пипетата. Уверете се, че буталото е достигнало точката на спиране (**изображение 6**).



- Проверете пипетата, за да се уверите, че съдържа развора на капките за очи. Въздушните мехурчета могат да причинят запушване и предотвратяване на правилното напълване на пипетата (особено при първото изтегляне). Ако пипетата е празна, дръжте флакона със свързаната пипета обратно, натиснете буталото изцяло до долу и отново го издърпайте.
- След като е правилно напълнена, развийте пипетата от конекторната част на адаптера за флакона.
- Дръжте пипетата, насочена надолу, между средния пръст и палеца си, наклонете главата си назад и поставете пипетата над засегнатото око. Издърпайте долния си клепач надолу с пръст, което го отделя от окото и се образува джоб. Внимателно натиснете буталото, докато една капка капне в конюнктивалния свод (**изображение 7**). Внимавайте да не докосвате окото с върха на пипетата.
- С наклонена назад глава затворете окото няколко пъти, така че лекарството да покрие повърхността на окото и да остане в него.
- След употреба веднага изхвърлете използваната пипета, дори и ако има останала в нея течност.
- Ако капката не попадне в окото, опитайте отново, като използвате нова пипета и кърпичка.
- След всяка употреба през деня измийте ръцете си и поставете флакона обратно в хладилника (или го съхранявайте при под 25°C) за останалата част от деня при свързан адаптер за флакон.



Повторете горната процедура (от изображение 4) на всеки 2 часа 6 пъти на ден. Всеки път използвайте нова дезинфекцираща кърпичка и нова пипета.

Ако поставяте капки в двете очи, повторете горните инструкции за другото око с нова пипета (в този случай ще трябва да използвате 2 флакона на ден).

Изхвърляйте използвания флакон в края на всеки ден (дори ако в него има останала течност) и, във всеки случай, не по-късно от 12 часа от времето на свързване на адаптера към флакона.

По време на периода на лечение ще получавате нова доставка OXERVATE всяка седмица. За да се осигури точно дозиране на всеки 2 часа, трябва да настроите аларма като напомняне за прилагане.

За да се контролира получаването на шест дози в края на всеки ден на лечение, трябва да използвате седмичната карта за записване на дозата, предоставена със системата за доставяне. На тази карта трябва да записвате датата на първото използване на седмичната доставка, часа на отваряне на флакона (т.е. когато свържете адаптера за флакона към флакона) и да проследявате всяко използване на капките за очи от това лекарство през седмицата.

Ако сте използвали повече от необходимата доза OXERVATE

Ако използвате повече, отколкото трябва, промийте засегнатото око с хладка вода. Не поставяйте повече капки, преди да настъпи време за следващата редовна доза. Няма вероятност използването на повече OXERVATE, отколкото се препоръчва, да навреди. Продължете със следващата доза по схемата.

Ако сте пропуснали да използвате OXERVATE

Продължете със следващата доза по схемата. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Можете да поставите пропуснатата доза 2 часа след последната планирана доза за деня, като се уверите, че това е все още в рамките на 12 часа от първото отваряне на флакона с дневна доза. Не използвайте повече от 6 капки за целия ден в засегнатото(ите) око(очи).

Ако сте спрели употребата на OXERVATE

Лезията или язвата в окото Ви ще се влоши и може да доведе до инфекции или увреждане на зрението. Първо говорете с Вашия лекар, ако възнамерявате да спрете използването на OXERVATE.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-голямата част от нежеланите реакции се появяват обикновено във и около очите.

Съобщени са следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка в окото.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на окото;
- болка в клепача;
- необичайно усещане и дискомфорт в окото, включително усещането, че има нещо в него;
- повишено отделяне на сълзи (това може да включва симптоми като отделяне на секрет от очите);
- възпаление на клепача със сърбеж и зачервяване;
- зачервяване на конюнктивата (лигавицата, която покрива предната част на окото и вътрешната повърхност на клепачите);

- чувствителност към светлина;
- дразнене във или около окото;
- главоболие.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- прекомерно вращаване на кръвоносни съдове в роговицата;
- инфекция на роговицата с гной и подуване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате OXERVATE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годно до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте седмичната опаковка, съдържаща 7 флакона OXERVATE, в хладилник (2–8°C).

След като адаптерът за флакон е свързан към флакона, той може да се съхранява в хладилник или при температура под 25°C. Изхвърляйте използвания флакон в края на деня (дори ако в него има останала течност) и във всеки случай не по-късно от 12 часа от времето на свързване на адаптера към флакона.

Пипетите, включени в системата за доставяне, са само за еднократна употреба. Всяка пипета трябва да се изхвърли веднага след използване, дори и ако все още има останала течност в нея.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа OXERVATE

- Активното вещество е сенегермин. 1 ml OXERVATE съдържа 20 микрограма сенегермин.
- Другите съставки са трехалозен дихидрат, манитол, динатриев хидрогенфосфат безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, хидроксипропилметилцелулоза, полиетиленгликол 6000, L-метионин и вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и азот.

Как изглежда OXERVATE и какво съдържа опаковката

OXERVATE е бистър, безцветен разтвор, капки за очи.

Предоставя се в многодозови стъклени флакони.

Всеки флакон съдържа 1 ml разтвор на капки за очи.

Флаконите се намират в седмична картонена опаковка, съдържаща 7 флакона.

7 адаптера за флакон, 42 пипети, 42 дезинфекциращи кърпички и карта за записване на дозата се осигуряват отделно от флаконите. Като резерва ще бъдат включени допълнителни адаптер (1), пипети (3) и кърпички (3).

Опаковка: 7 многодозови флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Dompré farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia, 6
20122 Milano
Италия

Производител

Dompré farmaceutici S.p.A.
Via Campo di Pile
67100 L'Aquila
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<http://www.ema.europa.eu>.