

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OXERVATE 20 microgrammi/mL collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 20 microgrammi di cenegermin*

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione epatica e renale

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale:

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

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

Deve essere usata una singola pipetta per applicazione.

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di necrosi asettica o imminente perforazione della cornea

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

Reazioni oculari

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

Uso di corticosteroidi o colliri contenenti conservanti

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

Infezioni oculari

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

Cancro oculare

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

Lenti a contatto

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Non sono stati effettuati studi di interazione con altri medicinali.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

Non è noto se cenegermin sia escreto nel latte materno.

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Flaconcino aperto

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

OXERVATE flaconcini

Farmacia (flaconcino integro)

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

Paziente (flaconcino integro)

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

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

Paziente (flaconcino aperto)

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Dimensioni della confezione: 7 flaconcini multidose per scatola.

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

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

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

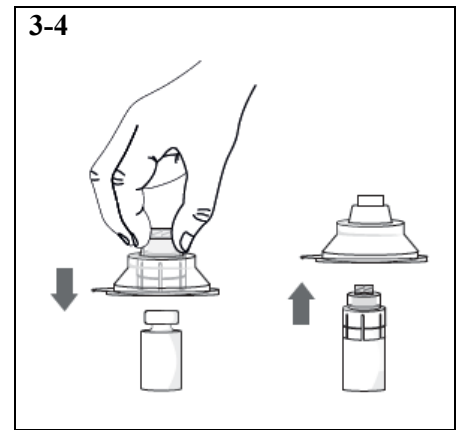
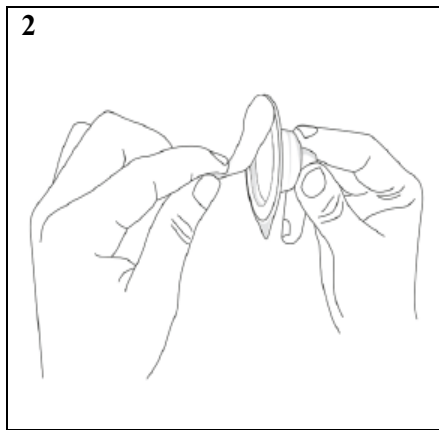
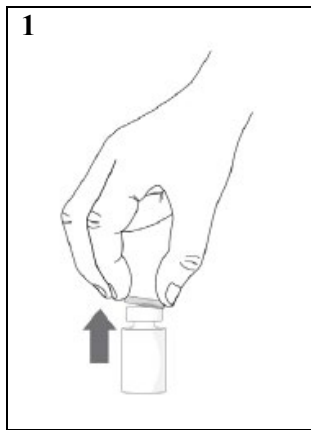
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

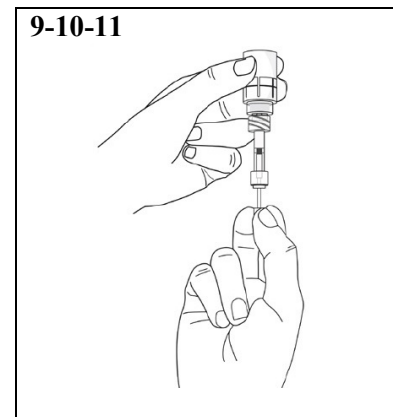
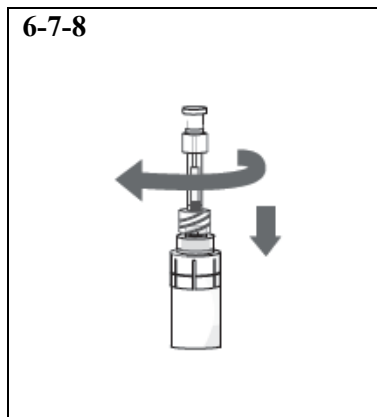
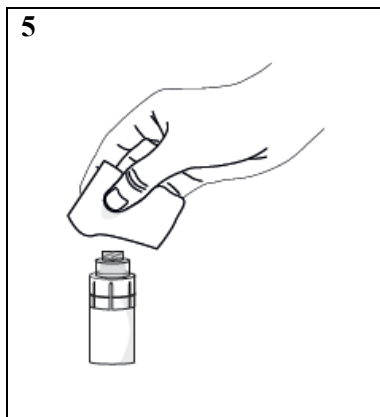
Un singolo flaconcino multidose di OXERVATE deve essere prelevato dal frigorifero alla stessa ora ogni mattina tenendo presente il programma di trattamento di 12 ore. Il flaconcino multidose contenente il medicinale deve essere preparato secondo le seguenti istruzioni:

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

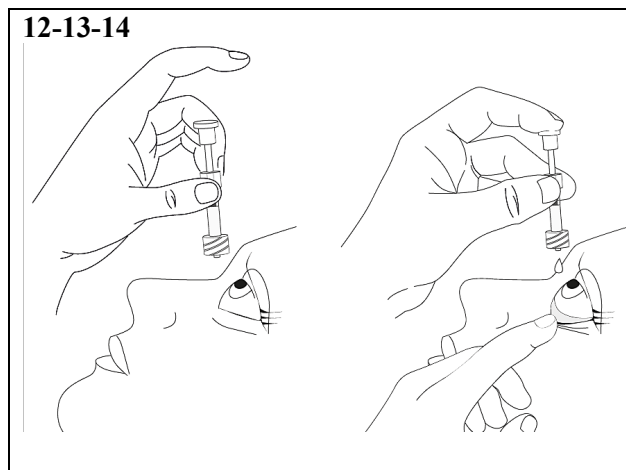


Per prelevare e somministrare ciascuna dose di OXERVATE soluzione, devono essere seguiti i seguenti passaggi:

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



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



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

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

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

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

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/17/1197/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Luglio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OXERVATE 20 microgrammi/mL collirio, soluzione
cenegermin

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

1 mL di soluzione contiene 20 microgrammi di cenegermin

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: trealosio diidrato, mannitolo, disodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfatomonobasico diidrato, idrossipropilmetil cellulosa, polietilenglicole 6000, L-metionina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido, azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Collirio, soluzione
7 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usare soltanto con gli adattatori del flaconcino, le pipette e le salviette disinfettanti forniti separatamente.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso oftalmico.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Rimuovere le lenti a contatto prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Farmacista: conservare in congelatore fino alla consegna.

Paziente: conservare in frigorifero per un massimo di 7 giorni. Una volta aperto, conservare il flaconcino a temperatura inferiore a 25 °C o conservare in frigorifero. Il flaconcino aperto deve essere usato entro 12 ore dall'apertura.

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

Gettare la soluzione residua alla fine di ogni giorno.

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

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

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

EU/1/17/1197/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

oxervate

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}

NN: {numero}

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

ETICHETTA - FLACONCINO MULTIDOSE

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

OXERVATE 20 µg/mL collirio
cenegermin
Uso oftalmico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

OXERVATE 20 microgrammi/mL collirio, soluzione cenegermin

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è OXERVATE e a cosa serve

OXERVATE contiene il principio attivo cenegermin. Cenegermin è un tipo di fattore di crescita nervoso (una proteina umana) che è presente naturalmente sulla superficie dell'occhio.

OXERVATE è usato per trattare pazienti adulti con "cheratite neurotrofica" moderata o grave. Si tratta di una malattia che colpisce la cornea (lo strato trasparente sulla parte anteriore dell'occhio) che provoca lesioni alla superficie esterna della cornea che non guariscono naturalmente o ulcere della cornea. OXERVATE serve a permettere la guarigione della cornea.

2. Cosa deve sapere prima di usare OXERVATE

Non usi OXERVATE:

- se è allergico a cenegermin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Usi questo medicinale solo nell'occhio interessato.

Si rivolga al medico **prima** di usare questo medicinale:

- se ha un'infezione all'occhio, poiché questa deve essere curata per prima. Se le viene un'infezione all'occhio **mentre** usa OXERVATE, deve interrompere il trattamento e chiedere immediatamente consiglio al medico.
- se ha un cancro dell'occhio, poiché questo medicinale può peggiorare il cancro.
- se sta assumendo colliri che contengono corticosteroidi (ad es. per trattare una infiammazione oculare) o conservanti (ad es. benzalconio cloruro, poliquaternium-1, benzododecinio bromuro, cetrimide). I colliri che contengono queste sostanze potrebbero rallentare o interferire con la guarigione dell'occhio e devono pertanto essere evitati durante il trattamento con questo medicinale.

Il trattamento con OXERVATE può provocare fastidio da lieve a moderato all'occhio, come ad esempio dolore. Se manifesta una reazione grave all'occhio, chiedi assistenza medica.

Le lenti a contatto possono interferire con il corretto uso di questo medicinale. Se indossa lenti a contatto, le rimuova prima di usare questo medicinale e **aspetti 15 minuti dopo** aver usato questo medicinale prima di indossarle di nuovo.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non ci sono abbastanza informazioni sull'uso di questo medicinale in questo gruppo di età.

Altri medicinali e OXERVATE

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

Se deve utilizzare qualsiasi altro collirio, deve usarlo **almeno 15 minuti prima o 15 minuti dopo** l'uso di OXERVATE. Questo aiuterà ad evitare che una goccia oculare diluisca l'altra. Se usa anche un unguento oculare o un gel o un altro collirio con una consistenza più densa, deve usare OXERVATE per **primo** e poi aspettare **almeno 15 minuti prima** di somministrare gli altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

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

L'uso di questo medicinale deve essere evitato durante la gravidanza. Informi il medico se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Informi il medico prima di allattare al seno, poiché deve essere presa una decisione circa la sospensione dell'allattamento con latte materno o sull'evitare o interrompere la terapia con OXERVATE.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La vista potrebbe temporaneamente essere offuscata subito dopo l'uso di questo medicinale. Se questo accade, aspetti che la vista torni normale prima di guidare o usare macchinari.

3. Come usare OXERVATE

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

La dose raccomandata è 1 goccia nell'occhio interessato 6 volte al giorno ad intervalli di 2 ore, iniziando al mattino (cioè, 6 gocce al giorno entro un intervallo di 12 ore). Deve continuare il trattamento per 8 settimane.

Istruzioni per l'uso

Segua queste istruzioni attentamente e chiedi al medico o al farmacista se c'è qualcosa che non capisce.

Uso oculare.

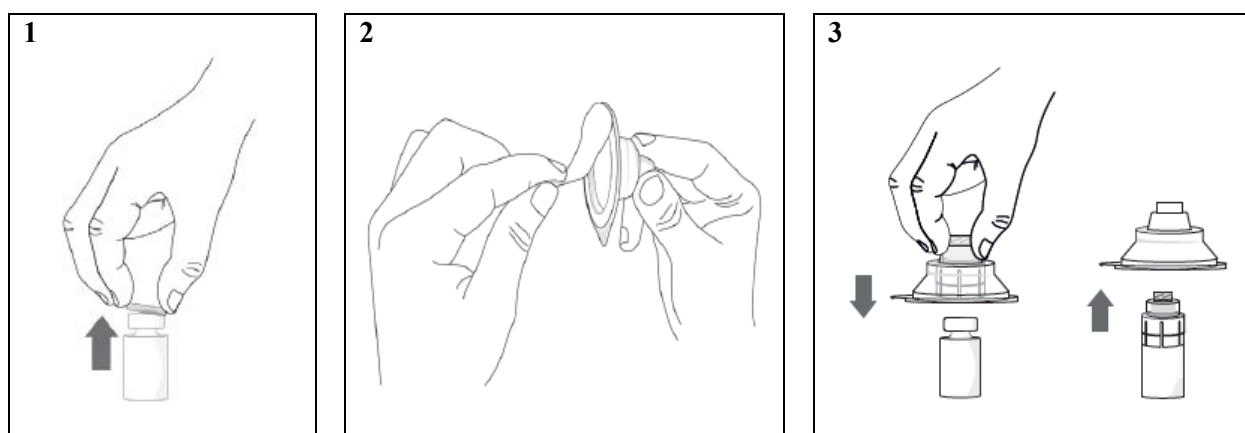
Riceverà una confezione termica contenente una confezione settimanale di OXERVATE ed un sistema di erogazione separato (composto da dispositivi medici per il prelievo e la somministrazione del medicinale).

La confezione settimanale contiene 7 flaconcini di OXERVATE (1 flaconcino per ogni giorno della settimana). Rimuova la confezione settimanale di OXERVATE dal contenitore termico appena possibile e la conservi nel frigorifero non appena possibile (e in ogni caso non più tardi di 5 ore da quando riceve il medicinale dal farmacista). Dal momento che il farmacista ha conservato questo

medicinale nel freezer, nel caso in cui il trattamento venga iniziato subito dopo aver ricevuto la confezione settimanale, dove aspettare che la prima fiala si scongeli (questo potrebbe richiedere fino a 30 minuti).

Prenda un singolo flaconcino di questo medicinale dal frigorifero al mattino (sempre alla stessa ora ogni mattina) e lo prepari nel modo seguente:

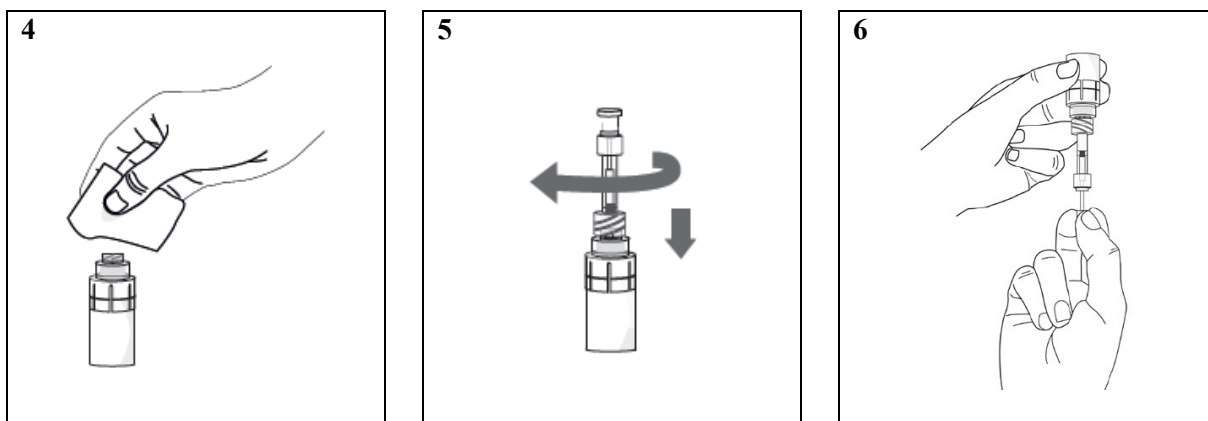
- Si lavi le mani.
- Se indossa le lenti a contatto, le tolga prima di usare le gocce e **aspetti 15 minuti dopo** l'uso del medicinale prima di rimettere le lenti.
- Rimuova la capsula di chiusura a scatto dal flaconcino (**figura 1**).
- Stacchi il retro del blister contenente l'adattatore del flaconcino (**figura 2**).
- Senza rimuovere l'adattatore del flaconcino dal blister, lo connetta al flaconcino premendo fermamente verso il basso fino a quando scatta in posizione sul collo del flaconcino. La punta dell'adattatore deve forare completamente il tappo di gomma del flaconcino. Quando l'adattatore è connesso correttamente, non deve essere più rimosso dal flaconcino (**figura 3**).
- Rimuova e getti la confezione dell'adattatore del flaconcino.



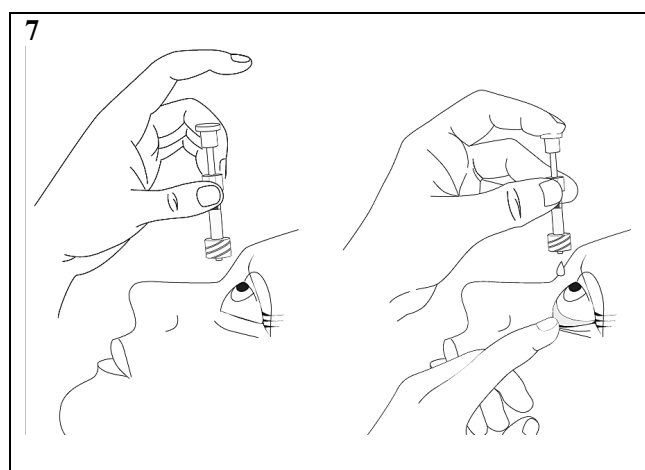
Il flaconcino multidose di OXERVATE è adesso pronto per l'uso (1 goccia nell'occhio interessato ogni 2 ore, sei volte al giorno). Il flaconcino può essere conservato in frigorifero o a una temperatura inferiore a 25 °C nel corso della giornata, ma non deve essere congelato.

Per prelevare e somministrare ciascuna dose di questo medicinale, devono essere seguiti i seguenti passaggi:

- Prenda una singola salvietta disinfettante e pulisca delicatamente la superficie della valvola sul connettore dell'adattatore del flaconcino (**figura 4**). Dopo aver pulito la valvola, la lasci asciugare per circa 1 minuto.
- Prenda una pipetta (contagocce) e la rimuova dalla confezione protettiva.
- Avviti la pipetta (in senso orario) al connettore dell'adattatore del flaconcino (**figura 5**).
- Si assicuri che lo stantuffo della pipetta sia spinto completamente verso il basso.
- Per prelevare la soluzione con la pipetta, capovolga il flaconcino (con la pipetta connessa) e tiri delicatamente lo stantuffo fino a quando si ferma. Si assicuri che lo stantuffo abbia raggiunto il punto di arresto (**figura 6**).



- Controlli la pipetta per assicurarsi che contenga la soluzione di collirio. Le bolle d'aria possono provocare un blocco ed impedire che la pipetta si riempia in modo corretto (soprattutto al primo prelievo). Se la pipetta è vuota, mantenere il flaconcino capovolto con la pipetta connessa, spingere lo stantuffo fino in fondo e tirarlo di nuovo verso l'esterno.
- Quando è riempita correttamente, sviti la pipetta dal connettore dell'adattatore del flaconcino.
- Tenendo la pipetta, rivolta verso il basso, tra il dito medio e il pollice, inclini la testa all'indietro e posizioni la pipetta sopra l'occhio interessato. Abbassi la palpebra inferiore con un dito, in modo che questa staccandosi dall'occhio formi una sorta di tasca. Prema delicatamente lo stantuffo fino a quando una singola goccia cade nel fornice congiuntivale (**figura 7**). Si assicuri di non toccare l'occhio con la punta della pipetta.
- Con la testa inclinata all'indietro, chiuda l'occhio alcune volte in modo che il medicinale copra la superficie dell'occhio e rimanga su di essa.
- Getti immediatamente dopo l'uso la pipetta usata, anche se vi è ancora del liquido residuo.
- Se una goccia non cade nell'occhio, riprovi usando una nuova pipetta e una nuova salvietta.
- Dopo ciascun utilizzo nel corso della giornata, si lavi le mani e riponga il flaconcino in frigorifero (o lo tenga a temperatura inferiore a 25°C) per il resto del giorno, con l'adattatore del flaconcino ancora connesso.



Ripeta il processo descritto sopra (dalla figura 4 in poi) ogni 2 ore, 6 volte al giorno. Usi una nuova salvietta disinfettante e una nuova pipetta ogni volta.

Se usa le gocce per entrambi gli occhi, ripeta le istruzioni precedenti per l'altro occhio, usando una nuova pipetta (in questo caso deve usare 2 flaconcini al giorno).

Getti il flaconcino usato alla fine di ciascun giorno (anche se vi è ancora del liquido residuo) e in ogni caso non più tardi di 12 ore dal momento in cui ha connesso l'adattatore del flaconcino.

Riceverà una nuova fornitura di OXERVATE ogni settimana, per la durata del periodo di trattamento.

Per assicurare una somministrazione accurata ogni 2 ore, può programmare una sveglia come promemoria della somministrazione.

Per controllare che vengano prese sei dosi alla fine di ogni giorno di trattamento, deve usare la scheda di annotazione settimanale delle dosi, fornita con il sistema di erogazione. Su tale scheda deve scrivere la data del primo utilizzo della fornitura settimanale, l'orario in cui il flaconcino è stato aperto (cioè quando l'adattatore è stato connesso al flaconcino) e annotare ogni volta che usa una goccia oculare di questo medicinale, nel corso della settimana.

Se usa più OXERVATE di quanto deve

Qualora dovesse usare più medicinale del dovuto, deve sciacquare l'occhio interessato con acqua tiepida. Non metta altre gocce fino all'ora della dose successiva programmata. Usare una quantità maggiore di OXERVATE rispetto a quella raccomandata non dovrebbe essere dannoso. Continui con la dose successiva come programmato.

Se dimentica di usare OXERVATE

Continui con la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata. Può prendere la dose saltata 2 ore dopo l'ultima dose programmata del giorno, tenendo conto che sia ancora entro 12 ore dall'apertura del flaconcino giornaliero. Non usi più di 6 gocce ogni giorno nell'occhio interessato/negli occhi interessati.

Se interrompe il trattamento con OXERVATE

La lesione o l'ulcera nell'occhio peggioreranno e questo potrà portare ad infezioni o alterazione della vista. Chieda prima consiglio al medico se ha intenzione di interrompere l'assunzione di OXERVATE.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica generalmente negli occhi o intorno ad essi.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- dolore oculare.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione oculare;
- dolore palpebrale;
- sensazione anormale e fastidio nell'occhio, compresa la sensazione di avere qualcosa nell'occhio;
- aumento della lacrimazione (questo può comprendere sintomi quali secrezione oculare);
- infiammazione della palpebra con prurito e arrossamento;
- arrossamento della congiuntiva (membrana mucosa che copre la parte anteriore dell'occhio e riveste l'interno delle palpebre);
- ipersensibilità alla luce;
- irritazione dell'occhio o intorno ad esso;
- mal di testa.

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100)

- eccessiva crescita di vasi sanguigni all'interno della cornea;
- infezione della cornea con pus e gonfiore.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare OXERVATE

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

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

Conservare la confezione settimanale contenente 7 flaconcini di OXERVATE in frigorifero (2-8 °C).

Dopo aver connesso l'adattatore al flaconcino, questo può essere conservato in frigorifero o a temperatura inferiore a 25 °C. Getti il flaconcino usato alla fine della giornata (anche se vi è ancora del liquido residuo) e in ogni caso non più tardi di 12 ore dal momento in cui ha connesso l'adattatore ad esso.

Le pipette incluse nel sistema di erogazione sono esclusivamente monouso. Ogni pipetta deve essere gettata immediatamente dopo l'uso, anche se vi è ancora del liquido residuo.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene OXERVATE

- Il principio attivo è cenegermin. 1 mL di OXERVATE contiene 20 microgrammi di cenegermin.
- Gli altri componenti sono trealosio diidrato, mannitolo, disodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, idrossipropilmetil cellulosa, polietilenglicole 6000, L-metionina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido e azoto.

Descrizione dell'aspetto di OXERVATE e contenuto della confezione

OXERVATE è un collirio che si presenta sotto forma di soluzione limpida, incolore.

È fornita in flaconcini multidose di vetro.

Ciascun flaconcino contiene 1 mL di collirio.

I flaconcini sono contenuti in una scatola settimanale di cartone contenente 7 flaconcini.

7 adattatori per flaconcini, 42 pipette, 42 salviette disinfettanti e una scheda di annotazione della dose saranno forniti separatamente dai flaconcini. Saranno inclusi come scorta un altro adattatore (1), pipette (3) e salviette (3).

Dimensioni della confezione: 7 flaconcini multidose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Santa Lucia, 6

20122 Milano

Italia

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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