

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OXERVATE 20 mikrogram/ml øjendråber, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 20 mikrogram cenegermin*.

* Rekombinant form af human nervevækstfaktor produceret i *Escherichia Coli*.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Øjendråber, opløsning (øjendråber).

Klar, farveløs opløsning. pH-værdi (7,0-7,4) og osmolaritet (280-320 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af moderat (vedvarende epiteldefekt) eller svær (ulcus cornea) neurotrofisk hornhindebetændelse hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal indledes og tilses af en øjenlæge eller læge med kvalifikationer inden for oftalmologi.

Dosering

Voksne

Anbefalet dosis er 1 dråbe OXERVATE i de(t) påvirkede øjes/øjnes saccus conjunctivae 6 gange dagligt med 2 timers mellemrum, hvor man starter om morgenen og slutter inden for 12 timer. Behandlingen skal fortsættes i 8 uger.

Patienter med øjeninfektion skal behandles, inden de påbegynder behandling med OXERVATE (se pkt. 4.4).

Hvis en dosis glemmes, skal behandlingen fortsætte som normalt med næste planlagte administration. Den glemte dosis kan administreres senere inden for det daglige hætteglas' 12 timers holdbarhed. Patienter skal rådes til kun at dryppe 1 dråbe i det/de påvirkede øje/øjne ved hver administration.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter fra 65 år.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Lægemidlet er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Der anses dog ikke at være behov for dosisjustering ved disse populationer.

Pædiatrisk population

Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til okulær anvendelse.

Der skal tages forsigtighedsregler inden administration af lægemidlet:

Patienter skal instrueres i at vaske hænder inden anvendelse.

OXERVATE må kun administreres ved hjælp af det tilhørende administrationssystem (hætteglasadapter og pipetter) ifølge vejledningen i pkt. 6.6. Der skal anvendes en særskilt pipette til hver anvendelse.

Hvis der anvendes flere end et lokalt øjenprodukt, skal øjendråberne administreres med mindst 15 minutters mellemrum for at undgå fortynding af det andet produkt. Hvis der anvendes øjensalve, -gel eller en anden type tyktflydende øjendråber, skal det eller de produkter administreres 15 minutter efter behandling med OXERVATE (se også pkt. 4.5).

Se pkt. 4.4 vedrørende samtidig brug med kontaktlinser.

For instruktioner om forberedelse og håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for smeltning eller forestående perforation af hornhinden

Det er vigtigt, at man vurderer risikoen for smeltning eller forestående perforation af hornhinden samt behovet for akut operation eller andet indgreb inden behandlingsstart med OXERVATE, da cenergermin ikke må gives til patienter med behov for akut operation.

Øjenreaktioner

OXERVATE kan forårsage milde til moderate øjengener, f.eks. øjensmerter. Patienten skal tilrådes at kontakte lægen ved et formodet problem eller en mere alvorlig øjenreaktion.

Brug af kortikosteroider eller øjendråber, der indeholder konserveringsmidler

Brug af lokale øjenmidler, der vides at hæmme opheling af epitelet, herunder kortikosteroider eller øjendråber, der indeholder konserveringsmidler, f.eks. benzalkoniumchlorid, polyquaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid og øvrige kvaternære ammoniumderivater, skal undgås under behandling af neurotrofisk hornhindebetændelse, da de kan forstyrre ophelingen af cornea (se pkt. 4.5).

Øjeninfektion

Eventuel øjeninfektion skal behandles inden brug af OXERVATE. Såfremt der opstår øjeninfektion, skal brug af OXERVATE afbrydes, indtil infektionen er forsvundet (se pkt. 4.2).

Øjencancer

Cenergermin kan i teorien påvirke øjencancer, eftersom det er en vækstfaktor. OXERVATE bør anvendes med forsigtighed til patienter med øjencancer. Det anbefales, at disse patienter fortsat kontrolleres for cancerudvikling under og efter behandling med lægemidlet.

Kontaktlinser

Patienter skal instrueres i at tage kontaktlinser ud, inden de administrerer OXERVATE, og at vente i 15 minutter efter drypning med at sætte kontaktlinserne i igen, fordi tilstedeværelse af kontaktlinser (både terapeutiske og korrigerende) teoretisk kan begrænse fordelingen af cenegermin på området for cornealæsionen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der kan anvendes andre lokale øjenprodukter under behandlingen med OXERVATE, så længe de bruges med 15 minutters mellemrum, dog med undtagelse af stoffer, der vides at hæmme ophealing af epitelet (eksempelvis korticosteroider eller øjendråber indeholdende konserveringsmiddel såsom benzalkoniumklorid, polyquaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid og øvrige kvaternære ammoniumderivater) (se pkt. 4.2 og 4.4). Anvendes der øjensalve, -gel eller øvrige viskøse øjendråber, skal OXERVATE administreres først.

Der er ikke udført interaktionsstudier med andre lægemidler. Eftersom systemisk absorption af cenegermin efter brug af lægemidlet er ubetydelig eller ikke detekterbar, forventes der ingen interaktioner med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af cenegermin til gravide kvinder. Dyreforsøg med cenegermin indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet, når midlet administreres subkutant (se pkt. 5.3).

Systemisk eksponering for cenegermin er ubetydelig eller forekommer ikke.

For en sikkerheds skyld bør OXERVATE undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om cenegermin udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med lægemidlet skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om cenegermins virkning på menneskers fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Behandlingen påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage midlertidigt tågesyn eller andre synsforstyrrelser, som forventes at forsvinde få minutter efter inddrypning. Hvis patienten får tågesyn efter drypning, skal han/hun vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil synet bliver klart.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos patienter, der lider af neurotrofisk keratitis og som behandles med OXERVATE i kliniske forsøg, er øjensmerter (11,1 %), øjenbetændelse (8,3 %), som kan omfatte betændelse af forreste øjenkammer og hyphæma, øget tåresekretion (5,6 %), med symptomer såsom øjenflåd og smerte i øjenlåget (5,6 %) og en følelse af at have fået noget i øjet (5,6 %).

Øjensmerte er den hyppigst rapporterede bivirkning efterfulgt af øjenirritation og unormal følelse i øjet i populationen, der blev behandlet med lægemidlet (for populationen i kliniske forsøg medtages også andre indikationer end neurotrofisk keratitis).

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger, der er anført nedenfor, blev observeret i kliniske studier hos patienter, der lider af neurotrofisk keratitis, som blev behandlet med OXERVATE 20 mikrog/ml.

Nedenstående bivirkninger er ordnet efter systemorganklasse ifølge MedDRA (systemorganklasse og foretrukne termer).

De er ordnet efter systemorganklasse i følgende grupperinger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Byld på hornhinden
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Øjensygdomme	Meget almindelig	Øjensmerte
Øjne	Almindelig	Øjeninflammation, øjenlågssmerter, følelse af at have fået noget i øjet, øget tåresekretion, blepharitis, konjunktival hyperæmi, fotofobi, øjenirritation.
	Ikke almindelig	Neovaskularisering af cornea

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Det er usandsynligt, at lokal overdosering kan forbindes med toksicitet. En lokal overdosering med cenegermin kan skylles ud af øjet/øjnene med lunkent vand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, andre ophthalmologiske midler, ATC-kode: S01XA24

Virkningsmekanisme

OXERVATE indeholder cenegermin, en rekombinant form af human nervevækstfaktor.

Nervevækstfaktor er et endogent protein, der er involveret i differentieringen og opretholdelsen af neuroner, og som virker gennem specifikke nervevækstfaktorreceptorer af høj affinitet (dvs. TrkA) og lav affinitet (dvs. p75NTR). Nervevækstfaktorreceptorer udtrykkes i det anteriore segment af øjet (hornhinden, bindehinden, iris, strålelegemet og linsen), af tårekirtlen og af intraokulært væv i det posteriore segment. Behandlingen med cenegermin, administreret som øjendråber, er beregnet til at cornea kan hele, og synsfunktionen blive genoprettet.

Farmakodynamisk virkning

Forskellige *in vitro* og *in vivo* dyredata har vist, at cenegermin binder målreceptorerne og fremmer signaltransduktion og proliferation af neuronale og corneale epitelceller.

In vitro og *ex vivo* eksperimenter med humane biomaterialer har også illustreret cenegermins biologiske aktivitet i form af receptoraaffinitet og styrke, neuronal vækst og differentiering.

Klinisk virkning og sikkerhed

OXERVATEs virkning og sikkerhed blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, vehikkelkontrollerede, kliniske multicenterstudier (NGF0212 og NGF0214) med patienter med moderat (vedvarende epiteldefekt) eller svær (ulcus cornea) neurotrofisk hornhindebetændelse, der var refraktær for ikke-kirurgisk behandling. I begge studier fik patienterne OXERVATE eller et vehikel 6 gange dagligt i det/de påvirkede øje/øjne i 8 uger og gennemførte en opfølgingsperiode.

NGF0214-studiet indskrev 48 patienter (gennemsnitsalder 65 ± 14 år i aldersintervallet 33-94 år) behandlet med OXERVATE 20 mikrog/ml eller et vehikel (24 patienter pr. arm). NGF0212-studiet indskrev i alt 174 patienter (gennemsnitsalder 61 ± 16 år i aldersintervallet 18-95 år), der havde været eksponeret for OXERVATE eller et vehikel uden hjælpestoffet L-methionin. 156 patienter blev vurderet uafhængigt for virkning, herunder en sammenligning af to forskellige doseringer af lægemidlet med 20 eller 10 mikrog/ml cenegermin i forhold til et vehikel (52 patienter pr. arm). Nedenstående skema opsummerer resultaterne for komplet opheling af cornea ved vedvarende epiteldefekt eller ulcus cornea (det primære effektmål, defineret som den største diameter af fluoresceinfarvning af cornea $< 0,5$ mm) efter 4 og 8 ugers behandling for patienter, der fik OXERVATE 20 mikrog/ml eller et vehikel i de to studier.

Resultater efter 4 og 8 ugers behandling		Studie NGF0214		Studie NGF0212	
		Uge 4	Uge 8	Uge 4	Uge 8
Komplet ophelingsgrad af cornea	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %
	vehikel	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(p-værdi)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Procentdelen af patienter, der oplevede komplet opklaring af cornea (grad 0 på den modificerede Oxford-skala), gennemsnitlig ændring ved mindste kvadraters metode i score for bedste korrigerede afstand i synsstyrke (studie i tidlig behandling af diabetisk retinopati) fra baseline og forbedret følsomhed af cornea, målt i millimeter med Cochet-Bonnet-æstesiometer (forskel sammenholdt med baseline >0), blev også målt efter 8 ugers behandling i begge studier og er opsummeret i nedenstående skema.

Resultater efter 8 ugers behandling		Studie NGF0214	Studie NGF0212
Komplet opklaring af cornea	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	Vehikel	4,2 %	10,0 %
	(p-værdi)	(0,062)	(0,157)
Bedste korrigerede afstand i synsstyrke	OXERVATE	6,11	11,9
	Vehikel	3,53	6,9
	(p-værdi)	(0,143)	(0,213)
Følsomhed af cornea ved indvendig læsion	OXERVATE	72,2 %	76,3 %
	Vehikel	60,0 %	68,4 %
	(p-værdi)	(0,458)	(0,442)

Patienter med komplet opheling efter 8 ugers behandling med OXERVATE havde ikke tendens til at få recidiv i løbet af den 12 måneders opfølgingsperiode for NGF0212-studiet. Specifikt var over 80 % af de 31 patienter, som heledes efter den første behandling med OXERVATE 20 mikrog/ml og som der foreligger oplysninger om, fortsat komplet heledet ved afslutningen af de 12 måneders opfølgning.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med lægemidlet i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med neurotrofisk hornhindebetændelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Det meste af cenegermin fjernes fra øjet med tåreproduktionen og gennem den nasolakrimale kanal. Den lille del, der absorberes, sker mest i bindehinden og det periorbitale væv, og i mindre grad gennem hornhinden efter okulær administration.

Den farmakokinetiske profil af patienter, der var inkluderet i studier, fandt ingen akkumulation af cenegermin. Generelt er den systemiske absorption af OXERVATE ubetydelig.

Fordeling

Efter drypning fordeles cenegermin især til øjets anteriore del, selvom et studie med røntgenmærket cenegermin hos rotter har vist, at det også når nethinden og andre posteriore dele af øjet ved doser, der er betydeligt højere end de doser, der gives som øjendråber hos mennesker til behandling af neurotrofisk hornhindebetændelse. Ved de okulære doser fordeles cenegermin ikke til kropsvævet, eftersom der ikke er nogen systemisk absorption over de naturlige baseliniveauer.

Biotransformation

Okulært administreret cenegermin elimineres hovedsageligt gennem tåresekretion, og resten biotransformerer mest af proteaser i det lokale væv.

Elimination

Cenegermin, der administreres som øjendråber, elimineres i vid udstrækning med tåresekretionen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi (centralnervesystemet), toksicitet efter enkelte doser, toksicitet efter gentagne doser, reproduktions- eller udviklingstoksicitet, præ- eller postnatal udvikling ved okulær (øjendråber), intravenøs og/eller subkutan administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Trehalosedihydrat
Mannitol
Dinatriumhydrogenfosfat, vandfrit
Natriumdihydrogenfosfat, dihydrat
Hydroxypropylmethylcellulose

Polyethylenglycol 6000
L-Methionin
Vand til injektionsvæske
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Nitrogen

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Åbnet hætteglas

Når produktet er åbnet, skal det opbevares ved temperaturer under 25 °C og anvendes inden for 12 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt udelukker åbningsmetoden (dvs. ved at sætte hætteglasadapteren på hætteglasset) risikoen for mikrobiel kontamination.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

OXERVATE hætteglas

Apotek (uåbnet hætteglas)

Ugekartonen skal opbevares med hætteglas i en fryser (-20 °C ± 5 °C).

Patient (uåbnet hætteglas)

Patienten får en ugekarton med 7 hætteglas med OXERVATE i en isoleret pakning. Så snart patienten kommer hjem (og ikke senere end 5 timer efter, at patienten har modtaget produktet på apoteket), skal ugekartonen lægges i køleskabet ved 2-8 °C. Det bør bemærkes, at det frosne lægemiddel fra apoteket kan være op til 30 minutter om at tø op.

Patient (åbnet hætteglas)

Der skal tages et enkelt flerdosishætteglas med OXERVATE ud af køleskabet til brug over en hel dag. Et åbnet hætteglas kan opbevares i køleskabet eller under 25 °C, men skal bruges inden for 12 timer. Efter dette tidsrum skal indholdet i hætteglasset kasseres, uanset om der er mere af produktet tilbage i hætteglasset eller ej.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml OXERVATE opløsningen findes i papkartoner med sterile flerdosishætteglas af type I-glas (uden konserveringsmiddel), som er lukket med gummiprop og aluminiumforsegling med flip-off-hætte af polypropylen.

Pakningsstørrelse: 7 flerdosishætteglas pr. karton

Patienten får en ugekarton med 7 hætteglas med OXERVATE.

Lægemidlet må kun bruges med specifikke hætteglasadaptere og engangsudstyr (pipetter), der leveres særskilt fra ugekartonen med OXERVATE.

Der udleveres 7 hætteglasadaptere (dvs. 1 pr. dag), 42 pipetter (dvs. 6 pr. dag) og 42 desinfektionsservietter (dvs. 6 pr. dag), hvilket er tilstrækkeligt til at administrere lægemidlet i en uge, sammen med et dosisregistreringskort. Der medfølger også reserveadapter (1), reservepipetter (3) og reserveservietter (3).

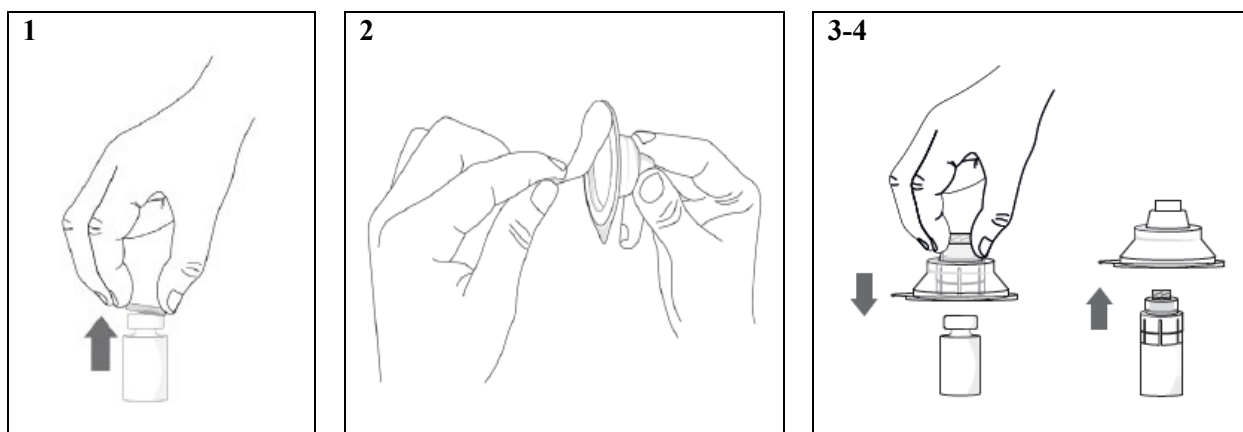
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patienten får en ugekarton med 7 flerdosishætteglas med OXERVATE, som skal opbevares i køleskabet indtil den dag, de skal anvendes.

Patienten får også særskilte adaptere, pipetter og desinfektionsservietter.

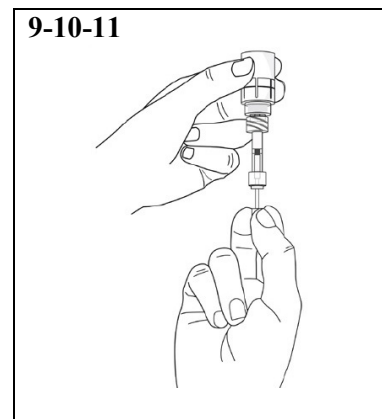
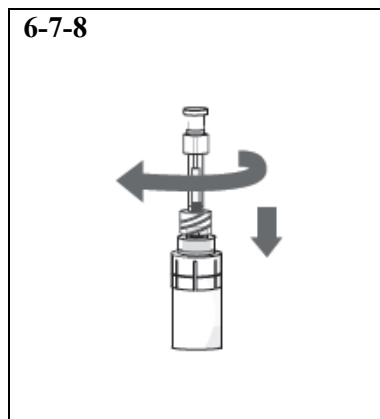
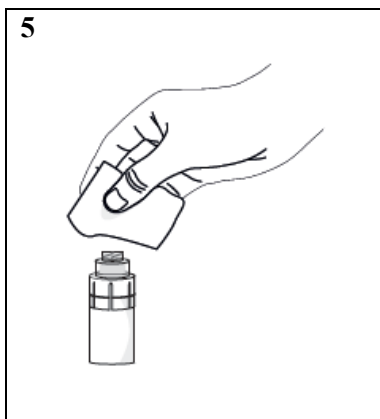
Der skal tages et enkelt flerdosishætteglas med OXERVATE ud af køleskabet på samme tidspunkt hver morgen, hvor behandlingsplanen på 12 timer tages i betragtning. Flerdosishætteglasset indeholdende lægemidlet skal klargøres i henhold til følgende anvisninger:

- 1) Vask hænderne. Stil hætteglasset på en jævn flade og tag flip-off-hætten af plastik af.
- 2) Træk bagsiden af blisterpakningen med hætteglasadapteren.
- 3) Lad hætteglasadapteren ligge i blisterpakningen, mens adapteren sættes på hætteglasset ved at trykke den lodret ned med et fast tryk, indtil den klikker fast på hætteglassets hals, og adapterens spids bryder gennem hætteglassets gummiprop. Når hætteglasadapteren er sat korrekt på, må den ikke tages af hætteglasset igen.
- 4) Fjern og kassér blisterpakningen til adapteren. Undgå at røre ved adapteren.

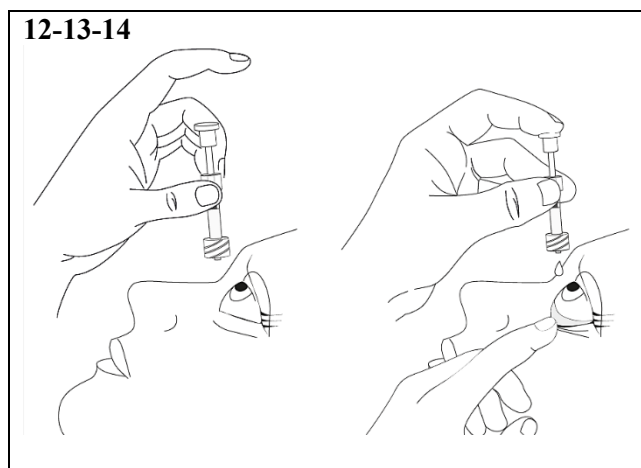


Følg disse trin for at trække hver dosis OXERVATE op og administrere den:

- 5) Tag en enkelt desinfektionsserviet og rens forsigtigt ventilen på hætteglasadapterens luer lock-lås. Når ventilen er rensed, skal den tørre i ca. et minut.
- 6) Tag en pipette ud af dens beskyttende emballage.
- 7) Skru pipetten med uret ind i hætteglasadapterens luer lock-lås.
- 8) Sørg for, at pipetestemplet er skubbet helt ind.
- 9) Vend hætteglasset på hovedet med den påsatte pipette og træk forsigtigt pipetestemplet ud, indtil det stopper. Herved trækkes opløsningen ind i pipetten (sørg for, at stemplet når stoppunktet).
- 10) Efterse pipetten, og bekræft, at den indeholder noget af opløsningen. Luftbobler kan blokere pipetten og forhindre, at den bliver korrekt fyldt (især ved første fyldning). Hvis pipetten er tom, holdes hætteglasset på hovedet med den påsatte pipette. Skub stemplet helt ind og træk det ud igen.
- 11) Når pipetten er korrekt fyldt, skrues den ud af hætteglasadapterens luer lock-lås.



- 12) Hold pipetten pegende nedad mellem langemand og tommelfinger, læg hovedet tilbage og anbring pipetten over det påvirkede øje. Træk ned i underste øjenlåg. Tryk forsigtigt pipetestemplet ind og dryp en enkelt dråbe i hvælvingen ind mod øjet (fornix conjunctiva).
- 13) Kassér straks den brugte pipette og serviet.
- 14) Hvis der sker en fejl, og der ikke kommer en dråbe i øjet, gentages ovenstående trin med en ny pipette og serviet.
- 15) Hætteglasset kan i dagens løb enten sættes tilbage i køleskabet efter hver anvendelse eller opbevares under 25 °C (stadig med hætteglasadapteren påsat).



Ovenstående administrationsanvisninger (trin 5 til 15) skal gentages hver 2. time (6 gange om dagen), hver gang med en ny desinfektionsserviet og en ny pipette.

Hætteglasset og eventuelt ikke anvendt opløsning skal kasseres ved dagens afslutning og ikke senere end 12 timer efter det tidspunkt, hvor hætteglasadapteren blev sat på (uanset om der er mere opløsning tilbage i hætteglasset eller ej).

Patienten skal tilrådes at sætte en alarm til som påmindelse om at tage hver dosis, så præcis dosering hver 2. time sikres.

Patienten skal tilrådes at bruge det ugentlige dosisregistreringskort, vedlagt administrationssystemet, for at kontrollere, at der er taget 6 doser hver dag. På dette kort skal patienten notere datoen for første anvendelse af hver ugekarton, tidspunktet for åbning af hætteglasset (når hætteglasadapteren sættes på hætteglasset) samt tidspunktet for de daglige drypninger i ugens løb.

Der udleveres en ny OXERVATE kation hver uge i hele behandlingsperioden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1197/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 06 juli 2017
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON - HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OXERVATE 20 mikrogram/ml øjendråber, opløsning
cenegermin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml opløsning indeholder 20 mikrogram cenegermin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: trehalosedihydrat, mannitol, vandfrit dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylenglycol 6000, L-methionin og vand til injektionsvæske, saltsyre, natriumhydroxid, nitrogen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Øjendråber, opløsning.
7 flerdosishætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må kun anvendes med de separat vedlagte hætteglasadaptore, pipetter og desinfektionsservietter.
Læs indlægssedlen inden brug.
Okulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tag kontaktlinser ud inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Apoteker: Opbevares i fryser indtil udlevering.

Patient: Opbevares i køleskab i højst 7 dage. Når hætteglasset er åbnet, skal det opbevares ved temperaturer under 25 °C eller i køleskab. Det åbnede hætteglas skal anvendes inden for 12 timer efter første åbning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt opløsning skal kasseres ved dagens afslutning hver dag.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1197/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

oxervate

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET - FLERDOSISHÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

OXERVATE 20 mikrog/ml øjendråber
cenegermin
Okulær anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

OXERVATE 20 mikrogram/ml øjendråber, opløsning cenegermin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge OXERVATE
3. Sådan skal du bruge OXERVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

OXERVATE indeholder det aktive stof cenegermin. Cenegermin er en type nervevækstfaktor (et menneskeligt protein), der er naturligt til stede på øjets overflade.

OXERVATE bruges til behandling af voksne med moderat eller alvorlig neurotrofisk hornhindebetændelse. Det er en sygdom, der påvirker hornhinden (det gennemsigtige lag på øjets forside), hvilket forårsager skade på den ydre overflade af hornhinden, der ikke heler naturligt, eller der opstår sår på hornhinden.

OXERVATE anvendes til heling af hornhinden.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge OXERVATE

Brug ikke OXERVATE:

- hvis du er allergisk over for cenegermin eller et af de øvrige indholdsstoffer i OXERVATE (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Brug kun lægemidlet i det/de påvirkede øje/øjne.

Kontakt lægen, **før** du bruger lægemidlet:

- hvis du har øjenbetændelse, fordi betændelsen skal behandles først. Hvis du får øjenbetændelse, **mens** du bruger lægemidlet, skal du straks stoppe behandlingen og spørge lægen til råds.
- hvis du har kræft i øjet, fordi lægemidlet kan forværre kræft.
- hvis du tager øjendråber, der indeholder kortikosteroider (f.eks. til at behandle betændelse i hornhinden) eller konserveringsmidler (f.eks. benzalkoniumchlorid, polyquaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid). Øjendråber, der indeholder disse stoffer, kan sinke eller forstyrre øjets heling og skal derfor undgås under behandling med lægemidlet.

Behandling med OXERVATE kan give milde til moderate øjengener, f.eks. øjensmerter. Hvis du får en mere alvorlig øjenreaktion, skal du spørge din læge til råds.

Kontaktlinser kan forhindre korrekt brug af lægemidlet. Hvis du har kontaktlinser, skal du tage dem ud, inden du bruger lægemidlet og **vente 15 minutter efter brug** af lægemidlet med at sætte dem i igen.

Børn og unge

Lægemidlet må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Der er ikke tilstrækkeligt med oplysninger om brug til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med OXERVATE

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du skal vente **mindst 15 minutter inden eller efter** brug af OXERVATE, hvis du bruger andre typer øjendråber. Det hjælper med at undgå, at den ene øjendråbe fortynder den anden øjendråbe. Hvis du også bruger øjensalve eller -gel eller andre typer tyktflydende øjendråber, skal du bruge OXERVATE **først** og vente **mindst 15 minutter**, før du bruger anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Brug af lægemidlet bør undgås under graviditet. Tal med lægen, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

Det er ukendt, om lægemidlet udskilles i modermælk. Tal med lægen, inden du ammer dit barn, da der skal træffes beslutning, om du skal stoppe med at amme, eller om du skal undlade/stoppe behandlingen med OXERVATE.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan midlertidigt få sløret syn lige efter brug af lægemidlet. Hvis dette sker, skal du vente, til dit syn bliver klart igen, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan skal du bruge OXERVATE

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 1 dråbe i det påvirkede øje 6 gange dagligt med 2 timers mellemrum, hvor du begynder om morgenen (6 dråber om dagen inden for 12 timer). Du skal fortsætte med behandlingen i 8 uger.

Brugsanvisning

Følg disse anvisninger nøje, og spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du ikke forstår.

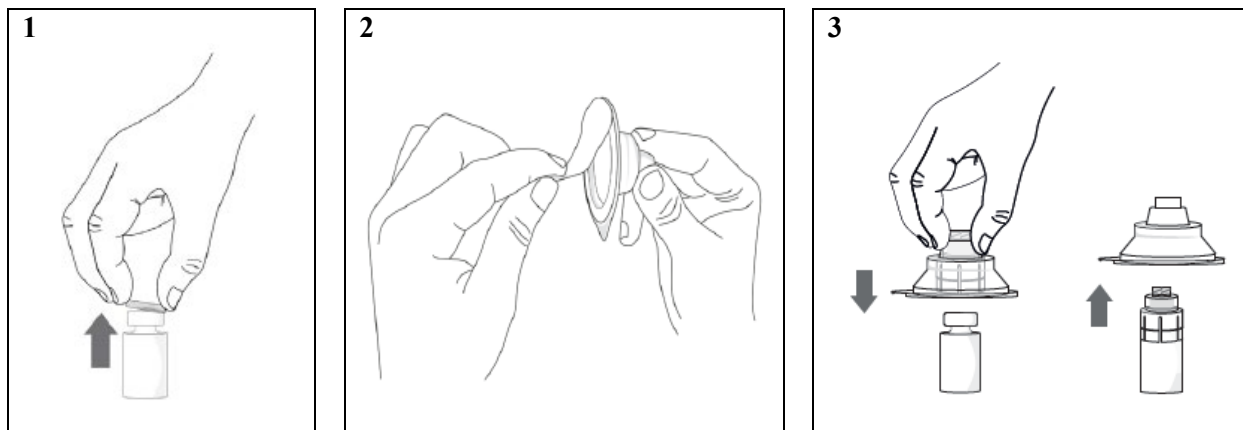
Til brug i øjet. Du vil få en isoleret beholder, der indeholder en ugekarton med OXERVATE og et særskilt administrationssystem (består af medicinsk udstyr, der er beregnet til at trække lægemidlet op og indgive det).

Ugekartonen indeholder 7 hætteglas med OXERVATE (1 hætteglas pr. dag om ugen). Tag ugekartonen med OXERVATE ud af den isolerede beholder og opbevar den i køleskabet, så snart du kan (og under alle omstændigheder højst 5 timer efter du har modtaget lægemidlet på apoteket). Idet apoteket opbevarer lægemidlet i en fryser, så skal du, hvis behandling er påbegyndt straks efter modtagelse af ugekartonen, vente til første hætteglas er tøet op (det kan tage op til 30 minutter).

Tag et enkelt hætteglas med lægemidlet ud af køleskabet om morgenen (altid på samme tidspunkt hver morgen), og forbered det på følgende måde:

- Vask hænderne.

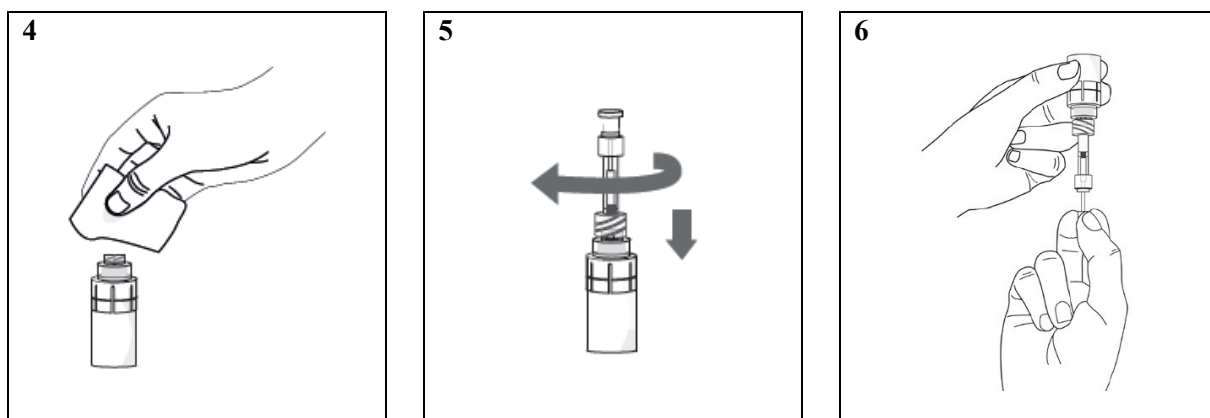
- Hvis du har kontaktlinser i, skal du tage dem ud, før du bruger dråberne og **vente i 15 minutter efter** du har brugt dette lægemiddel, før du sætter kontaktlinserne tilbage igen.
- Tag flip off-hætten af plastik af hætteglasset (**billede 1**).
- Træk bagsiden af hætteglasadapterens blisterpakning (**billede 2**).
- Lad hætteglasadapteren ligge i blisterpakningen og sæt den på hætteglasset ved at trykke den ned, til den klikker fast på hætteglassets hals. Adapterens spids skal gennembyrde hætteglassets gummiprop. Når hætteglasadapteren er sat korrekt på, må den ikke tages af hætteglasset igen (**billede 3**).
- Fjern og kassér emballagen til adapteren.



Flerdosishætteglasset med OXERVATE er nu klar til brug (1 dråbe i det påvirkede øje hver 2. time 6 gange dagligt). Hætteglasset kan opbevares i køleskabet eller under 25 °C i dagens løb, men må ikke nedfryses.

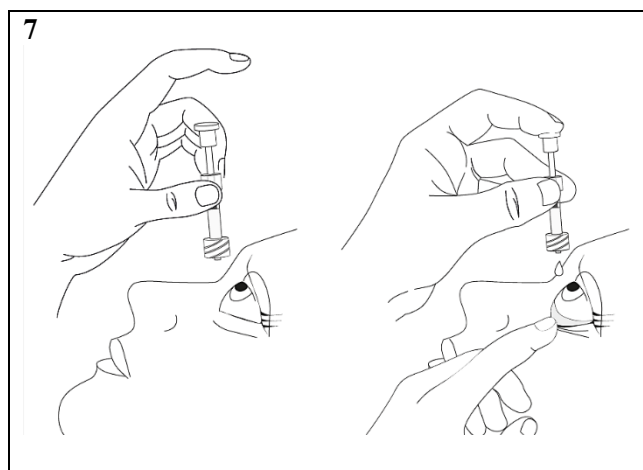
Følg nedenstående trin for at trække lægemidlet op og indgive hver dosis.

- Tag en enkelt desinfektionsserviet og rens forsigtigt ydersiden af ventilen på adapterens tilslutningsdel (**billede 4**). Når ventilen er renses, skal du vente i ca. 1 minut, så den kan tørre.
- Tag en pipette (dråbetæller) ud af dens beskyttende emballage.
- Skru pipetten (med uret) ind i den tilhørende del på adapteren (**billede 5**).
- Sørg for, at pipettestemplet er skubbet helt ind.
- Vend hætteglasset på hovedet (med pipetten påsat) og træk forsigtigt stemplet ud, indtil det stopper, så der trækkes øjendråber ind i pipetten. Sørg for, at stemplet har nået sit stoppunkt (**billede 6**).



- Efterse pipetten for at kontrollere, at den indeholder øjendråber. Luftbobler kan blokere pipetten og forhindre, at den bliver korrekt fyldt (især ved første fyldning). Hvis pipetten er tom, holdes hætteglasset på hovedet med den påsatte pipette. Skub stemplet helt ind og træk det ud igen.
- Når pipetten er korrekt fyldt, skrues den ud af hætteglasadapterens tilslutningsdel.

- Hold pipetten pegende nedad mellem langemand og tommelfinger, læg hovedet tilbage og anbring pipetten over det påvirkede øje. Træk ned i underste øjenlåg med en finger, hvilket frembringer et hulrum mellem øjenlåg og øjet. Tryk forsigtigt pipetestemplet ind og dryp en enkelt dråbe i hvælvingen ind mod øjet (**billede 7**). Pas på, at du ikke rører ved øjet med pipettens spids.
- Hold stadig hovedet bøjet tilbage og luk dit øje et par gange, så lægemidlet dækker hele øjets overflade og bliver i dit øje.
- Kassér straks den brugte pipette efter brug, også selvom der er flere øjendråber tilbage i den.
- Hvis dråben ikke kommer ind i øjet, skal du prøve igen med en ny pipette og en ny serviet.
- Efter hver brug i dagens løb skal du vaske dine hænder og sætte hætteglasset tilbage i køleskabet (eller opbevare det under 25 °C) resten af dagen og med adapteren påsat.



Gentag ovenstående fremgangsmåde (fra billede 4 og fremefter) hver 2. time 6 gange dagligt. Brug en ny desinfektionsserviet og en ny pipette hver gang.

Hvis du skal dryppe begge øjne, skal du gentage ovenstående anvisninger for det andet øje med en ny pipette (hvis du skal dryppe begge øjne, skal du bruge 2 hætteglas hver dag).

Kassér det brugte hætteglas ved dagens afslutning hver dag (også selvom der stadig er øjendråber tilbage i det), og under alle omstændigheder ikke senere end 12 timer efter det tidspunkt, du påsatte adapteren.

Du får en ny karton med OXERVATE hver uge i hele behandlingsperioden.

Sørg for at sætte en alarm til som påmindelse om at tage hver dosis, så præcis dosering hver 2. time sikres.

Du bør bruge det ugentlige dosisregistreringskort, der er vedlagt administrationssystemet, for at kontrollere ved afslutningen af hver dag under behandlingen, at du har taget 6 doser den dag. På kortet skal du skrive den dato, hvor du første gang bruger den pågældende ugekarton, tidspunktet for åbning af hætteglasset (når hætteglasadapteren sættes på hætteglasset) og notere hver gang du bruger en dråbe lægemidlet i ugens løb.

Hvis du har brugt for meget OXERVATE

Bruger du mere du skal, så skyl øjet med lunkent vand. Du må ikke komme flere dråber i, før det er tid til din næste sædvanlige dosis. Det er ikke sandsynligt, at brug af mere OXERVATE end anbefalet, vil være skadeligt. Hvis du bruger for meget, skal du skylle det påvirkede øje med lunkent vand. Fortsæt med din næste dosis som planlagt.

Hvis du har glemt at bruge OXERVATE

Fortsæt med din næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du kan tage den glemte dosis 2 timer efter sidste planlagte dosis for dagen, forudsat at

det stadig er inden for de 12 timer efter første åbning af hætteglasset for den pågældende dag. Du må ikke bruge flere end 6 dråber hver dag i de(t) påvirkede øje.

Hvis du holder op med at bruge OXERVATE

Skaden eller såret i dit øje vil blive værre og kan medføre betændelse eller nedsat syn. Tal med lægen først, hvis du gerne vil stoppe med at bruge OXERVATE.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger opstår generelt i og rundt om øjnene.

Der er rapporteret om følgende bivirkninger:

Meget almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Øjensmerter

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Øjenbetændelse
- Smerter i øjenlåget
- Unormal fornemmelse og gener i øjet, herunder en følelse af at have noget i øjet
- Øget tåreflåd (dette kan omfatte symptomer såsom udflåd fra øjet)
- Betændelse i øjenlåget med kløe og rødme
- Rødme af bindehinden (slimhinde, der dækker øjets forside og indersiden af øjenlåget)
- Lysfølsomhed
- Irritation i eller rundt om øjet
- Hovedpine

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Kraftig indvækst af blodkar i hornhinden
- Betændelse i hornhinden med puds og hævelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar ugekartonen med de 7 hætteglas med OXERVATE i køleskabet (2-8 °C).

Når adapteren er påsat hætteglasset, kan det opbevares i køleskabet eller under 25 °C. Kassér det brugte hætteglas ved dagens afslutning (også selvom der stadig er øjendråber tilbage i det), og under alle omstændigheder ikke senere end 12 timer efter det tidspunkt, du påsatte adapteren.

De vedlagte pipetter i administrationssystemet er kun til engangsbrug. Hver pipette skal kasseres straks efter brug, også selvom der stadig er øjendråber tilbage i den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

OXERVATE indeholder:

- Aktivt stof: cenegermin. 1 ml OXERVATE indeholder 20 mikrogram cenegermin.
- Øvrige indholdsstoffer: trehalosedihydrat, mannitol, vandfrit dinatriumhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylenglycol 6000, L-methionin og vand til injektionsvæske, saltsyre, natriumhydroxid og nitrogen.

Udseende og pakningsstørrelser

OXERVATE er en klar, farveløs øjendråbeopløsning.

Den fås i flerdosishætteglas af glas.

Hvert hætteglas indeholder 1 ml øjendråbeopløsning.

Hætteglassene ligger i en ugekarton af pap, der indeholder 7 hætteglas.

Administrationssystemet indeholder 7 hætteglasadaptere, 42 pipetter, 42 desinfektionsservietter og et dosisregistreringskort følger med særskilt fra hætteglassene. Ekstra reserveadapter (1), reservepipetter (3) og reserveservietter (3) er også vedlagt.

Pakningsstørrelse: 7 flerdosishætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Santa Lucia, 6

20122 Milano

Italien

Fremstiller

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Campo di Pile

67100 L'Aquila

Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.