

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OXERVATE 20 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 20 microgram cenegermin*.

* Recombinante vorm van menselijke zenuwgroeifactor, geproduceerd in *Escherichia coli*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels)

Heldere, kleurloze oplossing. pH 7,0-7,4 en osmolariteit 280-320 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige (persisterend epitheeldefect) of ernstige (cornea ulcus) neurotrofische keratitis bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en begeleid door een oogarts of een zorgverlener die is afgestudeerd in de oogheelkunde.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis is één druppel OXERVATE in de conjunctivale zak van het aangedane oog/de aangedane ogen, 6 maal per dag met tussenpozen van 2 uur, 's ochtends te beginnen en binnen 12 uur. De behandeling moet acht weken worden voortgezet.

Patiënten met een ooginfectie moeten daarvoor worden behandeld voordat de behandeling met OXERVATE begint (zie rubriek 4.4).

Als een dosis is overgeslagen, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis volgens het normale schema. De gemiste dosis kan later worden toegediend, binnen de houdbaarheidstermijn van 12 uur van de dagelijkse flacon. Patiënten moeten het advies krijgen om per keer niet meer dan één druppel in het aangedane oog/de aangedane ogen aan te brengen.

Speciale bevolkingsgroepen

Oudere patiënten

Voor patiënten van 65 jaar en ouder hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Lever en nierinsufficiëntie

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis. Voor deze populaties worden echter geen dosisaanpassingen nodig geacht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van OXERVATE bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oculair gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel:

Patiënten moeten het advies krijgen om vóór gebruik hun handen te wassen.

OXERVATE mag uitsluitend worden toegediend met het bijbehorende toedieningssysteem (flaconadapter en pipetten), volgens de instructies die beschreven staan in rubriek 6.6. Per toediening moet een nieuwe pipet worden gebruikt.

Als er meerdere topische oogheelkundige producten worden gebruikt, moeten deze ten minste 15 minuten na elkaar worden toegediend, om te voorkomen dat het ene product het andere verdunt. Als er oogzalf, ooggel of andere viskeuze oogdruppels worden gebruikt, moeten deze 15 minuten na de behandeling met OXERVATE worden toegediend (zie tevens rubriek 4.5).

In geval van gelijktijdig gebruik met contactlenzen, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over bereiding en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op verweking van de cornea of dreigende perforatie

Het is belangrijk dat de kans op verweking van de cornea of dreigende perforatie en de noodzaak van een spoedoperatie of andere ingreep wordt bepaald voordat de behandeling met OXERVATE wordt gestart, aangezien cenegermin niet gebruikt dient te worden bij mensen die onmiddellijk geopereerd moeten worden.

Oogreacties

OXERVATE kan licht tot matig oogongemak, zoals oogpijn, veroorzaken voor de patiënt. De patiënt moet het advies krijgen om contact met de arts op te nemen in geval van ongerustheid of van een ernstigere oogreactie.

Gebruik van corticosteroïden of oogdruppels die conserveringsmiddelen bevatten

Gebruik van topische oogheelkundige middelen waarvan bekend is dat deze de genezing van het epitheel remmen, zoals corticosteroïden of oogdruppels die conserveringsmiddelen bevatten zoals benzalkoniumchloride, polyquaternium-1, benzododecijniumbromide, cetrimide en andere quaternaire ammoniumderivaten, moeten tijdens de behandeling van neurotrofische keratitis worden vermeden, aangezien deze de genezing van het hoornvlies kunnen belemmeren (zie rubriek 4.5).

Ooginfecties

Een ooginfectie moet worden behandeld vóór het gebruik van OXERVATE. Als er toch een ooginfectie optreedt, moet behandeling met OXERVATE worden onderbroken totdat de infectie is genezen (zie rubriek 4.2).

Oogkanker

Theoretisch kan cenegermin van invloed zijn op oogkanker, aangezien het een groeifactor is. OXERVATE moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met oogkanker. Het wordt aanbevolen dat deze patiënten tijdens en na de behandeling met dit geneesmiddel gevolgd blijven worden op progressie van de kanker.

Contactlenzen

Patiënten moeten de instructie krijgen om contactlenzen uit te doen voordat OXERVATE wordt toegediend en na het druppelen van de dosis 15 minuten te wachten alvorens de lenzen weer in te doen, omdat de aanwezigheid van contactlenzen (therapeutisch dan wel corrigerend) theoretisch de distributie van cenegermin over het gebied van de hoornvliesbeschadiging kan beperken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere topische oogheelkundige producten kunnen tijdens de behandeling met OXERVATE worden gebruikt, mits deze er 15 minuten vóór of na worden gebruikt, met uitzondering van middelen waarvan bekend is dat zij de epitheliale genezing belemmeren (bijv. corticosteroïden of oogdruppels of conserveermiddelen zoals benzalkoniumchloride, polyquaternium-1, benzododecijniumbromide, cetrimide en andere quaternaire ammoniumderivaten) (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Als een oogzalf, gel of andere viskeuze oogdruppels gebruikt worden, dient OXERVATE als eerste te worden toegediend.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Aangezien systemische absorptie van cenegermin na gebruik van dit geneesmiddel te verwaarlozen of niet detecteerbaar is, is er naar verwachting geen geneesmiddeleninteractie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van cenegermin bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met cenegermin duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit, bij subcutane toediening (zie rubriek 5.3).

Systemische blootstelling aan cenegermin is verwaarloosbaar of doet zich niet voor.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van OXERVATE te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cenegermin in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met OXERVATE moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cenegermin op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

OXERVATE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien het tijdelijk wazig zien of andere visusstoornissen kan veroorzaken, die enkele minuten kunnen duren. Indien wazig zien optreedt bij indruppeling, moet de patiënt wachten tot het zicht weer goed is alvorens te gaan rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten met neurotrofische keratitis en die behandeld worden met OXACEVATE tijdens klinische onderzoeken zijn oogpijn (11,1%), oogontsteking (8,3%), waaronder ontsteking in de voorste oogkamer en hyfemie, traanproductie verhoogd (5,6%), met symptomen zoals oogafscheiding, ooglidpijn (5,6%) en gevoel van vreemd lichaam in het oog (5,6%).

Oogpijn was de meest gemelde bijwerking, gevolgd door oogirritatie en abnormaal gevoel in het oog bij de gehele populatie behandeld met het geneesmiddel (d.w.z. de populatie in klinische onderzoeken ook op andere indicaties dan neurotrofische keratitis).

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in klinische onderzoeken bij patiënten die lijden aan neurotrofische keratitis, behandeld met OXERVATE 20 mcg/ml.

De bijwerkingen worden hieronder genoemd volgens de MedDRA-indeling op grond van systeem/orgaanklasse en voorkeursterm.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Cornea-abces
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oogpijn
	Vaak	Oogontsteking, pijn in het ooglid, gevoel van vreemd lichaam in ogen, traanproductie verhoogd, blefaritis, conjunctivale hyperemie, fotofobie, oogirritatie, corneaneerslag.
	Soms	Corneale neovascularisatie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Het is onwaarschijnlijk dat er een topische overdosering optreedt of geassocieerd wordt met toxiciteit. Een topische overdosering van cenegermin kan uit het oog/de ogen worden gespoeld met lauwwarm water.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologische middelen, overige oftalmologische middelen, ATC-code: S01XA24

Werkingsmechanisme

OXERVATE bevat cenegermin, een recombinante vorm van humane zenuwgroeifactor.

Zenuwgroeifactor is een endogeen eiwit dat betrokken is bij de differentiatie en het onderhoud van neuronen en dat inwerkt op specifieke zenuwgroeifactorreceptoren met hoge affiniteit (d.w.z. TrkA) en lage affiniteit (d.w.z. p75NTR). Zenuwgroeifactorreceptoren komen tot expressie in het voorste deel van het oog (cornea, conjunctiva, iris, corpus ciliare en lens), door de traanklier en door intraoculaire weefsels in het achterste deel. De behandeling met cenegermin, toegediend als oogdruppels, is bedoeld om herstel van de cornea-integriteit mogelijk te maken.

Farmacodynamische effecten

Gegevens uit diverse *in-vitro*- en *in-vivo*dieronderzoeken hebben aangetoond dat cenegermin de doelreceptoren bindt en dat het signaaltransductie en proliferatie van neuronale en corneale epitheelcellen bevordert.

In-vitro- en *ex-vivo*-experimenten met menselijk biomateriaal hebben ook de biologische activiteit van cenegermin geïllustreerd voor wat betreft receptoraffiniteit en potentie, neuronale groei en differentiatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van OXERVATE werden beoordeeld in twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, vehikelgecontroleerde klinische onderzoeken (NGF0212 en NGF0214) bij patiënten met matige (persisterend epitheeldefect) of ernstige (cornea ulcus) neurotrofische keratitis die niet reageert op niet-chirurgische behandelingen. In beide onderzoeken kregen patiënten OXERVATE of vehikel 6 keer per dag in het aangedane oog/de aangedane ogen gedurende 8 weken en ondergingen een follow-upperiode.

Het NGF0214-onderzoek betrof 48 patiënten opgenomen (gemiddelde leeftijd 65 ± 14 jaar, van 33 tot 94 jaar) die werden behandeld met OXERVATE 20 mcg/ml of vehikel (24 patiënten per onderzoeksarm). Het NGF0212-onderzoek betrof in totaal 174 patiënten (gemiddelde leeftijd 61 ± 16 jaar, van 18 tot 95 jaar), die werden blootgesteld aan OXERVATE en vehikel zonder de hulpstof L-methionine; 156 patiënten werden onafhankelijk beoordeeld voor werkzaamheid, waarbij twee verschillende doseringen van het geneesmiddel van 20 en 10 mcg/ml cenegermin werden vergeleken met vehikel (52 patiënten per onderzoeksarm).

Onderstaande tabel geeft een samenvatting van de resultaten voor complete genezing van de cornea wat betreft het persisterende epitheeldefect of cornea ulcus (het primaire eindpunt, gedefinieerd als de grootste diameter van cornea-fluoresceïnekleuring $< 0,5$ mm) na 4 en 8 weken behandeling voor patiënten die in de twee onderzoeken OXERVATE 20 mcg/ml of vehikel kregen.

Resultaten na 4 en 8 weken behandeling		Onderzoek NGF0214		Onderzoek NGF0212	
		Week 4	Week 8	Week 4	Week 8
Percentage van complete	OXERVATE	56,5%	69,6%	58,0%	74,0%

genezing van de cornea	vehikel	37,5%	29,2%	19,6%	43,1%
	(p-waarde)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Het percentage patiënten dat complete genezing van het hoornvlies bereikte (graad 0 op de gemodificeerde Oxford-schaal), verandering in kleinste kwadratengemiddelde in de score van best gecorrigeerde gezichtsscherpte veraf (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Letters) vanaf baseline en verbetering in corneale sensitiviteit gemeten in millimeters met Cochet-Bonnet-esthesiometrie (verschil ten opzichte van baseline > 0), werd ook gemeten na 8 weken behandeling in beide onderzoeken en samengevat in onderstaande tabel.

Resultaten na 8 weken behandeling		Onderzoek NGF0214	Onderzoek NGF0212
Complete genezing van het hoornvlies	OXERVATE	22,7%	21,4%
	Vehikel	4,2%	10,0%
	(p-waarde)	(0,062)	(0,157)
Best gecorrigeerde gezichtsscherpte veraf	OXERVATE	6,11	11,9
	Vehikel	3,53	6,9
	(p-waarde)	(0,143)	(0,213)
Corneale sensitiviteit binnen laesie	OXERVATE	72,2%	76,3%
	Vehikel	60,0%	68,4%
	(p-waarde)	(0,458)	(0,442)

Patiënten die aan het eind van de 8 weken durende behandeling met OXERVATE als volledig genezen werden beoordeeld, kregen over het algemeen geen recidief binnen de 12 maanden follow-upperiode van het onderzoek NGF0212. Zo bleef meer dan 80% van de 31 patiënten die genezen waren na eerste behandeling met OXERVATE 20 mcg/ml en voor wie een respons beschikbaar was, volledig genezen aan het einde van de 12 maanden durende follow-upperiode.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met OXERVATE in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met neurotrofische keratitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cenegermin wordt grotendeels uit het oog verwijderd met het traanvocht en via het neustraankanaal; het kleinere deel dat wordt geabsorbeerd, komt het meest voor in de conjunctiva en het periorbitale weefsel en wordt in geringe mate geabsorbeerd door de cornea na oculaire toediening.

Bij farmacokinetische profilering van patiënten die in onderzoeken waren opgenomen, werd geen accumulerend effect van cenegermin geconstateerd. Over het algemeen is de systemische absorptie van OXERVATE te verwaarlozen.

Distributie

Na toediening van oogdruppels wordt cenegermin met name gedistribueerd in het voorste deel van het oog, hoewel een onderzoek met radioactief gemerkte cenegermin bij ratten heeft aangetoond dat het ook de retina en andere delen in het achterste deel van het oog bereikt bij doses die significant hoger zijn dan de doses die via oogdruppels aan mensen worden toegediend voor de behandeling van neurotrofische keratitis. Bij de oculaire doses wordt cenegermin niet via lichaamweefsels gedistribueerd omdat er geen systemische absorptie boven de natuurlijke uitgangswaarden is.

Biotransformatie

Oculair toegediende cenegermin wordt voornamelijk geëlimineerd door traansecretie en het resterende deel wordt grotendeels gebiotransformeerd door lokale weefselproteasen.

Eliminatie

Cenegermin die wordt toegediend via oogdruppels, wordt voornamelijk geëlimineerd met de traansecretie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie (centraal zenuwstelsel), toxiciteit bij enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit, embryo-foetale ontwikkeling, pre- en postnatale ontwikkeling bij toepassing van oculaire (oogdruppels), intraveneuze en/of subcutane toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trehalosedihydraat
Mannitol
Dinatriumwaterstoffosfaat, watervrij
Natriumdiwaterstoffosfaat, dihydraat
Hydroxypropylmethylcellulose
Polyethyleenglycol 6000
L-methionine
Water voor injecties
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar.

Geopende flacon

Eenmaal geopend moet het product beneden 25 °C worden bewaard en binnen 12 uur bij 25 °C worden gebruikt.

Vanuit microbiologisch oogpunt sluit de openingsmethode (d.w.z. door de flacon-adapter op de flacon te bevestigen) het risico van microbiële contaminatie uit.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

OXERVATE-flacons

Apotheek (ongeoopende flacon)

De weekdoos met de flacons moet in de vriezer worden bewaard (-20 °C ± 5 °C).

Patiënt (ongeoopende flacon)

De patiënt krijgt een weekdoos met daarin 7 flacons OXERVATE in een geïsoleerde verpakking. Zodra de patiënt thuis is (en niet later dan 5 uur nadat de patiënt het product bij de apotheek ontvangt), moet de weekdoos in de koelkast worden geplaatst, bij 2-8 °C. Opgemerkt moet worden dat het bevroren geneesmiddel dat bij de apotheek wordt ontvangen, 30 minuten nodig kan hebben om te ontdooien.

Patiënt (geopende flacon)

Een individuele flacon voor meervoudig gebruik van OXERVATE moet uit de koelkast worden gehaald om verspreid over één dag te gebruiken. Elke geopende flacon kan bewaard worden in de koelkast of beneden 25 °C, maar moet binnen 12 uur worden gebruikt.

Na deze periode moet de inhoud van de flacon worden weggegooid, ook als er nog een restant van het product in de flacon is achtergebleven.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml OXERVATE-oplossing in steriele, conserveermiddelvrije type 1-glazen flacons met meerdere doses, afgesloten met een rubber dop en een aluminium verzegeling met een polypropyleen flip-offdop, geleverd in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootte: 7 flacons met meerdere doses per doos

De patiënt krijgt een weekdoos met daarin 7 flacons OXERVATE.

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt met speciale flacon-adapters en wegwerppipetten die afzonderlijk van de weekdoos OXERVATE worden geleverd.

7 flacon-adapters (d.w.z. 1 per dag), 42 pipetten (d.w.z. 6 per dag) en 42 desinfecterende doekjes (d.w.z. 6 per dag), voldoende om het geneesmiddel gedurende één week toe te dienen, worden afzonderlijk verstrekt, samen met een dosisregistratiekaart. Extra adapter (1), pipetten (3) en doekjes (3) worden tevens verstrekt als reserve.

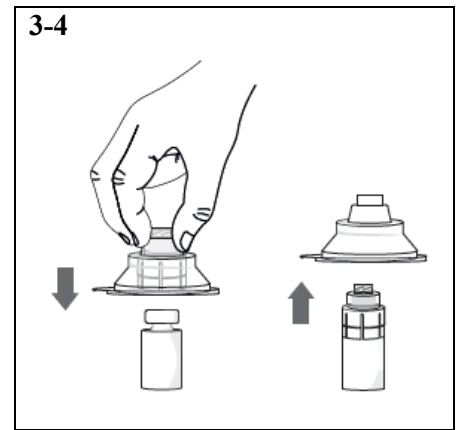
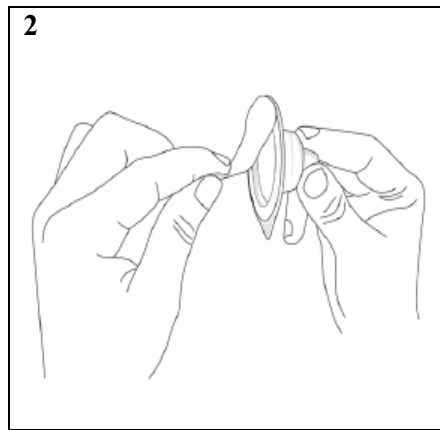
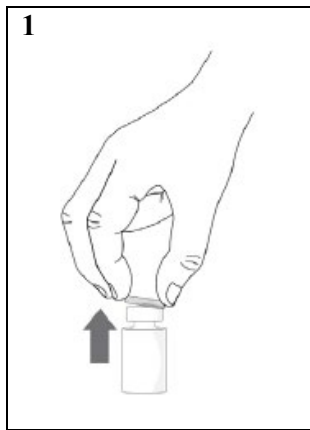
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De patiënt krijgt een weekdoos met daarin 7 flacons met meerdere doses OXERVATE, die in de koelkast bewaard moeten worden tot de dag van gebruik.

De patiënt krijgt afzonderlijk ook flacon-adapters, pipetten en desinfecterende doekjes.

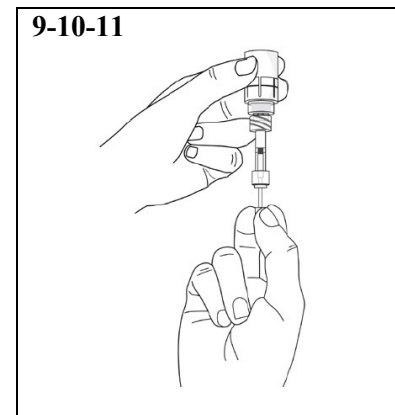
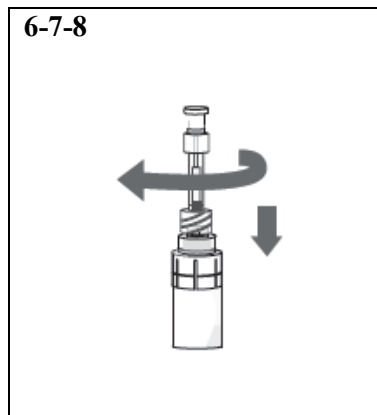
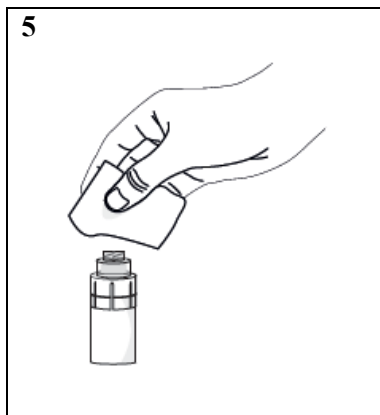
Een individuele flacon met meerdere doses moet elke ochtend op dezelfde tijd uit de koelkast worden gepakt, overeenkomstig het 12-urige behandelingsschema. De flacon met meerdere doses geneesmiddel moet volgens de volgende instructies worden voorbereid:

- 1) Was de handen en plaats de flacon op een stevige vlakke ondergrond en haal de kunststof flip-offdop eraf.
- 2) Open de blisterverpakking van de flacon-adapter door de achterzijde eraf te trekken.
- 3) Laat de flacon-adapter in de blisterverpakking zitten en bevestig de adapter op de flacon door de adapter stevig omlaag te drukken tot deze om de hals van de flacon op zijn plaats klikt en de aanpriknaald (spike) van de flacon-adapter door de rubberen dop van de flacon steekt. Als de flacon-adapter eenmaal goed is bevestigd, mag deze niet meer van de flacon worden verwijderd.
- 4) Verwijder de blisterverpakking van de flacon-adapter en gooi deze verpakking weg. Zorg dat het oppervlak van de adapter niet wordt aangeraakt.

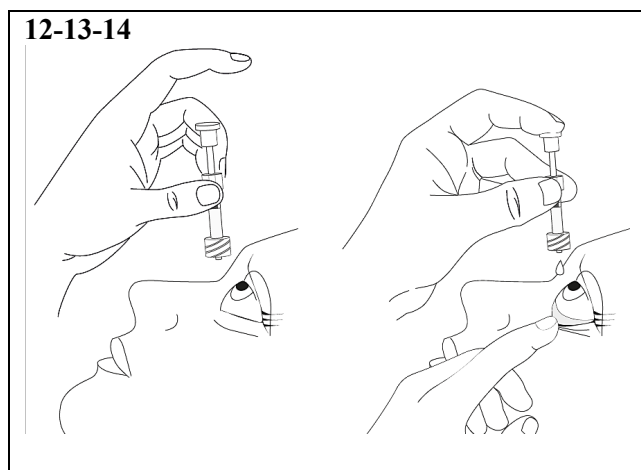


Om een dosis OXERVATE-oplossing op te trekken en toe te dienen moeten de volgende stappen worden gevolgd:

- 5) Pak één desinfecterend doekje en maak het oppervlak van de klep op het luer-lock-aansluitstuk van de flacon-adapter voorzichtig schoon. Na het schoonmaken moet de klep ongeveer een minuut kunnen drogen.
- 6) Pak een pipet en haal deze uit de beschermende verpakking.
- 7) Schroef de pipet met de klok mee in het luer-lock-aansluitstuk van de flacon-adapter.
- 8) Zorg dat de plunjer van de pipet helemaal naar beneden is geduwd.
- 9) Keer de flacon ondersteboven met de pipet eraan vast en trek de plunjer langzaam uit totdat deze niet verder kan, om de oplossing in de pipet te trekken (zorg dat de plunjer het stoppunt heeft bereikt).
- 10) Controleer of er oplossing in de pipet zit. Luchtballen kunnen verstopping veroorzaken en verhinderen dat de pipet goed wordt gevuld (vooral bij de eerste optrekking). Als de pipet leeg is, houd de flacon met de bevestigde pipet dan ondersteboven, duw de plunjer helemaal in en trek hem weer uit.
- 11) Als de pipet op de juiste manier is gevuld, schroef de pipet dan los van het luer-lock-aansluitstuk van de flacon-adapter.



- 12) Houd de pipet ondersteboven tussen duim en middelvinger, houd het hoofd achterover en positioneer de pipet boven het aangedane oog. Trek het onderste ooglid naar beneden. Duw de plunjer van de pipet voorzichtig in tot een enkele druppel in de omslagplooi van het bindvlies is aangebracht.
- 13) Gooi de gebruikte pipet en het doekje na de druppeling meteen weg.
- 14) Als er een fout wordt gemaakt en een druppel niet in het oog terechtkomt, herhaal bovenstaande stappen dan, met een nieuwe pipet en een nieuw doekje.
- 15) Plaats de flacon (met de flacon-adapter nog bevestigd) na elk gebruik voor de rest van de dag terug in de koelkast of elders beneden 25 °C.



Bovenstaande toedieningsinstructies (stap 5 t/m 15) moeten elke 2 uur worden herhaald (zes keer per dag). Daarbij moet elke keer een nieuw desinfecterend doekje en een nieuwe pipet worden gebruikt.

De flacon en eventuele resterende oplossing moeten worden weggegooid aan het eind van de dag en niet later dan 12 uur vanaf het tijdstip waarop de flacon-adapter bevestigd werd (ongeacht of er nog oplossing in de flacon is achtergebleven).

Om te zorgen dat er om de 2 uur wordt gedruppeld, moet de patiënt het advies krijgen een wekker te zetten om op tijd gewaarschuwd te worden.

Om te controleren of er elke dag zes doses worden gebruikt, moet de patiënt het advies krijgen om de wekelijkse dosisregistratiekaart te gebruiken die met het toedieningssysteem wordt meegeleverd. Op die kaart moet de patiënt de datum noteren van het eerste gebruik van de wekelijkse hoeveelheid, het tijdstip van opening van de flacon (d.w.z. wanneer de flaconadapter op de flacon wordt bevestigd) en het tijdstip van de dagelijkse oculaire indruppelingen in die week.

Gedurende de behandelingsperiode zal elke week een nieuwe voorraad OXERVATE worden geleverd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1197/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 28 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst) waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS - FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OXERVATE 20 microgram/ml oogdruppels, oplossing
cenegermin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing bevat 20 microgram cenegermin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trehalosedihydraat, mannitol, dinatriumwaterstoffosfaat watervrij,
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 6000, L-
methionine, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide, stikstof.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oogdruppels, oplossing,
7 flacons met meerdere doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend gebruiken met de apart meegeleverde flacon-adapters, pipetten en desinfecterende doekjes.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vóór het gebruik contactlenzen uitdoen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Apotheker: in de vriezer bewaren tot uitgifte.

Patiënt: bewaren in de koelkast gedurende maximaal 7 dagen. Wanneer een flacon geopend is, bewaren beneden 25 °C of bewaren in de koelkast. De geopende flacon moet binnen 12 uur na de eerste opening worden gebruikt.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Aan het eind van elke dag eventuele resterende oplossing weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia 6
20122 Milaan
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1197/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

oxervate

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET - FLACON MET MEERDERE DOSES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

OXERVATE 20 mcg/ml oogdruppels
cenegermin
Oculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

OXERVATE 20 microgram/ml oogdruppels, oplossing cenegermin

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is OXERVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is OXERVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

OXERVATE bevat de werkzame stof cenegermin. Cenegermin is een type zenuwgroefactor (een menselijk eiwit) dat van nature aanwezig is op het oogoppervlak.

OXERVATE wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige of ernstige 'neurotrofische keratitis'. Dit is een ziekte van het hoornvlies (de doorzichtige laag in het voorste deel van het oog), die defecten op het buitenste oppervlak van het hoornvlies of hoornvlieszweren veroorzaakt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gebruik OXERVATE uitsluitend in het aangedane oog/de aangedane ogen.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een infectie in uw oog heeft, omdat de infectie dan eerst behandeld moet worden. Als u een ooginfectie krijgt **terwijl** u OXERVATE gebruikt, moet u de behandeling onmiddellijk stoppen en uw arts raadplegen.
- als u oogkanker heeft, omdat dit geneesmiddel oogkanker kan verergeren.
- als u oogdruppels gebruikt met corticosteroïden (bijv. ter behandeling van een oogontsteking) of conserveringsmiddelen (bijv. benzalkoniumchloride, polyquaternium-1, benzododecijniumbromide, cetrimide). Oogdruppels die deze stoffen bevatten, kunnen de genezing van uw oog vertragen of belemmeren en moeten daarom vermeden worden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Behandeling met OXERVATE kan licht tot matig oogongemak, zoals oogpijn, veroorzaken. Als u een ernstigere oogreactie krijgt, vraag uw arts dan om medisch advies.

Contactlenzen kunnen het juiste gebruik van dit geneesmiddel belemmeren. Als u contactlenzen draagt, neem deze dan uit voordat u dit geneesmiddel gebruikt en **wacht 15 minuten na** het gebruik van dit geneesmiddel voordat u ze weer in doet.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door kinderen en jongeren onder de 18 jaar, omdat er niet genoeg informatie is over het gebruik bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast OXERVATE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

OXERVATE moet **ten minste 15 minuten voor of na** het gebruik van eventuele andere oogdruppels worden gebruikt. Dit helpt om te voorkomen dat de ene soort oogdruppel de andere verdunt. Als er ook een oogzalf of -gel of een andere dikke oogdruppel wordt gebruikt, gebruik dan **eerst** OXERVATE en wacht **ten minste 15 minuten alvorens** het andere geneesmiddel te gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Tijdens de zwangerschap moet het gebruik van OXERVATE worden vermeden. Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in moedermelk. Overleg met uw arts voordat u uw baby borstvoeding geeft, aangezien besloten moet worden of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met OXERVATE moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u onmiddellijk na het gebruik van dit geneesmiddel tijdelijk wazig ziet. Als dit het geval is, wacht dan tot u weer goed ziet voordat u gaat rijden of machines gaat gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 1 druppel in het aangedane oog, 6 x per dag met tussenpozen van 2 uur, te beginnen in de ochtend (d.w.z. 6 druppels per dag binnen 12 uur). U moet uw behandeling gedurende 8 weken voortzetten.

Instructies voor gebruik

Volg deze instructies nauwgezet op en als er iets is wat u niet begrijpt of als u ergens onzeker over bent, vraag uw arts of apotheker dan om uitleg.

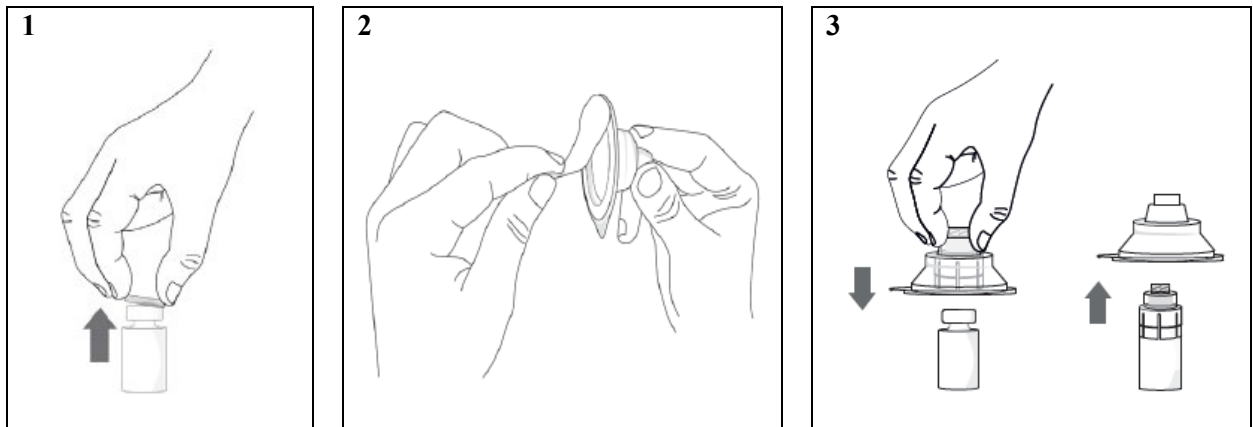
Gebruik in het oog.

U krijgt een geïsoleerde verpakking met daarin een weekdoos met OXERVATE en een apart toedieningssysteem (bestaande uit medische hulpmiddelen bestemd voor het opzuigen en toedienen van het geneesmiddel).

De weekdoos bevat 7 flacons OXERVATE (1 flacon per dag van de week). Haal de weekdoos met OXERVATE zo snel mogelijk uit de geïsoleerde verpakking (en in ieder geval niet later dan 5 uur nadat u het geneesmiddel van uw apotheker heeft ontvangen) en bewaar hem in de koelkast. Omdat dit geneesmiddel bij de apotheek in de vriezer wordt bewaard, moet u als u de behandeling direct wilt beginnen, wachten totdat de eerste flacon is ontdooid (dit duurt maximaal 30 minuten).

Pak 's ochtends een enkele flacon van dit geneesmiddel uit de koelkast (elke ochtend op dezelfde tijd) en maak deze op de volgende manier klaar:

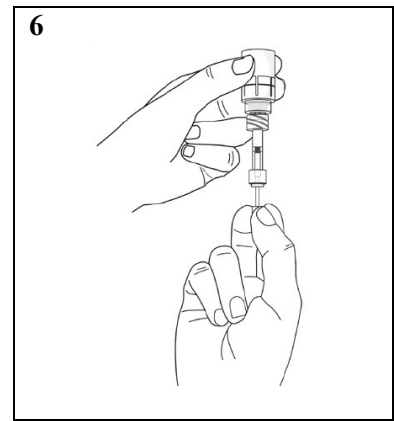
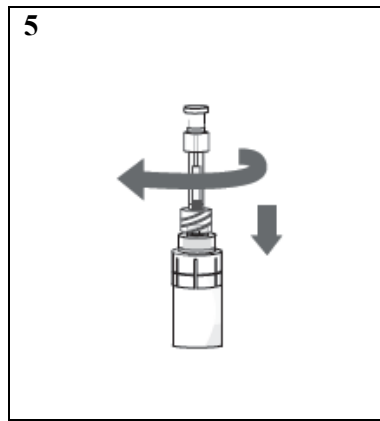
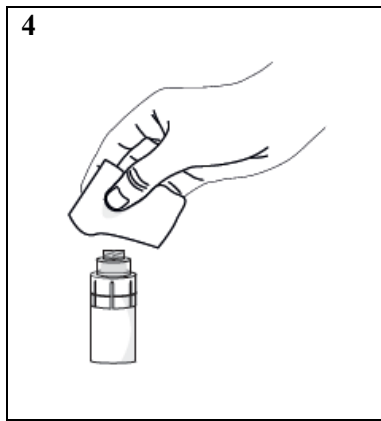
- Was uw handen.
- Als u contactlenzen draagt, neem die dan uit voordat u de druppels gebruikt en **wacht 15 minuten na** het gebruik van dit geneesmiddel voordat u ze weer in doet.
- Verwijder de kunststof flip-off dop van de flacon (**afbeelding 1**).
- Open de blisterverpakking van de flacon-adapter door de achterzijde eraf te trekken (**afbeelding 2**).
- Laat de flacon-adapter in de blisterverpakking zitten en bevestig de adapter op de flacon door de adapter stevig op de flacon te drukken tot deze over de hals van de flacon op zijn plaats klikt. De aanpriknaald van de flacon-adapter moet door de rubber dop van de flacon steken. Als de flacon-adapter eenmaal goed is bevestigd, mag deze niet meer van de flacon worden verwijderd (**afbeelding 3**).
- Verwijder de verpakking van de flacon-adapter en gooi deze verpakking weg.



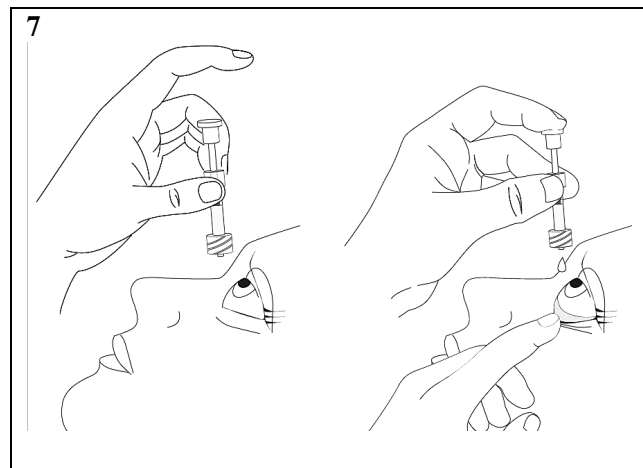
De flacon met meerdere doses OXERVATE is nu klaar voor gebruik (zes keer per dag om de 2 uur 1 druppel in het aangedane oog). De flacon kan de hele dag bewaard worden in de koelkast of beneden 25 °C, maar mag niet bevriezen.

Om een dosis van dit geneesmiddel op te zuigen en toe te dienen moeten de volgende stappen worden gevolgd:

- Pak één desinfecterend doekje en maak het oppervlak van de klep van het aansluitstuk van de flacon-adapter voorzichtig schoon (**afbeelding 4**). Wacht na het schoonmaken ongeveer 1 minuut zodat de klep kan drogen.
- Pak een pipet en haal deze uit de beschermende verpakking.
- Schroef de pipet (met de klok mee) in het aansluitstuk van de flacon-adapter (**afbeelding 5**).
- Zorg dat de zuiger van de pipet helemaal naar beneden is geduwd.
- Keer de flacon ondersteboven (met de pipet er nog aan) en trek langzaam aan de plunjer totdat deze niet verder kan, om de oplossing in de pipet op te zuigen. Zorg dat de zuiger het stoppunt heeft bereikt (**afbeelding 6**).



- Controleer de pipet om zeker te weten of er oogdruppeloplossing in aanwezig is. Luchtbelletjes kunnen verstopping veroorzaken en verhinderen dat de pipet goed wordt gevuld (vooral bij de eerste keer opzuigen). Als de pipet leeg is, houd de flacon met de bevestigde pipet dan ondersteboven, duw de zuiger helemaal in en trek deze weer uit.
- Als de pipet op de juiste manier is gevuld, schroef de pipet dan los van het aansluitstuk van de flacon-adapter.
- Houd de pipet ondersteboven tussen uw duim en middelvinger, houd uw hoofd achterover en positioneer de pipet boven uw aangedane oog. Trek uw onderste ooglid met een vinger naar beneden zodat er een holte ontstaat. Duw de zuiger voorzichtig in tot een enkele druppel in de omslagplooï van het bindvlies is gevallen (**afbeelding 7**). Zorg dat u uw oog niet aanraakt met het uiteinde van de pipet.
- Met uw hoofd nog naar achteren moet u uw ogen een paar keer sluiten, zodat het geneesmiddel over het oppervlak van uw oog wordt verspreid en in uw oog blijft zitten.
- Gooi elke pipet na gebruik meteen weg, ook als er nog wat vloeistof in zit.
- Als een druppel niet in uw oog valt, probeer het dan nog een keer, met een nieuwe pipet en een nieuw doekje.
- Was uw handen en plaats de flacon (met de flacon-adapter nog bevestigd) na elk gebruik voor de rest van de dag terug in de koelkast (of elders beneden 25 °C).



Herhaal bovenstaande procedure (vanaf afbeelding 4) 6 keer per dag, om de 2 uur. Gebruik elke keer een nieuw desinfecterend doekje en een nieuwe pipet.

Als u in beide ogen druppels gebruikt, herhaal bovenstaande instructies dan voor uw andere oog met een nieuwe pipet (in dit geval heeft u 2 flacons per dag nodig).

Gooi de gebruikte flacon aan het eind van elke dag weg (ook als er nog wat vloeistof in is achtergebleven) en in ieder geval niet later dan 12 uur vanaf het moment waarop u de flacon-adapter erop bevestigd heeft.

Gedurende de behandelingsperiode krijgt u elke week een nieuwe levering OXERVATE. Om te zorgen dat u precies om de 2 uur druppelt, kunt u een wekker zetten om op tijd gewaarschuwd te worden.

Om te controleren of er elke dag zes doses zijn gebruikt, moet u de wekelijkse dosisregistratiekaart gebruiken die met het toedieningssysteem wordt meegeleverd. Op die kaart moet u de datum noteren van het eerste gebruik van de wekelijkse hoeveelheid, het tijdstip van opening van de flacon (d.w.z. wanneer u de flacon-adapter bevestigt op de flacon) en elke keer bijhouden wanneer u een oogdruppel van dit geneesmiddel gebruikt in die week.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel heeft gebruikt, spoel het aangedane oog dan met lauwwarm water. Ga niet meer druppelen totdat het tijd is voor uw volgende gewone dosis. Meer OXERVATE gebruiken dan de aanbevolen hoeveelheid is naar verwachting niet schadelijk. Ga volgens schema verder met uw volgende dosis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Ga volgens schema verder met uw volgende dosis. Gebruik geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. U kunt de gemiste dosis 2 uur na uw laatste geplande dosis toedienen, mits dat nog binnen de 12 uur valt vanaf de eerste opening van de dagelijkse flacon. Gebruik per dag niet meer dan 6 druppels in het aangedane oog/de aangedane ogen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het letsel of de zweer in uw oog zal verergeren en dit kan leiden tot infecties of slechter zicht. Overleg met uw arts als u wilt stoppen met het gebruik van dit middel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen treden gewoonlijk op in en om de ogen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- oogpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ontsteking van het oog
- pijn in het ooglid
- abnormaal gevoel en ongemak in het oog, inclusief het gevoel dat er iets in het oog zit
- toename van tranen (hierbij kan het ook gaan om symptomen als afscheiding in het oog)
- ontsteking van het ooglid met jeuk en roodheid
- roodheid van het bindvlies (slijmvlies dat het voorste deel van het oog en de binnenkant van de oogleden bedekt)
- gevoeligheid voor licht
- irritatie in of om het oog
- afzetting van een lichaamsvreemde stof in het oog
- hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- overmatige ingroei van bloedvaten in het hoornvlies
- infectie van het hoornvlies met pus en zwelling.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenste doos en het flacon-etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar de weekdoos met daarin 7 flacons OXERVATE in de koelkast (2-8 °C).

Nadat de flacon-adapter is bevestigd op de flacon, kan deze in de koelkast of beneden 25 °C worden bewaard. Gooi de gebruikte flacon aan het eind van de dag weg (ook als er nog wat vloeistof in is achtergebleven) en in ieder geval niet later dan 12 uur vanaf het moment waarop u de flacon-adapter erop bevestigd heeft.

De pipetten die bij het toedieningssysteem horen, zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke pipet moet na gebruik meteen worden weggegooid, ook als er nog wat vloeistof in zit.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cenegermin. 1 ml OXERVATE bevat 20 microgram cenegermin.
- De andere stoffen in dit middel zijn trehalosedihydraat, mannitol, dinatriumwaterstoffosfaat watervrij, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 6000, L-methionine en water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide en stikstof.

Hoe ziet OXERVATE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

OXERVATE is een heldere, kleurloze oogdruppeloplossing.

Het wordt geleverd in glazen flacons met meerdere doses.

Elke flacon bevat 1 ml oogdruppeloplossing.

De flacons worden geleverd in een weekdoos met daarin 7 flacons.

7 flacon-adapters, 42 pipetten, 42 desinfecterende doekjes en een dosisregistratiekaart worden apart van de flacons verstrekt. Een extra adapter (1), pipetten (3) en doekjes (3) worden bijgeleverd als reserve.

Verpakkingsgrootte: 7 flacons met meerdere doses.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia, 6
20122 Milaan
Italië

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor cenegermin, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien het mogelijke oorzakelijke verband tussen toediening van het product en 34 gevallen van 'corneaneerslag' worden de volgende wijzigingen aanbevolen in de productinformatie van geneesmiddelen die cenegermine bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, de verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Oogaandoeningen met een frequentie Vaak:

corneaneerslag

De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cenegermin is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) cenegermin bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.