

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OXERVATE 20 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Cenegermin*.

*Eine rekombinante Form des menschlichen Nervenwachstumsfaktors (NGF), der in *Escherichia coli* produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung (Augentropfen).

Klare, farblose Lösung. pH-Wert 7,0–7,4 und Osmolarität 280–320 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Ophthalmologen oder einer in Augenheilkunde qualifizierten medizinischen Fachkraft eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis besteht aus einem Tropfen OXERVATE in den Bindehautsack des betroffenen Auges bzw. der betroffenen Augen, 6 Mal pro Tag im Abstand von 2 Stunden, beginnend morgens und innerhalb von 12 Stunden. Die Behandlung sollte acht Wochen fortgesetzt werden.

Patienten mit einer Augeninfektion sollten behandelt werden, bevor die Therapie mit OXERVATE begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung wie gewohnt, mit der nächsten geplanten Anwendung fortgesetzt werden. Die vergessene Dosis kann später, innerhalb der zwölfstündigen Haltbarkeitsdauer der täglichen Durchstechflasche angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei einer Anwendung nicht mehr als einen Tropfen in das/die betroffene/n Auge(n) zu geben.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Das Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Jedoch wird bei diesen Patienten keine Dosisanpassung als erforderlich angesehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor der Anwendung ihre Hände zu waschen.

OXERVATE darf nur mit dem zugehörigen Anwendungssystem (Adapter und Pipetten), wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, angewendet werden.

Für jede Anwendung ist eine neue Pipette zu verwenden.

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 15 Minuten auseinanderliegen. Wenn Augensalbe, Gel oder andere zähflüssige Augentropfen angewendet werden, müssen sie 15 Minuten nach der Behandlung mit OXERVATE angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Zur gleichzeitigen Anwendung mit Kontaktlinsen siehe Abschnitt 4.4.

Für Hinweise zur Zubereitung und zur Handhabung dieses Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko für Hornhautreweichung oder drohende Perforation

Es ist wichtig, dass das Risiko für Hornhautreweichung oder eine drohende Perforation und die Notwendigkeit für eine Notfalloperation oder einen anderen Eingriff vor Beginn der Therapie mit OXERVATE beurteilt wird, da Cenergermin nicht bei Patienten angewendet werden soll, die eine sofortige Operation benötigen.

Augenreaktionen

OXERVATE kann bei den Patienten milde bis mittelschwere Augenbeschwerden, wie Augenschmerzen verursachen. Der Patient sollte angewiesen werden, bei Bedenken oder schweren Augenreaktionen seinen Arzt zu kontaktieren.

Anwendung von Corticosteroiden oder Augentropfen, die Konservierungsstoffe enthalten

Die Anwendung von ophthalmologischen topischen Mitteln, die bekanntermaßen die Heilung des Epithels hemmen, einschließlich Corticosteroiden oder Augentropfen mit Konservierungsmitteln wie Benzalkoniumchlorid, Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und andere quartäre Ammoniumderivate, sollte während der Behandlung von neurotropher Keratitis, vermieden werden, da sie die Heilung der Hornhaut beeinträchtigen könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Augeninfektionen

Augeninfektionen müssen vor der Anwendung von OXERVATE behandelt werden. Wenn eine Augeninfektion auftritt, muss die Behandlung mit OXERVATE bis zum Abklingen der Infektion (siehe Abschnitt 4.2) unterbrochen werden.

Augenkrebs

Cenegermin kann theoretisch Augenkrebs beeinflussen, da es ein Wachstumsfaktor ist. OXERVATE sollte bei Patienten mit Augenkrebs mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, diese Patienten während und nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel weiterhin auf Tumorprogression zu überwachen.

Kontaktlinsen

Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Anwendung von OXERVATE ihre Kontaktlinsen zu entfernen und nach der Instillation der Dosis 15 Minuten zu warten, bevor Sie sie wieder einsetzen, da eine eingesetzte Kontaktlinse (therapeutische oder korrigierende) theoretisch die Verteilung von Cenegermin in den Bereich der Hornhautläsion beeinträchtigen könnte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere topische ophthalmologische Arzneimittel können angewendet werden, wenn zur Behandlung mit OXERVATE ein Abstand von 15 Minuten eingehalten wird. Ausgenommen sind Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie die Heilung des Epithels hemmen (z. B. Kortikosteroide oder Augentropfen, die Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid, Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und andere quartäre Ammoniumderivate enthalten) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Wenn Augensalbe, Gel oder andere viskose Augentropfen angewendet werden, sollte OXERVATE zuerst angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da die systemische Resorption von Cenegermin nach der Anwendung dieses Arzneimittels gering oder nicht nachweisbar ist, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Cenegermin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Cenegermin ergaben bei subkutaner Gabe keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine systemische Exposition gegenüber Cenegermin ist zu vernachlässigen oder tritt nicht auf.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von OXERVATE während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cenegermin in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll / die Behandlung mit OXERVATE zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen verursachen kann, welche nach der Instillation ein paar Minuten anhalten können. Falls es nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, muss der Patient warten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit neurotropher Keratitis, die in klinischen Studien mit OXERVATE behandelt wurden, sind Augenschmerzen (11,1 %), Augenentzündungen (8,3 %), einschließlich Entzündungen der Vorderkammer und Hyphaema; erhöhter Tränenfluss (5,6%), mit Symptomen, wie Ausfluss aus dem Auge; Augenlidschmerzen (5,6 %) und Fremdkörpergefühl im Auge (5,6 %).

Wenn man die gesamte mit dem Arzneimittel behandelte Population (d. h. die in klinischen Studien eingeschlossene Population, auch mit anderen Indikationen als neurotrophe Keratitis) betrachtet, waren Augenschmerzen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, gefolgt von Augenreizungen und abnormen Empfindungen im Auge.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die an neurotropher Keratitis litten und mit OXERVATE 20 µg/ml behandelt wurden.

Nachfolgend werden die Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Systemorganklasse (SOC und bevorzugtem Begriff) aufgeführt.

Sie sind geordnet nach Systemorganklasse und folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Hornhautabszess
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Augenschmerzen
	Häufig	Augenentzündung, Augenlidschmerz, Fremdkörpergefühl im Auge, Tränensekretion verstärkt, Blepharitis, Bindehauthyperämie, Photophobie, Augenreizung
	Gelegentlich	Hornhaut-Neovaskularisation

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxische Wirkung haben. Topisch überdosiertes Cenegermin kann mit lauwarmem Wasser aus den Augen gespült werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, andere Ophthalmika, ATC-Code: S01XA24

Wirkmechanismus

OXERVATE enthält Cenegermin, eine rekombinante Form des menschlichen Nervenwachstumsfaktors.

Der Nervenwachstumsfaktor ist ein endogenes Protein, das an der Differenzierung und Erhaltung von Neuronen beteiligt ist und durch seine spezifische hohe Affinität (d. h. TrkA) und seine niedrige Affinität (d. h. p75NTR) gegenüber den Rezeptoren des Nervenwachstumsfaktors wirkt. Nervenwachstumsfaktor-Rezeptoren werden im vorderen Augenabschnitt (Hornhaut, Bindehaut, Iris, Ziliarkörper und Linse), durch die Tränendrüse und durch das intraokulare Gewebe im hinteren Augenabschnitt exprimiert. Die Behandlung mit Cenegermin, das als Augentropfen angewendet wird, soll die Wiederherstellung der Hornhautintegrität ermöglichen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Verschiedene *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von Tieren haben gezeigt, dass Cenegermin an die Zielrezeptoren bindet und die Signalübertragung sowie die Proliferation von neuronalen und Hornhautepithelzellen fördert.

In-vitro- und *Ex-vivo*-Untersuchungen mit menschlichen Biomaterialien haben außerdem die biologische Aktivität von Cenegermin hinsichtlich der Rezeptoraffinität und Potenz, des neuronalen Wachstums und der neuronalen Differenzierung gezeigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von OXERVATE wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelmaskierten, Vehikel-kontrollierten klinischen Studien (NGF0212 und NGF0214) bei Patienten mit mittelschwerer (persistierendem Epitheldefekt) oder schwerer (Hornhautgeschwür) neurotropher Keratitis untersucht, bei denen nicht-chirurgische Behandlungen nicht erfolgreich waren. In beiden Studien erhielten die Patienten OXERVATE oder den Wirkstoffträger (Vehikel) 6 Mal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen für 8 Wochen und durchliefen eine Nachbeobachtungsperiode.

An der Studie NGF0214 nahmen 48 Patienten teil (mittleres Alter 65 ± 14 Jahre, Bereich 33–94 Jahre), die mit OXERVATE 20 µg/ml oder dem Wirkstoffträger (24 Patienten pro Arm) behandelt wurden. An der Studie NGF0212 nahmen insgesamt 174 Patienten teil (mittleres Alter 61 ± 16 Jahre, Bereich 18–95 Jahre), die OXERVATE und den Wirkstoffträger ohne den Inhaltsstoff L-Methionin erhielten; 156 Patienten wurden unabhängig für die Wirksamkeit beurteilt, wobei zwei verschiedene Dosierungen des Arzneimittels mit 20 und 10 µg/ml Cenegermin mit dem Wirkstoffträger (52 Patienten pro Arm) verglichen wurden.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen für die komplette Heilung der Hornhaut bei persistierendem Epitheldefekt oder Hornhautgeschwür (der primäre Endpunkt ist definiert als der größte Durchmesser des mit Fluorescein eingefärbten Bereichs $<0,5$ mm) nach 4 und 8 Wochen

Behandlung bei den Patienten, die in den beiden Studien OXERVATE 20 µg/ml oder den Wirkstoffträger erhielten.

Ergebnisse nach 4- und 8-wöchiger Behandlung		Studie NGF0214		Studie NGF0212	
		Woche 4	Woche 8	Woche 4	Woche 8
<u>Komplette Heilungsrate der Hornhaut</u>	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %
	Wirkstoffträger	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(p-Wert)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu einer kompletten Aufhellung der Hornhaut kommt (Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala), der kleinste quadratische Mittelwert bezüglich der Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei der besten korrigierten Sehschärfe in die Ferne (Early Treatment Diabetic Retinopathy Studie mit Buchstabentafeln) und die Verbesserung der Hornhautempfindlichkeit in Millimetern mittels Cochet-Bonnet-Ästhesiometrie gemessen (Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert >0), wurden ebenfalls nach 8 Wochen Behandlung in beiden Studien gemessen und ist in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Ergebnisse nach 8-wöchiger Behandlung		Studie NGF0214	Studie NGF0212
Komplette Aufhellung der Hornhaut	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	Wirkstoffträger	4,2 %	10,0 %
	(p-Wert)	(0,062)	(0,157)
Bester korrigierter Fernvisus	OXERVATE	6,11	11,9
	Wirkstoffträger	3,53	6,9
	(p-Wert)	(0,143)	(0,213)
Hornhautempfindlichkeit in der Läsion	OXERVATE	72,2 %	76,3 %
	Wirkstoffträger	60,0 %	68,4 %
	(p-Wert)	(0,458)	(0,442)

Patienten, die am Ende der achtwöchigen Behandlung mit OXERVATE als vollständig geheilt eingestuft wurden, tendierten nicht dazu, innerhalb der 12-monatigen nach Nachverfolgungsphase der Studie NGF0212 Rezidive zu haben. Mehr als 80 % der 31 Patienten, die nach der anfänglichen Behandlung mit OXERVATE 20 µg/ml Behandlung geheilt waren und für die Rückmeldungen vorliegen, blieben am Ende der 12-monatigen Nachverfolgungsphase vollständig geheilt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei neurotropher Keratitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cenegermin wird nach der Anwendung am Auge hauptsächlich über den Tränenstrom und durch den Tränennasengang aus dem Auge entfernt; ein kleinerer Anteil wird in der Bindehaut, dem peri-orbitalen Gewebe und in geringem Maße durch die Hornhaut resorbiert.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen bei den Patienten, die an den Studien teilnahmen, zeigten keine Akkumulation von Cenegermin. Im Allgemeinen ist die systemische Resorption von OXERVATE zu vernachlässigen.

Verteilung

Nach der Anwendung der Augentropfen verteilt sich Cenegermin besonders im vorderen Teil des Auges, obwohl eine Studie mit radioaktiv markiertem Cenegermin bei Ratten gezeigt hat, dass es in

Dosen, die deutlich höher sind als die, die bei Menschen mit Augentropfen zur Behandlung der neurotrophen Keratitis angewendet werden, auch die Retina und andere hintere Teile des Auges erreicht. Bei Anwendung der Dosis ins Auge wird Cenegermin nicht im ganzen Körper verteilt, da es keine systemische Resorption oberhalb der natürlichen Baseline-Werte gibt.

Biotransformation

Am Auge angewendetes Cenegermin wird hauptsächlich durch Tränensekretion eliminiert und der Rest wird hauptsächlich durch lokale Gewebeproteasen biotransformiert.

Elimination

Cenegermin, das als Augentropfen angewendet wird, wird hauptsächlich durch Tränensekretion eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie (zentrales Nervensystem), Toxizität bei einfacher und wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität, embryonalen/fetalen Entwicklung sowie zur prä- und postnatalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten bei Anwendung am Auge (Augentropfen), intravenöser und/oder subkutaner Verabreichung keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat
Mannitol
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Hypromellose
Macrogol 6000
L-Methionin
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Geöffnete Durchstechflasche

Nach dem Öffnen muss das Arzneimittel unter 25 °C gelagert und innerhalb von 12 Stunden bei 25 °C verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht schließt die Methode der Öffnung (d. h. durch Verbinden des Durchstechflaschenadapters mit der Durchstechflasche) das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

OXERVATE Durchstechflaschen

Apotheke (ungeöffnete Durchstechflasche)

Der Wochen-Karton mit den Durchstechflaschen muss in einem Gefrierschrank ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) aufbewahrt werden.

Patient (ungeöffnete Durchstechflasche)

Der Patient erhält einen Wochen-Karton mit 7 Durchstechflaschen OXERVATE in einer Isolierverpackung. Sobald der Patient zu Hause ist (und spätestens 5 Stunden, nachdem der Patient das Arzneimittel in der Apotheke erhalten hat), muss der Wochen-Karton bei $2\text{--}8\text{ °C}$ in einen Kühlschrank gestellt werden. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass das gefrorene Arzneimittel aus der Apotheke bis zu 30 Minuten zum Auftauen benötigen kann.

Patient (geöffnete Durchstechflasche)

Zur Anwendung über den Tag wird jeden Tag eine Mehrdosen-Durchstechflasche OXERVATE aus dem Kühlschrank entnommen. Eine geöffnete Durchstechflasche kann im Kühlschrank oder unter 25 °C aufbewahrt werden, muss aber innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

Nach dieser Zeitspanne muss der Inhalt der Durchstechflasche entsorgt werden, unabhängig davon, wie viel Restlösung in der Durchstechflasche noch vorhanden ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml OXERVATE-Lösung in sterilen, konservierungsmittelfreien Mehrdosen-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas, die mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumkappe mit Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen verschlossen sind, in einer Verpackung aus Karton.

Packungsgröße: 7 Mehrdosen-Durchstechflaschen pro Karton

Der Patient erhält einen Wochen-Karton mit 7 Durchstechflaschen OXERVATE.

Dieses Arzneimittel darf nur mit dem dafür vorgesehenen Durchstechflaschenadapter und den Einwegprodukten (Pipetten) verwendet werden, die in dem Wochen-Karton mit OXERVATE bereitgestellt werden.

Es werden 7 Durchstechflaschenadapter (d. h. 1 pro Tag), 42 Pipetten (d. h. 6 pro Tag) und 42 Desinfektionstücher (d. h. 6 pro Tag) zusammen mit einer Karte, auf der die Dosis notiert wird, bereitgestellt, was für die Anwendung des Arzneimittels für eine Woche ausreicht. Zusätzlich werden Adapter (1), Pipetten (3) und Desinfektionstücher (3) als Ersatz bereitgestellt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient erhält einen Wochen-Karton mit 7 Mehrdosen-Durchstechflaschen OXERVATE, die bis zu dem Tag, an dem sie verwendet werden, im Kühlschrank aufbewahrt werden müssen.

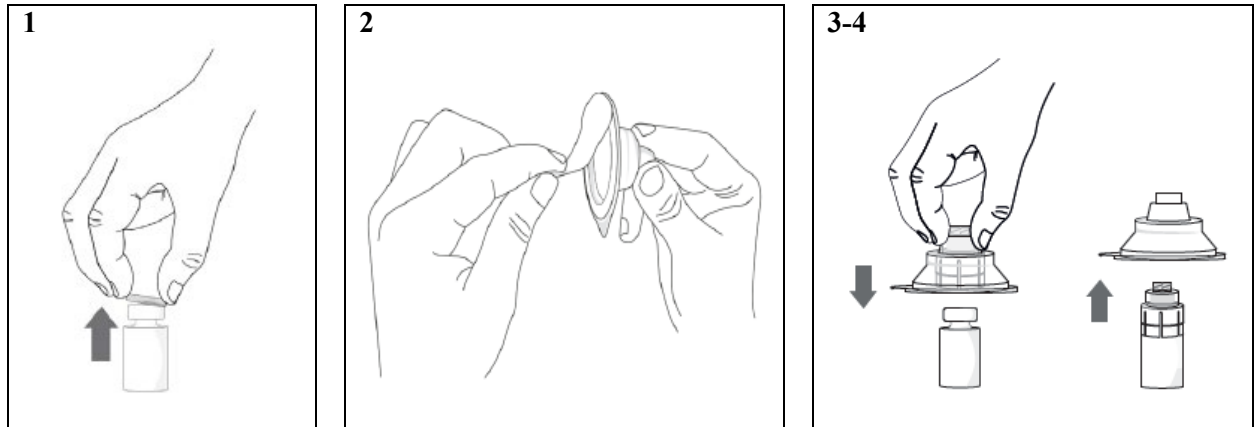
Zusätzlich erhält der Patient Durchstechflaschenadapter, Pipetten und Desinfektionstücher.

Jeden Morgen (immer zur gleichen Zeit) sollte eine Mehrdosen-Durchstechflasche OXERVATE für die zwölfstündige Behandlungsphase aus dem Kühlschrank genommen werden.

So wird die Mehrdosen-Durchstechflasche, die das Arzneimittel enthält, vorbereitet:

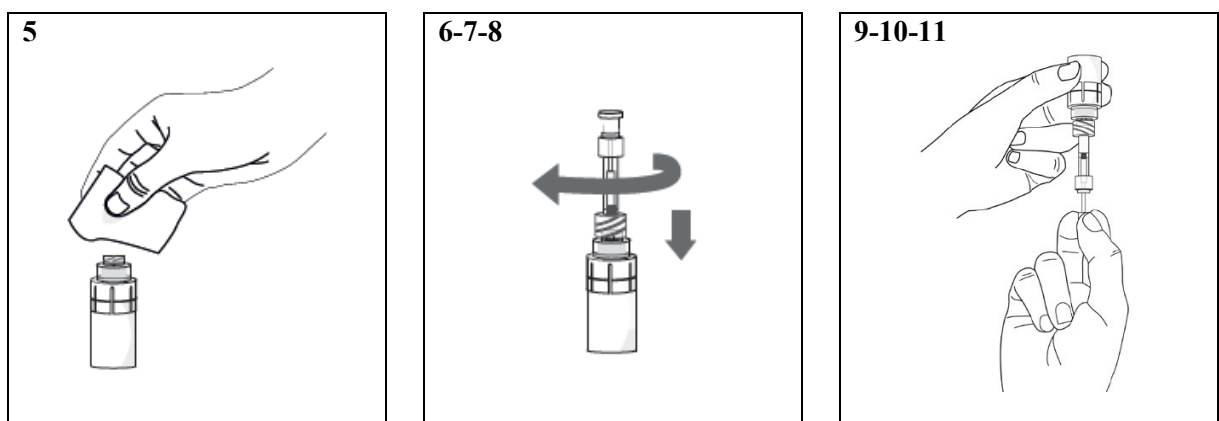
- 1) Waschen Sie sich die Hände, stellen Sie Durchstechflasche auf eine stabile Unterlage und entfernen Sie die Kunststoff-Schutzkappe.

- 2) Ziehen Sie die Rückseite der Blisterpackung des Adapters ab.
- 3) Verbinden Sie den Durchstechflaschenadapter, ohne ihn aus seiner Blisterpackung zu entnehmen, mit der Durchstechflasche, indem Sie ihn fest auf die Durchstechflasche drücken, bis er auf den Hals der Durchstechflasche einrastet und die Spitze des Adapters durch den Gummistopfen der Durchstechflasche dringt. Sobald der Adapter richtig angeschlossen ist, darf er nicht mehr von der Durchstechflasche entfernt werden.
- 4) Entfernen und entsorgen Sie die Blisterpackung des Durchstechflaschenadapters. Die Oberfläche des Adapters darf nicht berührt werden.



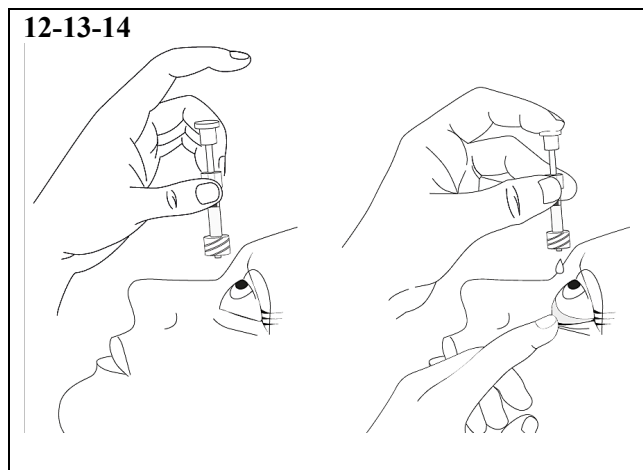
So entnehmen und wenden Sie eine Dosis OXERVATE an:

- 5) Nehmen Sie ein Desinfektionstuch und reinigen Sie damit vorsichtig die Oberfläche des Ventils auf dem Luer-Lock-Anschlussstück des Durchstechflaschenadapters. Warten Sie nach der Reinigung ca. 1 Minute, damit das Ventil trocknen kann.
- 6) Nehmen Sie eine Pipette und entnehmen Sie sie aus der Schutzverpackung.
- 7) Schrauben Sie die Pipette (im Uhrzeigersinn) auf das Luer-Lock-Anschlussstück des Adapters.
- 8) Achten Sie darauf, dass der Kolben der Pipette ganz nach unten geschoben wurde.
- 9) Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf (mit der angeschlossenen Pipette) und ziehen Sie den Kolben vorsichtig bis zum Anschlag zurück, um die Lösung in die Pipette aufzuziehen (achten Sie darauf, dass der Kolben den Anschlag erreicht hat).
- 10) Überprüfen Sie die Pipette, um sicherzustellen, dass sie die Lösung enthält. Luftblasen können Verstopfungen verursachen und verhindern, dass sich die Pipette ordnungsgemäß füllt (vor allem bei der ersten Entnahme). Wenn die Pipette leer ist, halten Sie die Durchstechflasche mit der angeschlossenen Pipette weiterhin mit dem Flaschenkopf nach unten, drücken Sie den Kolben ganz hinein und ziehen Sie ihn dann wieder zurück.
- 11) Sobald die Pipette ordnungsgemäß gefüllt ist, schrauben Sie die Pipette aus dem Luer-Lock-Anschluss des Durchstechflaschenadapters.



- 12) Halten Sie die Pipette zwischen Ihrem Mittelfinger und Daumen nach unten, neigen Sie den Kopf zurück und positionieren Sie die Pipette über dem betroffenen Auge. Ziehen Sie das untere

- Augenlid nach unten. Drücken Sie den Kolben sanft nach unten, bis sich ein Tropfen in den Bindehautsack löst.
- 13) Entsorgen Sie die Pipette und das Desinfektionstuch unmittelbar nachdem Sie sie verwendet haben.
 - 14) Wenn einen Fehler gemacht und der Tropfen nicht ins Auge getropft wurde, wiederholen Sie die Schritte oben mit einer neuen Pipette und einem neuen Desinfektionstuch.
 - 15) Stellen Sie die Durchstechflasche für den Rest des Tages nach jeder Anwendung mit angeschlossenem Fläschchenadapter zurück in den Kühlschrank (oder lagern Sie es bei unter 25 °C).



Die Anweisungen zur Anwendung oben (Schritte 5 bis 15) sollten alle 2 Stunden (sechs Mal pro Tag) jeweils mit einem neuen Desinfektionstuch und einer neuen Pipette wiederholt werden.

Die gebrauchte Durchstechflasche muss am Ende jeden Tages entsorgt werden (auch wenn sie noch Flüssigkeit enthält), aber auf jeden Fall spätestens 12 Stunden nachdem der Adapter darauf angebracht wurde.

Der Patient sollte aufgefordert werden, einen Wecker zu stellen, um die exakte Dosierung alle 2 Stunden zu gewährleisten.

Der Patient sollte aufgefordert werden, das mit dem Verabreichungssystem mitgelieferte Wochen-Dosisprotokoll zu verwenden, um die ordnungsgemäße Anwendung der täglichen sechs Dosierungen zu überwachen. Auf dieser Karte sollte der Patient das Datum der ersten wöchentlichen Anwendung, den Zeitpunkt an dem die Durchstechflasche geöffnet wurde (d. h. an dem der Durchstechflaschenadapter an die Durchstechflasche angeschlossen wurde) und danach die Uhrzeit jeder Anwendung am Auge über die Woche dokumentieren.

Für die Dauer der Behandlung wird jede Woche ein neuer Vorrat OXERVATE bereitgestellt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1197/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juli 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND> HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OXERVATE 20 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung
Cenegermin

2. WIRKSTOFF

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Cenegermin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Trehalose-Dihydrat, Mannitol, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Hypromellose, Macrogol 6000, L-Methionin und Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid, Stickstoff.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Augentropfen, Lösung,
7 Mehrdosen-Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur mit den speziell bereitgestellten Durchstechflaschenadaptern, Pipetten und Desinfektionstüchern verwenden.

Packungsbeilage beachten.

Anwendung am Auge.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Vor Anwendung die Kontaktlinsen herausnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Apotheker: Bis zur Ausgabe im Gefrierschrank aufbewahren.

Patient: Lagerung im Kühlschrank für maximal 7 Tage. Durchstechflasche nach dem Öffnen unter 25 °C oder im Kühlschrank aufbewahren. Nach dem Öffnen müssen die Durchstechflaschen innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Restlösung ist am Ende des Tages zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU1/17/1197/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

OXERVATE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT - MEHRDOSEN-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

OXERVATE 20 µg/ml Augentropfen, Lösung
Cenegermin
Anwendung am Auge

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

OXERVATE 20 Mikrogramm/ml Augentropfen Cenegermin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist OXERVATE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von OXERVATE beachten?
3. Wie ist OXERVATE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist OXERVATE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist OXERVATE und wofür wird es angewendet?

OXERVATE enthält den Wirkstoff Cenegermin. Cenegermin ist ein Nervenwachstumsfaktor (ein menschliches Protein), der natürlich auf der Augenoberfläche vorkommt.

OXERVATE wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer oder schwerer „neurotrophen Keratitis“ angewendet. Dies ist eine Erkrankung der Hornhaut (die transparente Schicht im vorderen Teil des Auges), die Defekte (an der äußeren Oberfläche der Hornhaut, die nicht natürlich abheilen) oder Hornhautgeschwüre verursachen kann.

OXERVATE soll die Heilung der Hornhaut ermöglichen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von OXERVATE beachten?

OXERVATE darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Cenegermin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenden Sie dieses Arzneimittel nur in Ihrem/n betroffenen Auge(n) an.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor** Sie dieses Arzneimittel anwenden:

- Wenn Sie eine Infektion im Auge haben, da zuerst die Infektion behandelt werden muss. Wenn Sie **während** der Anwendung von OXERVATE eine Infektion im Auge entwickeln, müssen Sie Ihre Behandlung sofort abbrechen und Ihren Arzt kontaktieren.
- Wenn Sie Augenkrebs haben, da dieses Arzneimittel Ihre Krebserkrankung verschlechtern könnte.
- Wenn Sie Augentropfen anwenden, die Corticosteroide (z. B. zur Behandlung einer Augenentzündung) oder Konservierungsstoffe (z. B. Benzalkoniumchlorid, Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid) enthalten. Augentropfen mit diesen Wirkstoffen können die Heilung des Auges verlangsamen oder beeinträchtigen und sollten daher während der Behandlung mit diesem Arzneimittel vermieden werden.

Die Behandlung mit OXERVATE kann zu leichten bis mittelschweren Augenbeschwerden wie zum Beispiel Augenschmerzen führen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine schwere Augenreaktion auftritt.

Kontaktlinsen können die ordnungsgemäße Anwendung dieses Arzneimittels beeinträchtigen. Wenn Sie Kontaktlinsen tragen, entfernen Sie diese vor der Anwendung von diesem Arzneimittel und **warten Sie 15 Minuten nach** der Anwendung von diesem Arzneimittel, bevor Sie sie wieder einsetzen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da nicht genügend Informationen zu seiner Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von OXERVATE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Sie sollten zwischen der Anwendung von OXERVATE und der Anwendung von anderen Augentropfen **mindestens 15 Minuten (davor oder danach)** warten. Damit lässt sich verhindern, dass die eine Sorte Augentropfen die andere Sorte verdünnt. Wenn Sie auch eine Augensalbe, ein Gel oder andere Augentropfen mit einer dicken Konsistenz anwenden, sollten Sie **zuerst** OXERVATE anwenden und dann **mindestens 15 Minuten** warten, bevor Sie das andere Arzneimittel anwenden werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Während der Schwangerschaft sollte eine Anwendung dieses Arzneimittels vermieden werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie vor dem Stillen Ihres Babys mit Ihrem Arzt, da eine Entscheidung getroffen werden muss, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit OXERVATE ausgesetzt bzw. auf sie verzichtet werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Direkt nach der Anwendung dieses Arzneimittels können Sie vorübergehend unter verschwommenem Sehen leiden. Wenn dies geschieht, warten Sie bis Sie wieder klar sehen, bevor Sie am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist OXERVATE anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt ein Tropfen in das betroffene Auge, 6 Mal pro Tag im Abstand von 2 Stunden, beginnend morgens (d. h. 6 Tropfen täglich innerhalb von 12 Stunden). Sie sollten Ihre Behandlung 8 Wochen lang fortsetzen.

Hinweise zur Anwendung

Befolgen Sie diese Anweisungen sorgfältig und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn es etwas gibt, das Sie nicht verstehen.

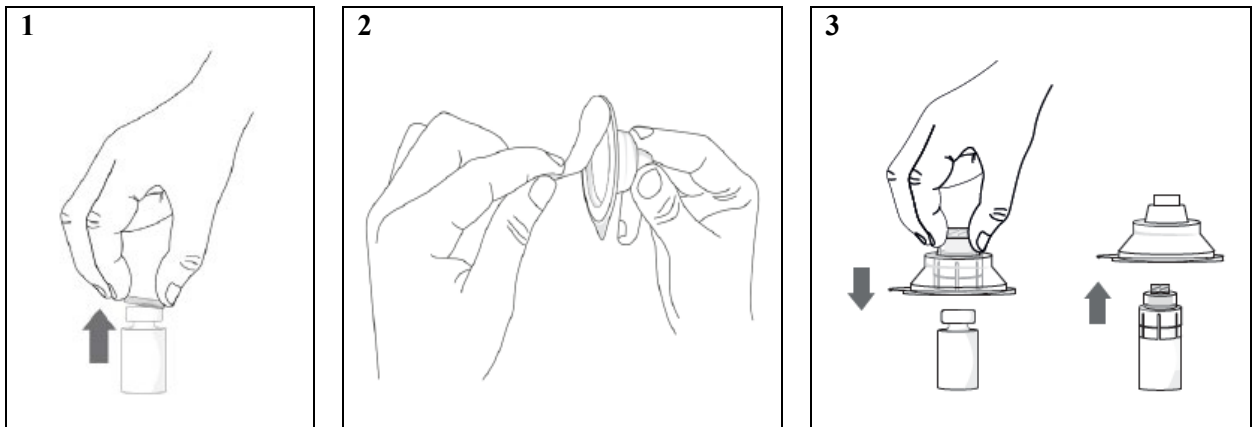
Anwendung am Auge

Sie erhalten einen isolierten Behälter, der einen Karton mit dem wöchentlichen Vorrat OXERVATE und ein separates Anwendungssystem (bestehend aus Medizinprodukten, die zur Entnahme und zur Anwendung des Arzneimittels bestimmt sind).

Der Wochen-Karton enthält 7 Durchstechflaschen OXERVATE (1 Durchstechflasche pro Tag der Woche). Entnehmen Sie sobald wie möglich (keinesfalls später als 5 Stunden, nachdem Sie das Arzneimittel von Ihrem Apotheker erhalten haben) den Karton aus dem isolierten Behälter und bewahren Sie ihn im Kühlschrank auf. Da das Arzneimittel in der Apotheke in einem Gefrierschrank aufbewahrt wird, müssen Sie, wenn Sie die Behandlung sofort nach Erhalt des wöchentlichen Kartons beginnen möchten, warten bis die erste Durchstechflasche aufgetaut ist (dies kann bis zu 30 Minuten dauern).

Entnehmen Sie morgens (immer zur gleichen Zeit) eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels aus dem Kühlschrank, und bereiten Sie die Anwendung auf die folgende Weise vor:

- Waschen Sie Ihre Hände.
- Wenn Sie Kontaktlinsen tragen, müssen Sie diese herausnehmen, bevor Sie die Tropfen anwenden, und nach der Anwendung dieses Arzneimittels **15 Minuten warten**, bevor Sie die Kontaktlinsen wieder einsetzen.
- Entfernen Sie die Kunststoff-Abdeckkappe von der Durchstechflasche (**Abbildung 1**).
- Ziehen Sie die Rückseite der Blisterpackung des Durchstechflaschenadapters ab (**Abbildung 2**).
- Verbinden Sie den Adapter, ohne ihn aus seiner Blisterpackung zu entnehmen, mit der Durchstechflasche, indem Sie ihn fest auf die Durchstechflasche drücken, bis er auf den Hals der Durchstechflasche einrastet. Die Spitze des Durchstechflaschenadapters sollte durch den Gummistopfen der Durchstechflasche dringen. Sobald der Adapter richtig angeschlossen ist, darf er nicht mehr von der Durchstechflasche entfernt werden (**Abbildung 3**).
- Entfernen und entsorgen Sie die Verpackung der Durchstechflasche und des Durchstechflaschenadapters.

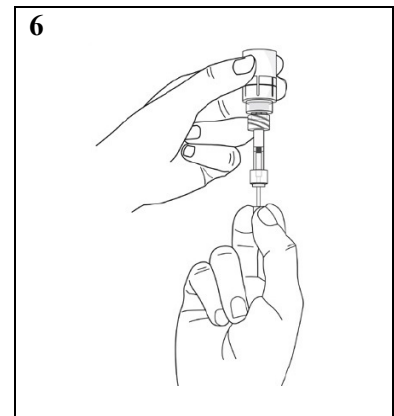
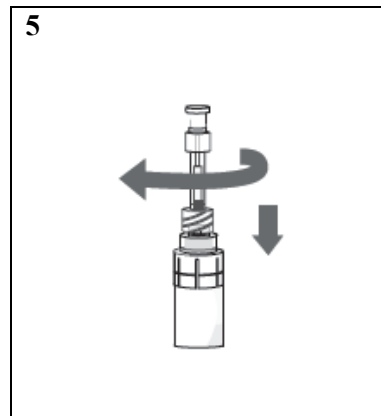
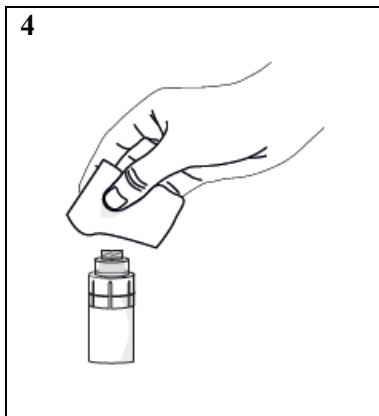


Die Mehrdosen-Durchstechflasche OXERVATE kann jetzt angewendet werden (sechsmal täglich alle 2 Stunden 1 Tropfen in das betroffene Auge). Die Durchstechflasche kann über den Tag im Kühlschrank oder unter 25 °C aufbewahrt werden, darf aber nicht eingefroren werden.

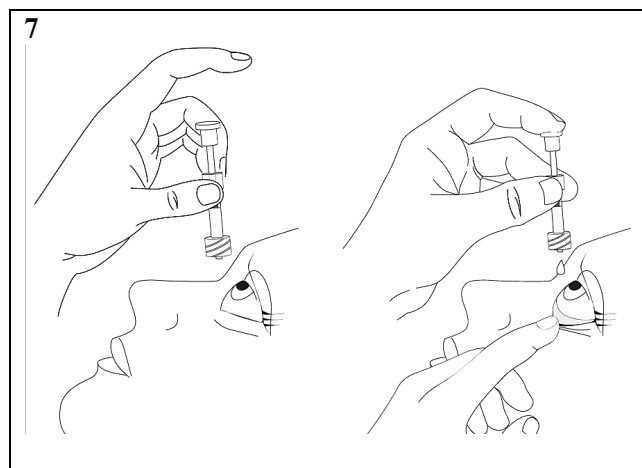
So entnehmen und wenden Sie eine Dosis dieses Arzneimittels an:

- Nehmen Sie ein Desinfektionstuch und reinigen Sie damit vorsichtig die Oberfläche des Ventils am Anschlussstück des Durchstechflaschenadapters (**Abbildung 4**). Warten Sie nach der Reinigung ca. 1 Minute, damit das Ventil trocknen kann.
- Entnehmen Sie eine Pipette aus der Schutzverpackung.
- Schrauben Sie die Pipette (im Uhrzeigersinn) auf das Anschlussstück des Adapters (**Abbildung 5**).
- Achten Sie darauf, dass der Kolben der Pipette ganz nach unten geschoben wurde.

- Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf (mit angeschlossener Pipette) und ziehen Sie den Kolben bis zum Anschlag zurück, um die Lösung in die Pipette aufzuziehen. Achten Sie darauf, dass der Kolben den Anschlag erreicht hat (**Abbildung 6**).



- Überprüfen Sie die Pipette, um sicherzustellen, dass sie die Augentropfen enthält. Luftblasen können Verstopfungen verursachen und verhindern, dass sich die Pipette ordnungsgemäß füllt (vor allem bei der ersten Entnahme). Wenn die Pipette leer ist, halten Sie die Durchstechflasche mit der angeschlossenen Pipette weiter mit dem Flaschenkopf nach unten, drücken Sie den Kolben ganz hinein und ziehen Sie ihn dann wieder zurück.
- Sobald die Pipette ordnungsgemäß gefüllt ist, schrauben Sie die Pipette aus dem Anschluss des Adapters.
- Halten Sie die Pipette zwischen Ihrem Mittelfinger und Daumen nach unten, neigen Sie Ihren Kopf zurück und positionieren Sie die Pipette über Ihrem betroffenen Auge. Ziehen Sie das untere Augenlid mit einem Finger nach unten, sodass es sich vom Auge ablöst und einen Hohlraum bildet. Drücken Sie den Kolben sanft nach unten, bis sich ein Tropfen in den Bindehautsack löst (**Abbildung 7**). Achten Sie darauf, dass Sie Ihr Auge nicht mit der Spitze der Pipette berühren.
- Schließen Sie Ihre Augen ein paar Mal mit zurückgelegtem Kopf, damit sich das Arzneimittel auf der Oberfläche Ihres Auges verteilt und in Ihrem Auge bleibt.
- Entsorgen Sie die verwendete Pipette, nachdem Sie sie verwendet haben, auch wenn sich noch etwas Flüssigkeit in ihr befindet.
- Sollte ein Tropfen nicht ins Auge gelangt sein, wiederholen Sie den Vorgang mit einer neuen Pipette und einem neuen Desinfektionstuch.
- Waschen Sie nach jeder Anwendung Ihre Hände und stellen Sie die Durchstechflasche für den Rest des Tages mit angeschlossenem Durchstechflaschenadapter zurück in den Kühlschrank (oder lagern Sie sie bei unter 25 °C).



Wiederholen Sie den oben beschriebenen Vorgang (ab Abbildung 4) alle 2 Stunden 6 Mal pro Tag. Verwenden Sie jedes Mal ein neues Desinfektionstuch und eine neue Pipette.

Wenn Sie das Arzneimittel in beiden Augen anwenden, wiederholen Sie die obigen Anweisungen für das zweite Auge mit einer neuen Pipette (in diesem Fall benötigen Sie 2 Durchstechflaschen pro Tag).

Entsorgen Sie die gebrauchte Durchstechflasche am Ende jeden Tages (auch wenn sie noch etwas Flüssigkeit enthält), und auf jeden Fall nach spätestens 12 Stunden nachdem Sie den Adapter darauf angebracht haben.

Für die Dauer der Behandlung erhalten Sie jede Woche einen neuen Vorrat OXERVATE. Sie können sich einen Wecker stellen, um die exakte Dosierung alle 2 Stunden zu gewährleisten.

Sie sollten das mit dem Anwendungssystem mitgelieferte Wochen-Dosisprotokoll verwenden, um die ordnungsgemäße Anwendung der täglichen sechs Dosierungen zu überwachen. Vermerken Sie auf dieser Karte das Datum der ersten wöchentlichen Anwendung, den Zeitpunkt an dem Sie den Durchstechflaschenadapter mit der Durchstechflasche verbinden und danach die Uhrzeit jeder Anwendung eines Tropfens dieses Arzneimittels, um die Behandlung über die Woche zu dokumentieren.

Wenn Sie eine größere Menge von OXERVATE angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr anwenden, als Sie sollten, spülen Sie das betroffene Auge mit lauwarmem Wasser. Träufeln Sie nicht nach, bis es Zeit für die nächste planmäßige Anwendung ist. Die Anwendung von mehr OXERVATE als empfohlen, ist wahrscheinlich nicht schädlich. Machen Sie dann mit der nächsten Dosis wie vorgesehen weiter.

Wenn Sie die Anwendung von OXERVATE vergessen haben

Machen Sie dann mit der nächsten Dosis wie vorgesehen weiter. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Sie können die vergessene Dosis 2 Stunden nach Ihrer letzten geplanten Dosis dieses Tages anwenden, aber achten Sie darauf, dass dies noch innerhalb von 12 Stunden nach dem ersten Öffnen der Durchstechflasche für diesen Tag geschieht. Wenden Sie nicht mehr als 6 Tropfen täglich in jedes betroffene Auge an.

Wenn Sie die Anwendung von OXERVATE abbrechen

Die Läsion oder das Geschwür in Ihrem Auge kann sich verschlechtern und zu Infektionen und einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Anwendung von OXERVATE abbrechen möchten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen treten in der Regel in und um die Augen auf.

Es wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als ein von zehn behandelten betreffen)

- Augenschmerzen,

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung des Auges,

- Schmerzen im Augenlid,
- abnorme Empfindungen und Beschwerden im Auge, einschließlich dem Gefühl, dass sich etwas im Auge befindet,
- vermehrte Produktion von Tränenflüssigkeit (kann z. B. zum Ausfluss von Tränen aus dem Auge führen),
- Entzündung des Augenlides mit Juckreiz und Rötung,
- Rötung der Bindehaut (Schleimhaut, die die Vorderseite des Auges und die Innenseite der Augenlider bedeckt),
- Lichtempfindlichkeit,
- Reizungen im oder um das Auge,
- Kopfschmerzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- übermäßiges Einwachsen von Blutgefäßen in die Hornhaut,
- Infektion der Hornhaut mit Eiter und Schwellungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist OXERVATE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Lagern Sie den Wochen-Karton mit den 7 Durchstechflaschen OXERVATE im Kühlschrank (2–8 °C).

Nachdem der Durchstechflaschenadapter mit der Durchstechflasche verbunden ist, kann diese im Kühlschrank oder bei unter 25 °C aufbewahrt werden. Entsorgen Sie die gebrauchte Durchstechflasche am Ende des Tages (auch wenn sie noch Flüssigkeit enthält), und auf jeden Fall nach spätestens 12 Stunden nachdem Sie den Durchstechflaschenadapter darauf angebracht haben.

Die im Anwendungssystem enthaltenen Pipetten sind nur für den Einmalgebrauch. Entsorgen Sie die Pipette, nachdem Sie sie einmal verwendet haben, auch wenn sich noch etwas Flüssigkeit in ihr befindet.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was OXERVATE enthält

- Der Wirkstoff ist Cenegermin. 1 ml OXERVATE enthält 20 Mikrogramm Cenegermin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Trehalose-Dihydrat, Mannitol, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Hypromellose, Macrogol 6000, L-Methionin und Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid und Stickstoff.

Wie OXERVATE aussieht und Inhalt der Packung

OXERVATE ist eine klare farblose Augentropfen-Lösung.

Es ist in Mehrdosen-Durchstechflaschen erhältlich.

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml Augentropfenlösung.

Die Durchstechflaschen sind in einem Wochen-Karton mit 7 Durchstechflaschen verpackt.

7 Durchstechflaschenadapter, 42 Pipetten, 42 Desinfektionstücher und ein Wochen-Dosisprotokoll werden zusätzlich zu den Durchstechflaschen bereitgestellt. Zusätzlich werden Adapter (1), Pipetten (3) und Tücher (3) als Ersatz bereitgestellt.

Packungsgröße: 7 Mehrdosen-Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Santa Lucia, 6

20122 Mailand

Italien

Hersteller

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Campo di Pile

67100 L'Aquila

Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.