

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

OXERVATE 20 mikrogram/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml oppløsning inneholder 20 mikrogram cenegermin*.

* Rekombinant form av human nervevektstfaktor produsert i *Escherichia coli*.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning (øyedråper).

Klar, fargeløs oppløsning. pH 7,0 – 7,4 og osmolaritet 280 – 320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av moderat (vedvarende epiteldefekt) eller alvorlig (sår på hornhinnen) nevrotrofisk keratitt hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal iverksettes og overvåkes av en oftalmolog eller helsepersonell som er kvalifisert innenfor oftalmologi.

Dosering

Voksne:

Den anbefalte dosen er én dråpe OXERVATE i konjunktivalsekken på det/de berørte øyet/øynene, 6 ganger daglig med 2 timers intervall, fra morgenen og i løpet av 12 timer. Behandlingen skal fortsettes i åtte uker.

Pasienter med en øyeinfeksjon skal behandles før oppstart av behandling med OXERVATE (se pkt. 4.4).

Ved en glemt dose skal behandlingen fortsette som normalt med neste planlagte administrering. Den glemte dosen kan administreres senere, innen den 12 timers holdbarhetstiden til det daglige hetteglasset. Pasienter bør tilrådes å ikke dryppe inn mer enn én dråpe i de/de berørte øyet/øynene under administrering.

Spesielle populasjoner

Eldre:

Ingen dosejustering kreves for pasienter som er 65 år eller eldre.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon:

Legemidlet er ikke studert hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det anses ikke som nødvendig med noen dosejustering hos disse populasjonene.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til okulær bruk.

Forsiktighetsregler før administrering av legemidlet:

Pasienter skal instrueres om å vaske hendene før bruk.

OXERVATE skal bare administreres ved bruk av det tilhørende leveringsystemet (hetteglassadapter og pipetter), i samsvar med instruksjonene i pkt. 6.6.

En enkelt pipette skal brukes for hver applikasjon.

Hvis det brukes mer enn ett topisk oftalmisk produkt, må øyedråpene administreres med minst 15 minutters mellomrom for å unngå at det andre produktet fortynnes. Hvis det brukes øyesalve, gele eller andre viskøse øyedråper, skal disse administreres 15 minutter etter behandling med OXERVATE (se også pkt. 4.5).

Ved samtidig bruk av kontaktlinser, se pkt. 4.4.

For instruksjoner om klargjøring og håndtering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for hornhinnemelting eller forestående perforering

Det er viktig at risikoen for hornhinnesvekkelse eller forestående perforasjon samt behovet for nødkirurgi eller en annen prosedyre vurderes før oppstart av behandling med OXERVATE, ettersom cenegermin ikke skal brukes hos pasienter som trenger umiddelbar kirurgi.

Øyereaksjoner

OXERVATE kan forårsake mildt til moderat ubehag i øyet for pasienten, som øyesmerter. Pasienten skal rådes til å kontakte legen ved bekymringer eller en mer alvorlig øyereaksjon.

Bruk av kortikosteroider eller øyedråper som inneholder konserveringsmidler

Bruk av oftalmiske topiske midler som er kjent for å hemme tilheling av epitel, inkludert kortikosteroider eller øyedråper som inneholder konserveringsmidler som benzalkoniumklorid, polykvaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid og andre kvartære ammoniumderivater, skal unngås under behandling av nevrotrofisk keratitt da de kan forstyrre tilhelingen av hornhinnen (se pkt. 4.5).

Øyeinfeksjoner

En øyeinfeksjon skal behandles før bruk av OXERVATE. Dersom en øyeinfeksjon skulle oppstå, skal bruk av OXERVATE opphøre inntil infeksjonen er helbredet (se pkt. 4.2).

Kreft i øyet

Cenegermin kan teoretisk påvirke kreft i øyet ettersom det er en vekstfaktor. OXERVATE skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreft i øyet. Det anbefales at disse pasientene fortsetter å overvåkes for kreftprogresjon under og etter behandling med dette legemidlet.

Kontaktlinser

Pasienter skal instrueres om å ta ut kontaktlinsene før påføring av OXERVATE, og å vente i 15 minutter etter inndrypping av dosen før linsene settes inn igjen, ettersom en kontaktlinse (enten terapeutisk eller korrigerende) teoretisk kan begrense fordelingen av cenegermin på området med hornhineskade.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre topiske oftalmiske produkter kan brukes under behandling med OXERVATE når de brukes med 15 minutters mellomrom, med unntak av midler som er kjent for å hemme tilheling av epitel (f.eks. kortikosteroider eller øyedråper som inneholder konserveringsmidler som benzalkoniumklorid, polykvaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid og andre kvartære ammoniumderivater) (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis det brukes øyesalve, gel eller andre viskøse øyedråper, skal OXERVATE administreres først.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med andre legemidler. Systemisk absorpsjon av cenegermin etter bruk av legemidlet er ubetydelig eller ikke registrerbar, og ingen legemiddelinteraksjoner forventes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av cenegermin hos gravide kvinner. Dyrestudier med cenegermin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved subkutan administrering (se pkt. 5.3).

Systemisk eksponering for cenegermin er ubetydelig eller oppstår ikke.

Som et forsiktighetstiltak anbefales det å unngå bruk av OXERVATE under graviditet.

Amming

Det er ukjent om cenegermin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om denne behandlingen skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effekten av cenegermin på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandlingen har mindre påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner, da det kan forårsake forbigående uklart syn eller andre synsforstyrrelser som forventes å vare i noen minutter etter

inndrypping. Hvis det oppstår uklart syn ved inndrypping, må pasienten vente til synet blir klart igjen før han/hun kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningen hos pasienter som lider av nevrotrofisk keratitt og som behandles med OXERVATE under kliniske studier, inkluderer øyesmerter (11,1 %), øyeinflammasjon (8,3 %), som kan inkludere betennelse i fremre kammer og hyfema, økt tåreflom (5,6 %), med symptomer som utsondring fra øyet, smerte i øyelokket (5,6 %) og følelse av fremmedlegeme i øyet (5,6 %). Øyesmerter var den hyppigst rapporterte bivirkningen, etterfulgt av øyeirritasjon og unormal følelse i øyet, når hele populasjonen som ble behandlet med legemidlet tas i betraktning (dvs. populasjon inkludert i kliniske studier også på andre indikasjoner enn nevrotrofisk keratitt).

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er listet opp nedenfor, ble observert i kliniske studier hos pasienter som lider av nevrotrofisk keratitt og som behandles med OXERVATE 20 µg/ml.

Bivirkningene presenteres nedenfor i henhold til MedDRA organsystemklassifisering (nivå for SOC og foretrukket term).

De er rangert etter et organklassesystem og klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjente (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Hypighet	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Hornhinneabscess
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Svært vanlig	Øyesmerter
	Vanlige	Øyeinflammasjon, smerte i øyelokk, følelse av fremmedlegeme i øyet, økt tåreflom, blefaritt, konjunktival hyperemi, fotofobi, øyeirritasjon
	Mindre vanlige	Neovaskularisering av hornhinnen

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ikke sannsynlig at en topisk overdose forekommer eller er forbundet med toksisitet. En topisk overdose av cenegermin kan skylles ut av øyet/øynene med lunkent vann.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: {ennå ikke tildelt}, ATC-kode: {ennå ikke tildelt}.

Virkningsmekanisme

OXERVATE inneholder cenergermin, en rekombinant form av human nervevektsfaktor.

Nervevektsfaktor er et endogent protein som er involvert i differensiering og vedlikehold av nevroner som virker gjennom spesifikke nervevektsfaktorreseptorer med høy affinitet (dvs. TrkA) og lav affinitet (dvs. p75NTR). Nervevektsfaktorreseptorer uttrykkes i øyets fremre segmenter (hornhinne, bindehinne, iris, strålelegemet og linsen), av tårekjertelen og av intraokulære vev i de bakre segmentene. Behandlingen med cenergermin, administrert som øyedråper, er ment å fremme gjenoppbygging av hornhinnens integritet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av OXERVATE ble vurdert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte kliniske studier (NGF0212 og NGF0214) hos pasienter med moderat (vedvarende epiteldefekt) eller alvorlig (sår på hornhinnen) nevroτροφisk keratitt refraktær til ikke-kirurgiske behandlinger. I begge studiene fikk pasientene OXERVATE eller vehikkel 6 ganger daglig i de(t) berørte øyet/øynene i 8 uker, og gjennomgikk en oppfølgingsperiode.

Studien NGF0214 inkluderte 48 pasienter (gjennomsnittsalder 65 ± 14 år, område 33–94 år) behandlet med OXERVATE 20 $\mu\text{g/ml}$ eller vehikkel (24 pasienter per arm). Studien NGF0212 inkluderte totalt 174 pasienter (gjennomsnittsalder 61 ± 16 år, område 18–95 år), som hadde blitt eksponert for OXERVATE og vehikkel uten hjelpestoffet L-metionin. Av disse ble 156 pasienter uavhengig vurdert for effekt ved å sammenligne to ulike doseringer av legemiddel med 20 og 10 $\mu\text{g/ml}$ cenergermin, mot vehikkel (52 pasienter per arm).

Tabellen nedenfor oppsummerer resultatene for komplett hornhinnetilheling av den vedvarende epiteldefekten eller såret på hornhinnen (det primære endepunktet, definert som den største diameteren av fluoresceinfarging av hornhinnen $< 0,5$ mm) etter 4 og 8 uker med behandling for pasienter som fikk OXERVATE 20 $\mu\text{g/ml}$ eller vehikkel i de to studiene.

Resultater etter 4 og 8 ukers behandling		Studie NGF0214		Studie NGF0212	
		Uke 4	Uke 8	Uke 4	Uke 8
Komplett hornhinnetilhelingsrate	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %
	vehikkel	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(p-verdi)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Prosentandelen av pasienter som opplevde komplett hornhinnetilheling (grad 0 på den modifiserte Oxford-skalaen), gjennomsnittlig endring ved minste kvadratersmetode i score for beste korrigerede avstandssynsskarphet (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters) fra baseline og enhver forbedring i hornhinnefølsomhet som målt i millimeter med Cochet-Bonnet estesiometri (forskjell sammenlignet med baseline >0), ble også målt etter 8 ukers behandling i begge studiene, og oppsummert i tabellen nedenfor.

Resultater etter 8 ukers behandling		Studie NGF0214	Studie NGF0212
Komplett hornhinneklaring	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	Vehikkel	4,2 %	10,0 %
	(p-verdi)	(0,062)	(0,157)
Best korrigerede avstandssynsskarphet	OXERVATE	6,11	11,9
	Vehikkel	3,53	6,9
	(p-verdi)	(0,143)	(0,213)
Korneal følsomhet inne i lesjon	OXERVATE	72,2 %	76,3 %
	Vehikkel	60,0 %	68,4 %
	(p-verdi)	(0,458)	(0,442)

Pasienter som ble vurdert som komplett tilhelt på slutten av 8 ukers behandling med OXERVATE, hadde generelt ikke tendens til residiv i løpet av 12 måneders oppfølgingsperiode i studie NGF0212.

Spesifikt var mer enn 80 % av de 31 pasientene som var tilhelt etter innledende behandling med OXERVATE 20 µg/ml og for hvilke en respons var tilgjengelig, fremdeles komplett tilhelt på slutten av den 12 måneders lange oppfølgingsperioden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med legemidlet i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av nevrotofisk keratitt (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Størstedelen av cenegermin fjernes fra øyet av tåreproduksjonen og gjennom tårekanalen. En liten del absorberes hovedsakelig i bindehinnen og det periorbitale vevet, og i mindre grad gjennom hornhinnen etter okulær administrasjon.

Farmakokinetisk profilering av pasienter inkludert i studier, fant ingen akkumulerende effekt av cenegermin. Den systemiske absorpsjonen av cenegermin er generelt ubetydelig.

Distribusjon

Etter administrering av øyedråper distribueres cenegermin særlig i den fremre delen av øyet, selv om en studie med radiomerket cenegermin hos rotter har vist at det også når netthinnen og andre bakre deler av øyet ved doser som er signifikant høyere enn dosen som administreres med øyedråper hos mennesker for å behandle nevrotofisk keratitt. I okulære doser distribueres ikke cenegermin i vev i hele kroppen, ettersom det ikke er noen systemisk absorpsjon over de naturlige baselinivåene.

Biotransformasjon

Okulært administrert cenegermin elimineres i hovedsak av tåreutskillelse, og resten biotransformerer hovedsakelig av proteaser i lokalt vev.

Eliminasjon

Cenegermin administrert i øyedråper elimineres i hovedsak ved tåreutskillelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi (sentralnervesystemet), toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet, pre- og postnatal utviklingstoksisitet ved bruk av okulær (øyedråper), intravenøs og/eller subkutan administrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trehalosedihydrat

Mannitol

Dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Hydroksypropylmetylcellulose

Polyetylenglykol 6000

L-metionin

Vann til injeksjoner

Saltsyre
Natriumhydroksid
Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Åpnet hetteglass

Etter anbrudd skal produktet oppbevares ved høyst 25 °C og brukes innen 12 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt utelukker åpningsmetoden (dvs. ved å koble hetteglassadapteren til hetteglasset) risikoen for mikrobiell kontaminering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

OXERVATE-hetteglass

Apotek:

Ukeskartongen med hetteglassene skal oppbevares i fryser (-20 °C ± 5 °C).

Pasient:

Pasienten vil motta en ukeskartong med 7 hetteglass med OXERVATE i en isolert pakning. Så snart pasienten er hjemme (og ikke senere enn 5 timer etter at pasienten har mottatt produktet på apoteket), skal ukeskartongen settes i kjøleskap, ved 2 – 8 °C. Det skal bemerkes at det frosne legemidlet man får på apoteket, kan trenge opptil 30 minutter for å tine.

Et enkelt flerdose-hetteglass med OXERVATE skal tas ut av kjøleskapet for bruk i løpet av en enkelt dag. Hvert åpnet hetteglass kan oppbevares i kjøleskapet eller under 25 °C, men må brukes innen 12 timer.

Etter denne tidsperioden skal hetteglassets innhold kasseres, uavhengig av hvorvidt det er restprodukt igjen i hetteglasset.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml OXERVATE-oppløsning i sterile flerdose-hetteglass type I, uten konserveringsmiddel, lukket med en gummistopper og en aluminiumsforsegling med et vippelukk i polypropylen, levert i pappkartonger.

Pakningsstørrelse: 7 flerdose-hetteglass per kartong

Pasienten vil motta en ukeskartong med 7 hetteglass med OXERVATE.

Dette legemidlet skal bare brukes med spesielle hetteglassadaptere og engangsenheter (pipetter) som leveres separat fra ukeskartongen med OXERVATE.

Spesifikt vil 7 hetteglassadaptere (dvs. 1 per dag), 42 pipetter (dvs. 6 per dag) og 42 desinfiserende våtservietter (dvs. 6 per dag), som er tilstrekkelig for å administrere legemidlet i én uke, bli levert separat, sammen med et doseregistreringskort. Ekstra adapter (1), pipetter (3) og våtservietter (3) vil også leveres som reserveutstyr.

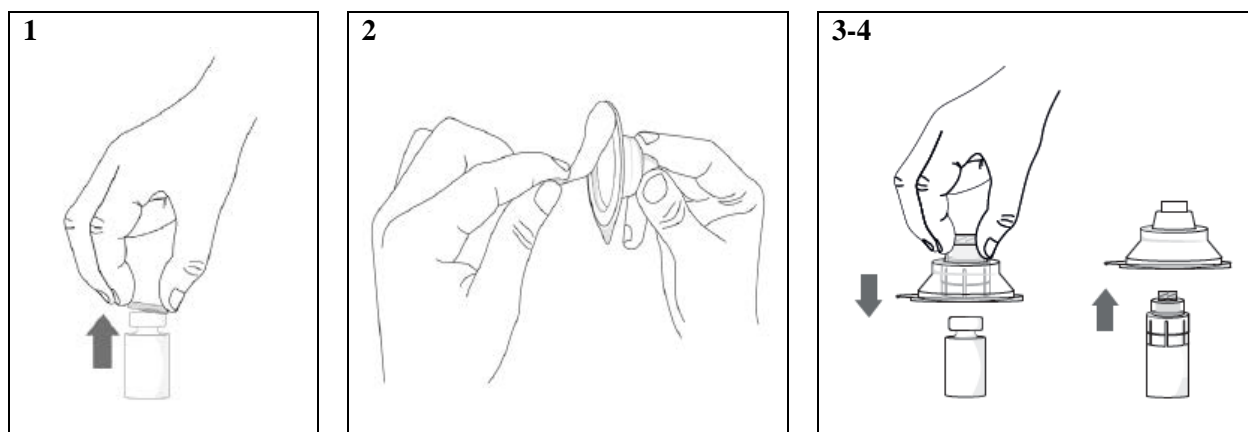
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienten vil motta en ukeskartong med 7 flerdose-hetteglass med OXERVATE. Denne skal oppbevares i kjøleskap frem til bruksdagen.

Pasienten vil også separat motta hetteglassadaptere, pipetter og desinfiserende våtservietter.

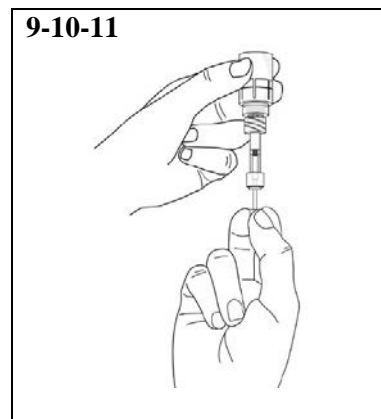
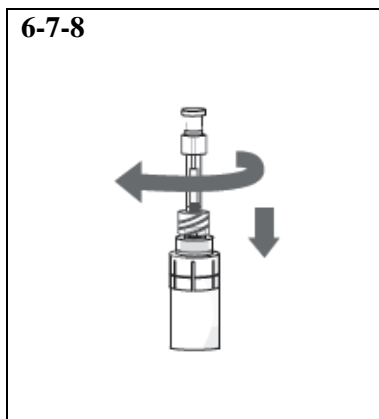
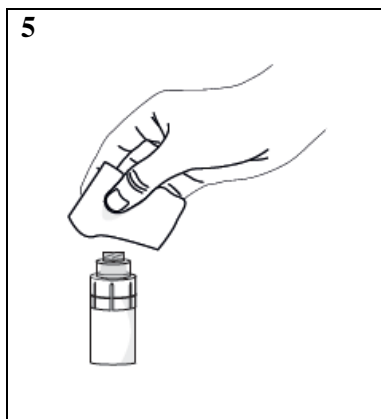
Et enkelt flerdose-hetteglass med OXERVATE skal tas ut av kjøleskapet til samme tid hver morgen med tanke på den 12 timers behandlingsplanen. Flerdose-hetteglasset med legemidlet skal klargjøres i samsvar med følgende instruksjoner:

- 1) Med nyvaskede hender skal hetteglasset settes på en stabil, flat overflate, og vippelokket i plast fjernes.
- 2) Ta av baksiden på hetteglassadapterens blisterpakning.
- 3) Uten å fjerne hetteglassadapteren fra blisterpakningen skal hetteglassadapteren kobles til hetteglasset ved å trykke hetteglassadapteren bestemt loddrett ned, til det knepper på plass over halsen på hetteglasset og hetteglassadapterens spiss stikker gjennom gummistopperen på hetteglasset. Når hetteglassadapteren er riktig tilkoblet, skal den ikke fjernes fra hetteglasset.
- 4) Fjern og kast hetteglassadapterens blisterpakning. Unngå å berøre adapteroverflaten.

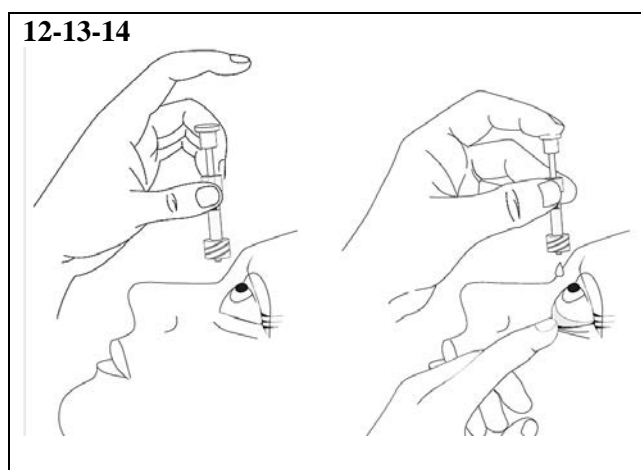


Følg trinnene nedenfor for å trekke ut og administrere hver dose med OXERVATE:

- 5) Ta en enkelt desinfiserende serviett og rengjør forsiktig overflaten på ventilen på hetteglassadapterens luerlåskobling. Etter rengjøring skal ventilen tørke i omtrent ett minutt.
- 6) Ta en pipette og ta den ut av den beskyttende emballasjen.
- 7) Skru pipetten med klokken inn i luerlåskoblingen på hetteglassadapteren.
- 8) Pass på at pipettestempelet er trykket helt ned.
- 9) Snu hetteglasset opp-ned med pipetten tilkoblet, og trekk forsiktig pipettestempelet utover til det stopper, for å trekke oppløsningen inn i pipetten (pass på at stempelet har nådd stoppunktet).
- 10) Kontroller pipetten og bekreft at den inneholder noe av oppløsningen. Luftbobler kan skape blokkering og hindre at pipetten fylles som den skal (særlig ved første uttrekking). Hvis pipetten er tom, holdes hetteglasset med den tilkoblede pipetten opp-ned, og stempelet skyves helt inn og trekkes ut på nytt.
- 11) Når pipetten er fylt som den skal, skrur pipetten av luerlåskoblingen på hetteglassadapteren.



- 12) Hold pipetten vendt nedover mellom langfinger og tommel, vipp hodet bakover og plasser pipetten over det berørte øyet. Trekk det nedre øyelokket ned. Skyv pipetestempelet forsiktig ned til en enkelt dråpe drypper ned i buen med bindehinnen.
- 13) Kast umiddelbart den brukte pipetten og våtservietten etter bruk.
- 14) Hvis det gjøres feil og det ikke drypper noen dråpe inn i øyet, skal trinnene over gjentas med en ny pipette og våtserviett.
- 15) I løpet av dagen kan hetteglasset enten settes tilbake i kjøleskapet etter hver bruk, eller oppbevares ved høyst 25 °C (med hetteglassadapteren tilkoblet).



Administreringsinstruksjonene over (trinn 5 til og med 15) skal gjentas hver 2. time (seks ganger daglig) med en ny desinfiserende serviett og en ny pipette hver gang.

Hetteglasset og eventuell gjenværende oppløsning må kastes på slutten av hver dag, og ikke senere enn 12 timer etter at hetteglassadapteren ble tilkoblet (uavhengig av hvorvidt det er noe gjenværende oppløsning i hetteglasset).

For å sikre nøyaktig dosering hver 2. time bør pasienten få råd om å sette på en alarm for å minne om doseringen.

For å kontrollere at det er tatt seks doser hver dag, bør pasienten få råd om å bruke det ukentlige doseregistreringskortet som følger med leveringssystemet. På dette kortet skal pasienten registrere datoen for første bruk av ukesforsyningen, tidspunkt for åpning av hetteglasset (dvs. når hetteglassadapteren kobles til hetteglasset) og tidspunktet for daglige dryppinger i øyet, i løpet av en uke.

En ny forsyning med OXERVATE utgis hver uke så lenge behandlingen varer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1197/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

OXERVATE 20 mikrogram/ml øyedråper, oppløsning
cenegermin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml oppløsning inneholder 20 mikrogram cenegermin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: trehalosedihydrat, mannitol, vannfritt dinatrimhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfat dihydrat, hydroksypropylmetylcellulose, polyetylen glykol 6000, L-metionin, vann til injeksjoner, saltsyre, natriumhydroksid, nitrogen.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Øyedråper, oppløsning.
7 flerdose-hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Brukes bare med hetteglassadaptore, pipetter og desinfiserende våtservietter som leveres separat.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Okulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta ut kontaktlinser før bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Apotek: Oppbevares i kjøleskap inntil dispensering.

Pasient: Oppbevares i kjøleskap i maksimalt 7 dager. Når et hetteglass er åpnet, skal det oppbevares ved høyst 25 °C eller oppbevares i kjøleskap. Det åpnete hetteglasset må brukes innen 12 timer etter anbrudd.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kasser eventuell gjenværende oppløsning på slutten av hver dag.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1197/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

oxervate

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT – FLERDOSE-HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

OXERVATE 20 µg/ml øyedråper
cenegermin
Okulær bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

OXERVATE 20 mikrogram/ml øyedråper, oppløsning cenegermin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva OXERVATE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker OXERVATE
3. Hvordan du bruker OXERVATE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer OXERVATE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva OXERVATE er og hva det brukes mot

OXERVATE inneholder virkestoffet cenegermin. Cenegermin er en type nervevekstfaktor (et protein fra mennesker) som finnes naturlig på øyets overflate.

OXERVATE brukes til å behandle voksne med moderat eller alvorlig «nevrotrofisk keratitt». Dette er en sykdom som påvirker hornhinnen (det gjennomsiktige laget i den fremre delen av øyet), som gir defekter på hornhinnens ytre overflate som ikke heles naturlig, eller sår på hornhinnen. OXERVATE er ment for å muliggjøre tilheling av hornhinnen.

2. Hva du må vite før du bruker OXERVATE

Bruk ikke OXERVATE:

- dersom du er allergisk overfor cenegermin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk dette legemidlet bare i det/de berørte øyet/øynene.

Rådfør deg med lege **før** du bruker dette legemidlet:

- dersom du har en infeksjon i øyet, da infeksjonen skal behandles først. Hvis du får en øyeinfeksjon **mens** du bruker OXERVATE, skal du avbryte behandlingen og rådføre deg med lege umiddelbart.
- dersom du har kreft i øyet, ettersom dette legemidlet kan forverre kreften.
- dersom du tar øyedråper som inneholder kortikosteroider (f.eks. til behandling av en øyebetennelse) eller konserveringsmidler (f.eks. benzalkoniumklorid, polykvaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid). Øyedråper som inneholder disse stoffene, kan forsinke eller forstyrre øyets tilheling og bør derfor unngås under behandling med dette legemidlet.

Behandling med OXERVATE kan gi mildt til moderat ubehag i øyet, som øyesmerter. Hvis du opplever en alvorlig øyereaksjon, må du oppsøke råd fra lege.

Kontaktlinser kan forstyrre riktig bruk av dette legemidlet. Hvis du bruker kontaktlinser, skal du ta dem ut før du bruker dette legemidlet og **vente i 15 minutter etter** at du har brukt dette legemidlet, før du setter inn linsene igjen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, da det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og OXERVATE

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du skal vente **minst 15 minutter før eller etter** bruk av OXERVATE hvis du bruker andre øyedråper. Dette vil bidra til å unngå at den ene øyedråpen fortynner den andre. Hvis du også bruker en øyesalve eller -gel eller en tyktflytende øyedråpe, skal du bruke OXERVATE **først**, og deretter vente **minst 15 minutter før** du bruker det andre legemidlet.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk av dette legemidlet bør unngås under graviditet. Rådfør deg med lege dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk. Rådfør deg med lege før du ammer barnet ditt, da det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med OXERVATE skal avsluttes eller avstås fra.

Kjøring og bruk av maskiner

Synet kan bli forbigående uklart umiddelbart etter bruk av dette legemidlet. Hvis dette skjer, skal du vente til synet er klart igjen før du kjører eller bruker maskiner.

3. Hvordan du bruker OXERVATE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 dråpe i det berørte øyet 6 ganger daglig med 2 timers mellomrom, med oppstart om morgenen (dvs. 6 dråper hver dag i løpet av 12 timer). Du skal fortsette behandlingen i 8 uker.

Bruksanvisning

Følg disse instruksjonene nøye og snakk med lege eller apotek hvis det er noe du ikke forstår.

Okulær bruk.

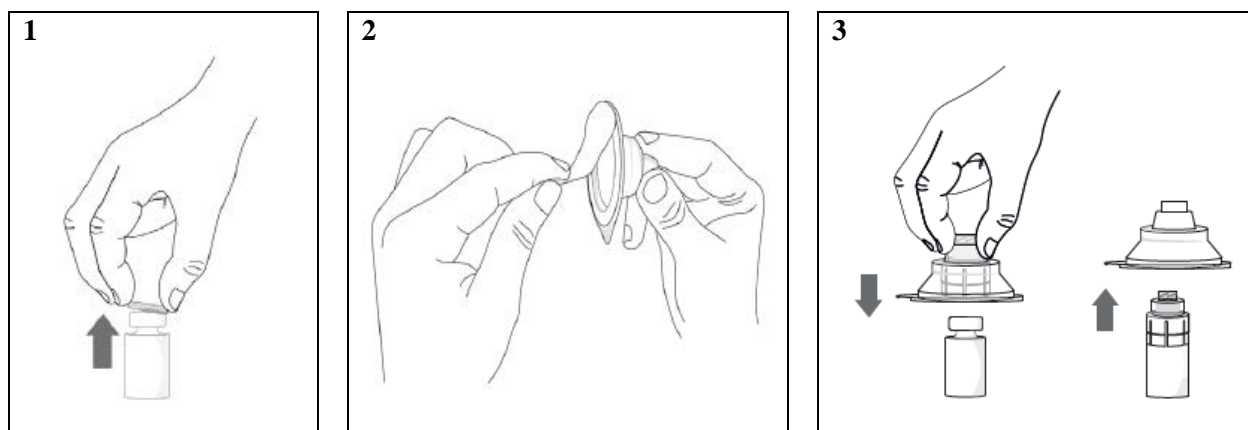
Du vil motta en isolert beholder med en ukeshkartong med OXERVATE og et separat leveringssystem (sammensatt av medisinsk utstyr for å trekke ut og administrere legemidlet).

Ukeshkartongen inneholder 7 hetteglass med OXERVATE (1 hetteglass for hver ukedag). Ta ukeshkartongen med OXERVATE ut av den isolerte beholderen og oppbevar den i kjøleskap så snart du kan (og uansett ikke senere enn 5 timer etter at du har mottatt legemidlet ditt fra apoteket). Ettersom dette legemidlet oppbevares i fryser på apoteket, må du, i tilfelle du trenger å starte

behandlingen rett etter at du har mottatt ukeskartongen, vente til det første hetteglasset har tint (dette kan ta opptil 30 minutter).

Ta ett enkelt hetteglass med dette legemidlet ut av kjøleskapet om morgenen (alltid til samme tid hver morgen), og klargjør det på følgende måte:

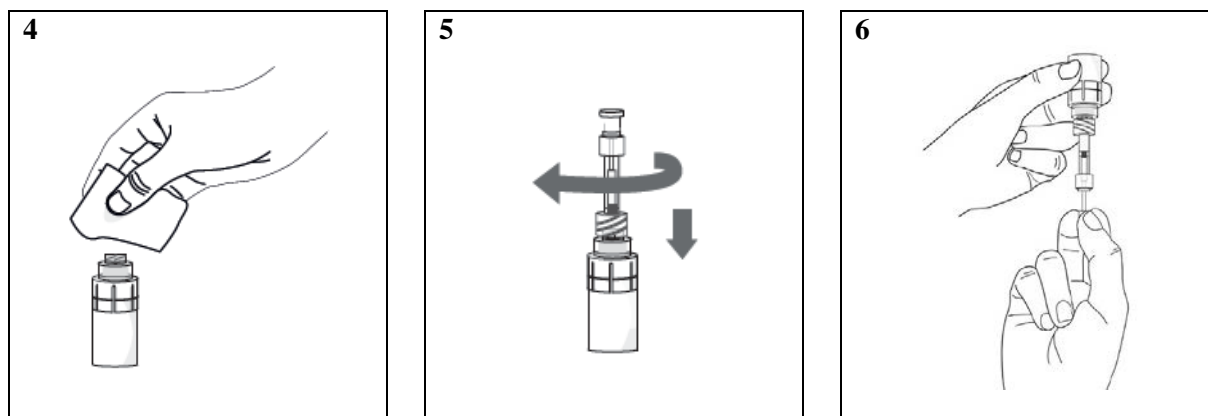
- Vask hendene.
- Hvis du bruker kontaktlinser, skal du ta dem ut før du bruker dråpene.
- Fjern plast-vippelokket fra hetteglasset (**bilde 1**).
- Ta av baksiden på hetteglassadapterens blisterpakning (**bilde 2**).
- Uten å fjerne hetteglassadapteren fra blisterpakningen skal hetteglassadapteren kobles til hetteglasset til det knepper på plass over halsen på hetteglasset. Hetteglassadapterens spiss skal stikke gjennom gummistopperen på hetteglasset. Når hetteglassadapteren er riktig tilkoblet, skal den ikke fjernes fra hetteglasset (**bilde 3**).
- Fjern og kast emballasjen til hetteglassadapteren.



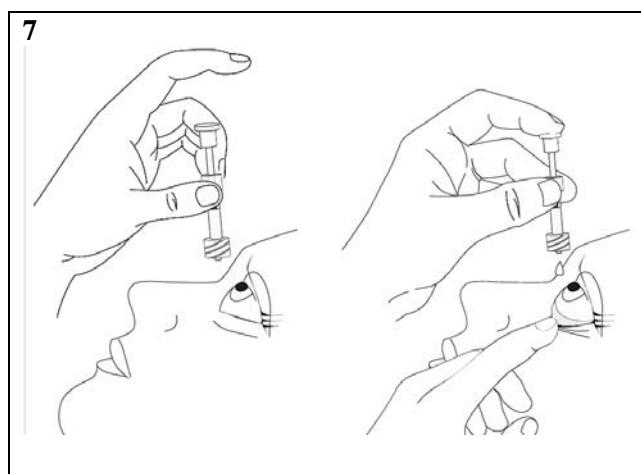
Flerdose-hetteglasset med dette legemidlet er nå klart til bruk (1 dråpe i det berørte øyet hver 2. time seks ganger daglig). Hetteglasset kan oppbevares i kjøleskapet eller ved høyst 25 °C hele dagen, men det skal ikke fryses.

Følg trinnene nedenfor for å administrere hver dose med dette legemidlet:

- Ta en enkelt desinfiserende serviett og rengjør forsiktig overflaten på ventilen på hetteglassadapterens koblingsdel (**bilde 4**). Vent i ca. 1 minutt etter rengjøring slik at ventilen tørker.
- Ta en pipette (dråpeteller) og ta den ut av den beskyttende emballasjen.
- Skru pipetten (med klokken) inn i koblingsdelen på hetteglassadapteren (**bilde 5**).
- Pass på at pipettestempelet er trykket helt ned.
- Snu hetteglasset opp-ned (med pipetten tilkoblet), og trekk forsiktig i stempelet til det stopper, for å trekke oppløsningen inn i pipetten. Pass på at stempelet har nådd stoppunktet (**bilde 6**).



- Kontroller pipetten for å sikre at den inneholder øyedråpeoppløsningen. Luftbobler kan skape blokkering og hindre at pipetten fylles som den skal (særlig ved første uttrekking). Hvis pipetten er tom, holdes hetteglasset med den tilkoblede pipetten opp-ned, og stempelet skyves helt inn og trekkes ut på nytt.
- Når pipetten er fylt som den skal, skrus pipetten av koblingsdelen på hetteglassadapteren.
- Hold pipetten vendt nedover mellom langfinger og tommel, vipp hodet bakover og plasser pipetten over det berørte øyet. Trekk ned det nedre øyelokket, folden mellom det indre øyelokket og øyeeplet. Skyv pipettestempelet forsiktig ned til en enkelt dråpe drypper ned i bindevevsbuen (**bilde 7**). Pass på at du ikke berører øyet med pipettespissen.
- Med hodet vippet bakover blunker du noen ganger, slik at legemidlet dekker øyeoverflaten.
- Kast den brukte pipetten umiddelbart etter bruk, selv om det er væske igjen i den.
- Hvis du bommer på øyet med en dråpe, skal du prøve igjen med en ny pipette og våtserviett.
- Etter hver bruk i løpet av dagen skal du sette hetteglasset inn i kjøleskapet igjen (eller oppbevare det under 25 °C) resten av dagen, med hetteglassadapteren tilkoblet.



Gjenta prosessen over (fra bilde 4 og fremover) hver 2. time, 6 ganger daglig. Bruk en ny desinfiserende våtserviett og en ny pipette hver gang.

Hvis du bruker øyedråper i begge øynene, gjentar du instruksjonene for det andre øyet ved bruk av en ny pipette (i dette tilfellet trenger du å bruke 2 hetteglass daglig).

Kast den brukte pipetten umiddelbart etter bruk (selv om det er væske igjen i den), og uansett ikke senere enn 12 timer etter at du koblet hetteglassadapteren til hetteglasset.

Du vil motta en ny forsyning med OXERVATE hver uke så lenge behandlingen varer. For å sikre nøyaktig dosering hver 2. time kan du sette på en alarm for å minne om doseringen.

For å kontrollere at du har tatt seks doser på slutten av hver behandlingsdag, bør du bruke det ukentlige doseregistreringskortet som følger med leveringssystemet. På dette kortet skal du skrive ned datoen for første bruk av ukesforsyningen, tidspunktet for åpning av hetteglasset (dvs. når du kobler hetteglassadapteren til hetteglasset) og tidspunktet for hver gang du bruker en øyedråpe av dette legemidlet, i løpet av en uke.

Dersom du tar for mye av OXERVATE

Dersom du bruker mer enn du skal, skal du skylle det berørte øyet med lunkent vann. Ikke ta flere øyedråper før det er tid for din neste planlagte dose. Det er sannsynligvis ikke skadelig å bruke mer OXERVATE enn anbefalt. Fortsett med neste dose som planlagt.

Dersom du har glemt å bruke OXERVATE

Fortsett med din neste dose som planlagt. Du må ikke bruke en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Du kan gi den glemte dosen 2 timer etter din siste planlagte dose for dagen, forutsatt at du

fremdeles er innenfor 12 timer fra da du først åpnet det daglige hetteglasset. Ikke bruk mer enn 6 dråper daglig i de(t) påvirkede øyet/øynene.

Dersom du avbryter behandling med OXERVATE

Skaden eller såret i øyet vil bli verre og kan føre til infeksjoner eller nedsatt syn. Snakk med legen din først hvis du vil avbryte behandlingen med OXERVATE.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene oppstår vanligvis i og rundt øynene.

Følgende bivirkninger har vært rapportert:

Svært vanlig (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- øyesmerte.

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- betennelse i øyet,
- smerte i øyelokket,
- unormal følelse og ubehag i øyet, inkludert en følelse av at det er noe på øyet,
- økt tåreflom (dette kan inkludere symptomer som utsondring i øyet),
- betennelse i øyelokket med kløe og rødhet,
- rødhet i bindehinnen (slimhinne som dekker fronten på øyet og innsiden av øyelokkene),
- lysfølsomhet,
- irritasjon i eller rundt øyet,
- hodepine.

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)

- kraftig innvekst av blodkar i hornhinnen,
- infeksjon i hornhinnen med puss og hevelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer OXERVATE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar ukeskartongen med 7 hetteglass med OXERVATE i kjøleskapet (2–8 °C).

Etter at hetteglassadapteren er koblet til hetteglasset, kan det oppbevares i kjøleskapet eller ved høyst 25 °C. Kast det brukte hetteglasset på slutten av dagen (selv om det er væske igjen i det), og uansett ikke senere enn 12 timer etter at du koblet hetteglassadapteren til hetteglasset.

Pipettene som følger med i leveringssettet, er kun til engangsbruk. Hver pipette skal kastes umiddelbart etter bruk, selv om det er væske igjen i det.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av OXERVATE

- Virkestoff er cenegermin. 1 ml OXERVATE inneholder 20 mikrogram cenegermin.
- Andre innholdsstoffer er: trehalosedihydrat, mannitol, vannfritt dinatrimhydrogenfosfat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, hydroksypropylmetylcellulose, polyetylen glykol 6000, L-metionin og vann til injeksjoner, saltsyre, natriumhydroksid og nitrogen.

Hvordan OXERVATE ser ut og innholdet i pakningen

OXERVATE er klare, fargeløse øyedråper, oppløsning.

Det leveres i flerdose-hetteglass.

Hvert hetteglass inneholder 1 ml øyedråper, oppløsning.

Hetteglassene leveres i en ukespappkartong som inneholder 7 hetteglass.

7 hetteglassadaptere, 42 pipetter, 42 desinfiserende våtservietter og et doseregistreringskort leveres separat fra hetteglassene. Ekstra adapter (1), pipetter (3) og våtservietter (3) er inkludert som reserveutstyr.

Pakningsstørrelse: 7 flerdose-hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Santa Lucia, 6

20122 Milano

Italia

Tilvirker

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Campo di Pile

67100 L'Aquila

Italia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.