

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OXERVATE 20 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 20 mikrogram cenegermin*.

* Rekombinant form av mänsklig nervtillväxtfaktor som bildas i *Escherichia coli*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar).

Klar, färglös lösning. pH 7,0-7,4 och osmolaritet 280-320 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig (persisterande epiteldefekt) eller svår (kornealsår) neurotrofisk keratit hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör initieras och övervakas av en oftalmolog eller annan sjukvårdspersonal med behörighet inom oftalmologi.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är en droppe OXERVATE i det påverkade ögats konjunktivalsäck sex gånger dagligen, varannan timme med start på morgonen och inom 12 timmar. Behandlingen ska fortgå i åtta veckor.

Patienter med ögoninfektion bör behandlas för denna innan behandling med OXERVATE påbörjas (se avsnitt 4.4).

Vid glömd dos ska behandlingen fortsätta som vanligt vid nästa planerade dos. Glömd dos kan administreras senare inom den dagliga flaskans hållbarhet på 12 timmar. Patienten ska informeras om att inte instillera mer än en droppe i det påverkade ögat vid varje enskild administrering.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter från 65 års ålder och äldre.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Inga dosjusteringar krävs emellertid för dessa patientgrupper.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för OXERVATE för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för okulär användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering av läkemedlet:

Patienten bör instrueras att tvätta händerna före användning.

OXERVATE ska endast administreras med tillhörande administreringssystem (flaskadapter och pipetter) i enlighet med de anvisningar som anges i avsnitt 6.6.

En ny pipett ska användas för varje applicering.

Vid användning av flera topiska oftalmologiska läkemedel måste ögondropparna administreras med minst 15 minuters mellanrum för att undvika utspädning av det andra läkemedlet. Vid användning av ögonsalva, ögongel eller andra viskösa ögondroppar ska dessa administreras 15 minuter efter behandling med OXERVATE (se också avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning med kontaktlinser, se avsnitt 4.4.

Anvisningar om beredning och hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för smältning av kornea eller förestående perforation

Innan behandling med OXERVATE inleds är det viktigt att bedöma risken för smältning av kornea eller förestående perforation, samt behovet av att undergå akutkirurgi eller andra ingrepp, eftersom cenegermin inte bör användas till patienter som behöver omedelbar kirurgi.

Reaktioner i ögat

OXERVATE kan orsaka patienten lätt till måttligt obehag i ögat såsom ögonsmärta. Patienten ska informeras om att kontakta läkare vid eventuella besvär eller en svårare ögonreaktion.

Användning av kortikosteroider eller ögondroppar innehållande konserveringsmedel

Användning av topiska oftalmologiska läkemedel som är kända för att hämma epitelial läkning, inklusive kortikosteroider eller ögondroppar innehållande konserveringsmedel såsom bensalkoniumklorid, polykvaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid och andra kvaternära ammoniumderivat bör undvikas under behandling av neurotrofisk keratit eftersom de kan påverka korneas läkning (se avsnitt 4.5).

Ögoninfektioner

Ögoninfektioner ska behandlas före behandling med OXERVATE. Om en ögoninfektion skulle uppstå ska OXERVATE sättas ut tills infektionen läkt ut (se avsnitt 4.2).

Ögoncancer

Teoretiskt sett kan cenegermin påverka ögoncancer eftersom det är en tillväxtfaktor. OXERVATE ska användas med försiktighet till patienter med ögoncancer. Det rekommenderas att dessa patienter övervakas med avseende på progress av cancer under och efter behandling med detta läkemedel.

Kontaktlinser

Patienten bör instrueras att avlägsna kontaktlinser före applicering av OXERVATE samt att vänta i 15 minuter efter instillation av dosen före återinsättande, eftersom närvaron av en kontaktlins (för behandling eller korrigering) teoretiskt sett kan begränsa distributionen av cenegermin i kornealsårets område.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av andra topiska oftalmologiska läkemedel är möjlig under behandling med OXERVATE om dessa används med 15 minuters mellanrum, med undantag av substanser som är kända för att hämma epitelial läkning (t.ex. kortikosteroider eller ögondroppar som innehåller konserveringsmedel såsom bensalkoniumklorid, polykvaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid och andra kvaternära ammoniumderivat) (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vid användning av ögonsalva, ögongel eller andra viskösa ögondroppar ska OXERVATE administreras först.

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts.

Inga läkemedelsinteraktioner är att förvänta, eftersom den systemiska absorptionen av cenegermin är försumbar eller icke-detekterbar efter behandling med läkemedlet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av cenegermin i gravida kvinnor. Djurstudier med cenegermin har inte visat direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter efter subkutan administrering (se avsnitt 5.3).

Systemisk exponering för cenegermin är försumbar eller icke förekommande.

Som försiktighetsåtgärd bör användning av OXERVATE undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om cenegermin utsöndras i bröstmjölks.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från denna behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av cenegermin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandlingen har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom den kan orsaka tillfällig dimsyn eller andra synstörningar, som förväntas vara några minuter efter

instillation. Om dimsyn uppstår vid instillation måste patienten vänta med att framföra fordon eller använda maskiner tills synen återställts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter med neurotrofisk keratit som behandlats med OXERVATE i kliniska studier är ögonsmärta (11,1 %), ögoninflammation (8,3 %), som kan åtföljas av inflammation i främre kammaren och hyphema; ökat tårflöde (5,6 %) med symptom såsom flytningar från ögat; ögonlockssmärta (5,6 %) och känsla av främmande kropp i ögat (5,6 %).

Den oftast rapporterade biverkningen för hela populationen som behandlades med läkemedlet (dvs. den population som medtogs i kliniska prövningar även med andra terapeutiska indikationer än neurotrofisk keratit) var ögonsmärta, följt av ögonirritation och onormal känsla i ögat.

Lista i tabellform över biverkningar

Följande biverkningar i nedanstående lista har observerats i kliniska studier på patienter med neurotrofisk keratit som behandlades med OXERVATE 20 mikrog/ml.

Biverkningar presenteras nedan i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term).

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $> 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Abscess i kornea
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Mycket vanliga	Ögonsmärta
	Vanliga	Ögoninflammation, smärta i ögonlock, känsla av främmande kropp i ögat, ökat tårflöde, ögonlocksinflammation, konjunktival hyperemi, ljuskänslighet, ögonirritation, hornhinneinlagring.
	Mindre vanliga	Kärlnybildning i kornea

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Topisk överdosering är osannolik och associeras sannolikt inte med toxicitet. Topisk överdosering av cenegegin kan sköljas ur ögat med ljummet vatten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, övriga medel vid ögonsjukdomar, ATC-kod: S01XA24

Verkningsmekanism

OXERVATE innehåller cenegermin, en rekombinant form av mänsklig nervtillväxtfaktor.

Nervtillväxtfaktor är ett endogent protein som är inblandat i differentiering och underhåll av nervceller och som verkar genom specifika nervtillväxtfaktorreceptorer med hög affinitet (dvs. TrkA) och låg affinitet (dvs. p75NTR). Nervtillväxtfaktorreceptorer uttrycks i ögats anteriora segment (kornea, konjunktiva, iris, ciliarkroppen och linsen), genom tårkörteln och genom intraokulära vävnader i det posteriora segmentet. Behandlingen med cenegermin, administrerat som ögondroppar, är avsedd att möjliggöra återställning av korneas integritet.

Farmakodynamisk effekt

Diverse *in vitro*- och *in vivo*-djurdata har visat att cenegermin binder till målreceptorn och främjar signaltransduktion och proliferering av epitelceller i nerver och hornhinna.

In vitro- och *ex vivo*-experiment med biomaterial från människa har också illustrerat cenegermins biologiska aktivitet vad gäller receptoraffinitet och -styrka, nervtillväxt och differentiering.

Klinisk effekt och säkerhet

OXERVATEs effekt och säkerhet hos patienter med måttlig (persisterande epiteldefekt) eller svår (kornealsår) neurotrofisk keratit refraktär mot icke-kirurgisk behandling har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, vehikelkontrollerade kliniska multicenterstudier (NGF0212 och NGF0214). I båda studierna behandlades patienterna med OXERVATE eller vehikel sex gånger dagligen i det påverkade ögat i åtta veckor och undergick sedan en uppföljningsperiod.

I studien NGF0214 inkluderades 48 patienter (genomsnittlig ålder 65 ± 14 år, intervall 33–94 år) som behandlades med OXERVATE 20 mikrog/ml eller vehikel (24 patienter per arm). I studien NGF0212 inkluderades totalt 174 patienter (genomsnittlig ålder 61 ± 16 år, intervall 18–95 år) som exponerats för OXERVATE och vehikel utan hjälpämnet L-metionin, varav 156 patienter utvärderades oberoende av varandra gällande effekt och där två olika doseringar av läkemedlet med 20 mikrog/ml och 10 mikrog/ml cenegermin jämfördes med vehikel (52 patienter per arm).

Tabellen nedan innehåller en sammanfattning av resultaten för fullständig läkning av kornea vid persisterande epiteldefekt eller korneasår (primärt effektmått definierat som största diameter vid fluoresceinfärgning av kornea $<0,5$ mm) efter fyra och åtta veckors behandling hos patienter som fått OXERVATE 20 µg/ml eller vehikel i de två studierna.

		Studie NGF0214		Studie NGF0212	
Resultat efter 4 och 8 veckors behandling		Vecka 4	Vecka 8	Vecka 4	Vecka 8
Fullständig läkning av kornea	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %
	Vehikel	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(p-värde)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

Efter åtta veckors behandling uppmättes i båda studierna procentandelen patienter som upplevde fullständig uppläkning av kornea (0 poäng på den modifierade Oxfordskalan), genomsnittlig förändring i poäng för bästa korrigerade synskärpa på avstånd (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study -bokstäver) från start enligt minsta kvadrat-metoden samt eventuell förbättring av korneas känslighet mätt i millimeter enligt Cochet-Bonnets estesiometri (skillnad jämfört med start >0). Tabellen nedan innehåller en sammanfattning av resultaten.

Resultat efter 8 veckors behandling		Studie NGF0214	Studie NGF0212
Fullständig upplärning av kornea	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	Vehikel	4,2 %	10,0 %
	(p-värde)	(0,062)	(0,157)
Bästa korrigerade synskärpa på avstånd	OXERVATE	6,11	11,9
	Vehikel	3,53	6,9
	(p-värde)	(0,143)	(0,213)
Korneas känslighet inuti sår	OXERVATE	72,2 %	76,3 %
	Vehikel	60,0 %	68,4 %
	(p-värde)	(0,458)	(0,442)

Patienter som ansågs ha läkts fullständigt vid slutet av 8 veckors behandling med OXERVATE hade ingen tendens till recidiv under uppföljningsperioden på 12 månader efter studien NGF0212. Efter behandling med OXERVATE förblev uttryckligen över 80 % av de 31 patienter som läkts efter initial behandling med OXERVATE 20 mikrog/ml och för vilka en respons var tillgänglig, helt läkta vid slutet av 12 månaders uppföljning.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för läkemedlet för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för neurotrofisk keratit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter okulär administrering försvinner cenegermin i huvudsak från ögat via tårflödet och genom nästångången. En liten del absorberas i huvudsak i konjunktiva och den periorbitala vävnaden och i liten utsträckning genom kornea.

Farmakokinetisk analys av de patienter som ingick i studierna påvisade ingen ackumulationseffekt av cenegermin. Den systemiska absorptionen av OXERVATE är i allmänhet försumbar.

Distribution

Efter administrering av ögondroppar distribueras cenegermin i synnerhet i ögats anteriora del, dock har en studie på råttor med radiomärkt cenegermin påvisat att det även når retina och andra posteriora delar av ögat vid signifikant högre doser än de som administreras som ögondroppar till människa för behandling av neurotrofisk keratit. Vid okulära doser distribueras inte cenegermin till kroppsvävnader eftersom det inte förekommer någon systemisk absorption över de naturliga grundnivåerna.

Metabolism

Okulärt administrerat cenegermin utsöndras i huvudsak via tårutsöndringen och återstoden metaboliseras till största del genom proteaser i lokal vävnad.

Eliminering

Cenegermin administrerat i form av ögondroppar utsöndras till största del med tårutsöndringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi (centrala nervsystemet), toxicitet vid engångsdos, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på embryonal-fetal utveckling samt pre- och postnatal utveckling vid okulär (ögondroppar), intravenös och/eller subkutan administrering visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trehalosdihydrat
Mannitol
Dinatriumvätefosfat, vattenfritt
Natriumdivätefosfatdihydrat
Hydroxipropylmetylcellulosa
Polyetylglykol 6000
L-metionin
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Kväve

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad flaska

3 år.

Öppnad flaska

Efter öppnande ska läkemedlet förvaras vid högst 25 °C och användas inom 12 timmar vid 25 °C. I mikrobiologiskt avseende förebygger öppningsmetoden (dvs. genom anslutning av flaskadaptorn till flaskan) risken för mikrobiell kontaminering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

OXERVATE flaska

Apotek (öppnad flaska)

Veckoförpackningen med flaskor måste förvaras i djupfryst tillstånd (-20 °C ± 5 °C).

Patient (öppnad flaska)

Patienten kommer att få en veckoförpackning innehållande 7 flaskor OXERVATE i en isolerad förpackning. Så fort patienten kommer hem (senast 5 timmar efter att patienten hämtat ut läkemedlet på apoteket) ska veckoförpackningen placeras i kylskåp vid 2–8 °C. Observera att det kan ta upp till 30 minuter för det frysta läkemedlet som erhållits från apoteket att tina.

Patient (öppnad flaska)

En enskild flerdosflaska med OXERVATE ska tas ut ur kylskåpet för en dags användning. En öppnad flaska kan förvaras i kylskåp eller vid högst 25 °C, men måste användas inom 12 timmar. Efter denna tidsperiod ska flaskans innehåll kasseras oavsett om det finns rester av läkemedlet kvar i flaskan.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml OXERVATE lösning i sterila flerdosflaskor utan konserveringsmedel av typ I-glas, förslutna med gummiprop och aluminiumförsegling med avtagbara lock av polypropen, packade i pappkartong.

Förpackningsstorlek: 7 flerdosflaskor per kartong

Patienten kommer att få en veckoförpackning innehållande 7 flaskor OXERVATE.

Detta läkemedel ska endast användas med särskilda flaskadaptrar och engångsutrustning (pipetter) som tillhandahålls separat från veckoförpackningen med OXERVATE.

7 flaskadaptrar (dvs. 1 per dag), 42 pipetter (dvs. 6 per dag) och 42 desinfektionstorkar (dvs. 6 per dag) som räcker för en veckas administrering av läkemedlet tillhandahålls separat tillsammans med ett dosregistreringskort. Extra adapter (1), extra pipetter (3) och torkar (3) tillhandahålls dessutom som reserv.

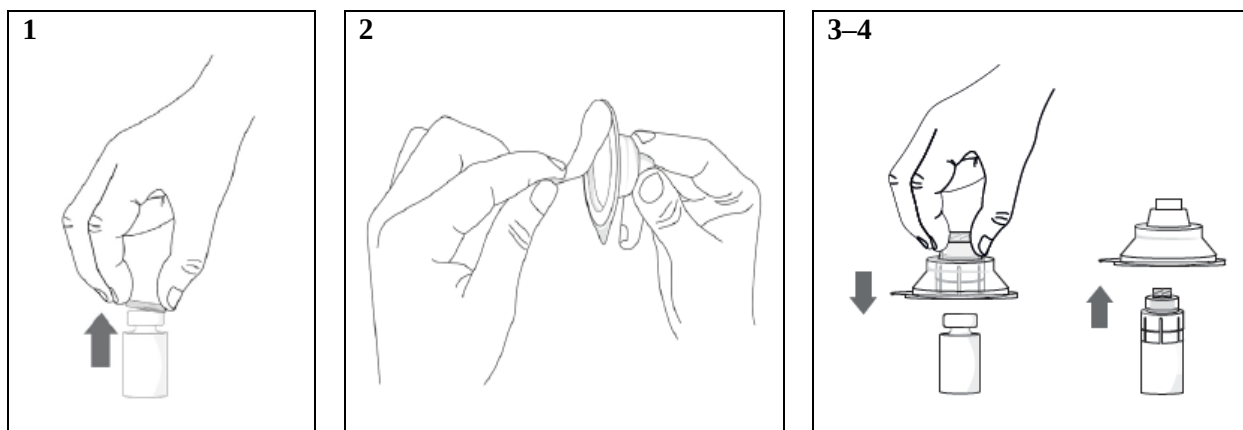
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienten kommer att få en veckoförpackning innehållande 7 flerdosflaskor OXERVATE som ska förvaras i kylskåp fram till användningsdagen.

Patienten kommer även att få separat levererade flaskadaptrar, pipetter och desinfektionstorkar.

En enskild flerdosflaska OXERVATE ska tas ut ur kylskåpet vid samma tidpunkt varje morgon med behandlingsschemat på 12 timmar i åtanke. Flerdosflaskan som innehåller läkemedlet ska förberedas enligt följande anvisningar:

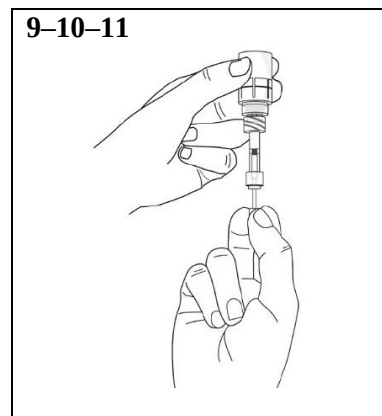
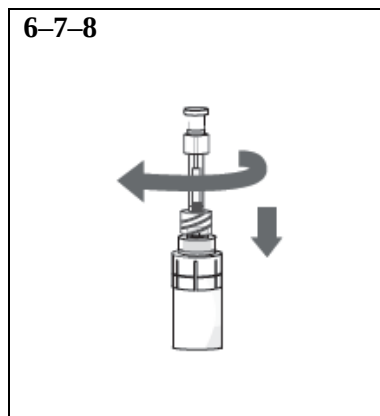
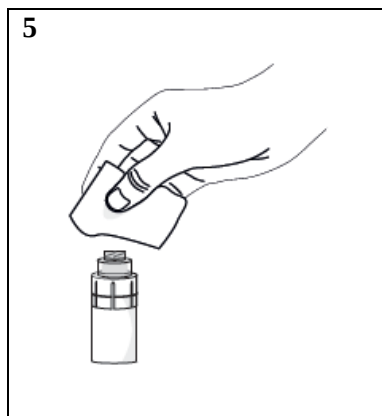
- 1) Med rena, nytvättade händer, placera flaskan på en stadig plan yta och ta bort det avtagbara plastlocket.
- 2) Dra av baksidan på flaskadaptersn blisterförpackning.
- 3) Låt flaskadaptern ligga kvar i blisterförpackningen och anslut flaskadaptern till flaskan genom att trycka ned flaskadaptern lodrätt tills den snäpper på plats över flaskhalsen och flaskadaptersn spets tränger igenom flaskans gummipropp. Ta inte bort flaskadaptern från flaskan när den har satts fast ordentligt.
- 4) Ta bort och kassera flaskadaptersn blisterförpackning. Undvik beröring av adaptersn yta.



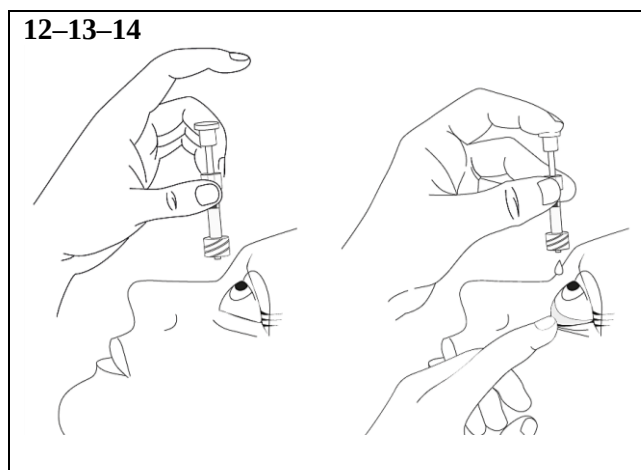
Följ nedanstående steg för att dra upp och administrera en dos OXERVATE lösning.

- 5) Ta en desinfektionstork och rengör försiktigt ytan på ventilen på flaskadaptersn luer-lockfattning. Låt ventilen torka i cirka en minut efter rengöring.
- 6) Ta ut en pipett ur skyddsförpackningen.
- 7) Skruva i pipetten medurs i flaskadaptersn luer-lockfattning.
- 8) Kontrollera att pipettens kolv är helt nedtryckt.
- 9) För att dra upp lösningen i pipetten vänder du flaskan upp och ned med pipetten fastsatt och drar försiktigt ut pipettens kolv tills det tar stopp (kontrollera att kolven har nått stoppet).
- 10) Kontrollera att pipetten innehåller lösning. Luftbubblor kan orsaka tilltäppning och förhindra att pipetten fylls ordentligt (särskilt vid första uppdragning). Om pipetten är tom håller du flaskan med den fastsatta pipetten upp och ned, trycker in kolven helt och drar ut den igen.

- 11) När pipetten är ordentligt fylld skruvar du loss den från flaskadaptorns luer-lockfattning.



- 12) Håll pipetten vänd nedåt mellan långfingret och tummen, luta huvudet bakåt och håll pipetten ovanför det påverkade ögat. Dra ned det undre ögonlocket. Tryck försiktigt in pipettens kolv tills en droppe instilleras i konjunktivalsäcken.
- 13) Kassera den använda pipetten och torken direkt efter instillationen.
- 14) Vid misstag då ingen droppe instilleras i ögat ska beskrivningen i ovanstående steg upprepas med en ny pipett och tork.
- 15) Under dagen kan flaskan ställas tillbaka i kylskåpet efter varje användningstillfälle eller förvaras vid högst 25 °C (med flaskadaptern fastsatt).



Administreringsanvisningarna ovan (steg 5 till 15) ska upprepas varannan timme (sex gånger dagligen) med en ny desinfektionstork och en ny pipett för varje tillfälle.

Flaskan och eventuell återstående lösning måste kasseras vid dagens slut, senast 12 timmar efter att flaskadaptern har satts fast (oavsett om det finns rester av lösning kvar i flaskan).

För att säkerställa korrekt dosering varannan timme ska patienten informeras om att ställa väckarklockan som en påminnelse om dosen.

Patienten ska rekommenderas att använda det dosregistreringskort för veckan som medföljer administreringssystemet, som kontroll för att sex doser per dag har tagits. På kortet bör patienten anteckna datum för första användning av veckans doser, tidpunkt för öppnandet av flaskan (dvs. när adaptern fastsätts på flaskan) samt tiden för dagliga instillationer av ögondroppar under veckan.

En ny veckodos med OXERVATE kan hämtas ut varje vecka under behandlingsperioden.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via San Martino, 12
20122 Milano - Italien
Tfn +39 02 583831
Fax +39 02 58383215
E-post: info@dompe.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1197/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 6 juli 2017
Datum för senaste förnyelsen: 28 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OXERVATE 20 mikrogram/ml ögondroppar, lösning
cenegermin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml lösning innehåller 20 mikrogram cenegermin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: trehalosdihydrat, mannitol, vattenfritt dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, hydroxipropylmetylcellulosa, polyetenglykol 6000, L-metionin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid, kvävgas.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Ögondroppar, lösning.
7 flerdosflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska endast användas med de flaskadaptrar, pipetter och desinfektionstorkar som tillhandahålls separat.
Läs bipacksedeln före användning.
För användning i ögat.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ta ur kontaktlinser före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Farmaceut: Förvaras i djupfryst tillstånd fram till dispensering.

Patient: Förvaras i kylskåp i högst 7 dagar. Öppnad flaska förvaras vid högst 25 °C eller i kylskåp. Öppnad flaska måste användas inom 12 timmar efter öppnande.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera eventuell återstående lösning vid dagens slut.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via San Martino 12
20122 Milano
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1197/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

oxervate

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT – FLERDOSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OXERVATE 20 mikrogram/ml ögondroppar
cenegermin
För användning i ögat.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

OXERVATE 20 mikrogram/ml ögondroppar, lösning cenegermin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad OXERVATE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder OXERVATE
3. Hur du använder OXERVATE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur OXERVATE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad OXERVATE är och vad det används för

OXERVATE innehåller den aktiva substansen cenegermin. Cenegermin är en sorts nervtillväxtfaktor (ett mänskligt protein) som förekommer naturligt på ögats yta.

OXERVATE används för behandling av vuxna med måttlig eller svår ”neurotrofisk keratit”. Det är en sjukdom som påverkar hornhinnan (det genomskinliga skiktet i ögats främre del) och orsakar skador på ytan av hornhinnan som inte läker naturligt, eller hornhinnesår. OXERVATE används för att underlätta läkning av hornhinnan.

2. Vad du behöver veta innan du använder OXERVATE

Använd inte OXERVATE:

- om du är allergisk mot cenegermin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Du ska bara använda detta läkemedel i det påverkade ögat.

Tala med läkare **innan** du använder detta läkemedel:

- om du har en infektion i ögat, eftersom infektionen måste behandlas först. Om du får en ögoninfektion **under** behandlingen med OXERVATE, ska du avbryta behandlingen och omedelbart rådfråga läkare.
- om du har ögoncancer, eftersom detta läkemedel kan förvärra din cancer.
- om du tar ögondroppar som innehåller kortikosteroider (t.ex. för behandling av ögoninflammation) eller konserveringsmedel (t.ex. bensalkoniumklorid, polykvaternium-1, benzododeciniumbromid, cetrimid).
Ögondroppar som innehåller dessa ämnen kan fördröja eller störa ögats läkning och bör därför undvikas under behandling med detta läkemedel.

Behandling med OXERVATE kan orsaka lätt till måttligt obehag i ögat, till exempel ögonsmärta. Om du drabbas av en svår ögonreaktion ska du kontakta läkare.

Kontaktlinser kan vara ett hinder för korrekt användning av detta läkemedel. Om du använder kontaktlinser ska du ta ut dessa innan du använder detta läkemedel och **vänta i 15 minuter efter** att du har använt detta läkemedel innan du sätter i dem igen.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte finns tillräckligt med information om användning i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och OXERVATE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska vänta **minst 15 minuter före eller efter** användning av OXERVATE om du också använder andra ögondroppar. Detta för att undvika att den ena ögondroppen späder ut den andra ögondroppen. Om du också använder ögonsalva, ögongel eller ögondroppar med tjock konsistens, ska du använda OXERVATE **först** och sedan vänta **minst 15 minuter innan** du använder det andra läkemedlet.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Användning av detta läkemedel bör undvikas under graviditet. Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjölk. Innan du ammar ditt barn bör du tala med läkare, eftersom beslut måste fattas om du ska sluta amma eller om du ska undvika/sluta att använda OXERVATE.

Körförmåga och användning av maskiner

Direkt efter användning av detta läkemedel kan din syn bli tillfälligt suddig. Om detta inträffar ska du vänta tills synen återställts innan du kör bil eller använder maskiner.

3. Hur du använder OXERVATE

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en droppe i det påverkade ögat varannan timme 6 gånger om dagen, med start på morgonen (dvs. 6 droppar dagligen inom 12 timmar). Du ska fortsätta med behandlingen i 8 veckor.

Bruksanvisning

Följ dessa anvisningar noggrant och rådfråga läkare eller apotekspersonal om det är något du inte förstår.

För användning i ögat.

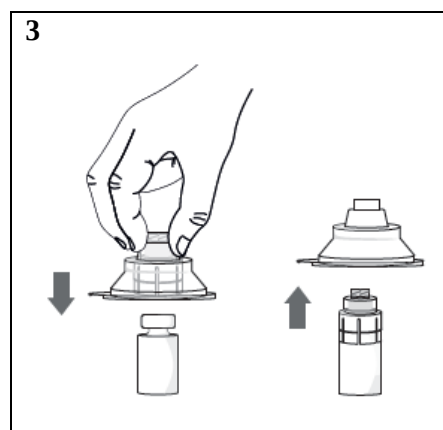
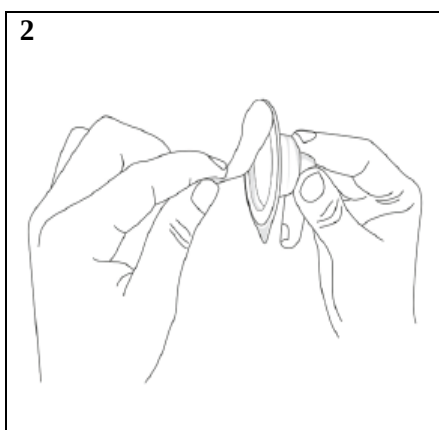
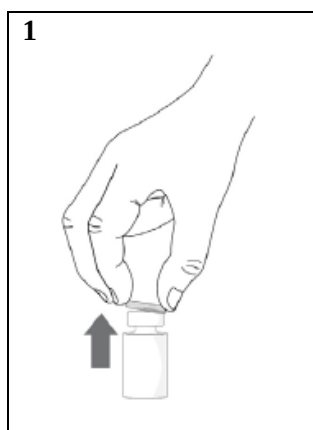
Du kommer att få en isolerad behållare som innehåller en veckoförpackning med OXERVATE och ett separat administreringssystem (som består av medicinsk utrustning som är avsedd för att dra upp och applicera läkemedlet).

Veckoförpackningen innehåller 7 flaskor OXERVATE (en flaska för varje dag i veckan). Ta så snart som möjligt upp veckoförpackningen med OXERVATE ur den isolerade behållaren och ställ in den i kylskåp (senast 5 timmar efter att du hämtat ut läkemedlet på apoteket). Om behandlingen ska påbörjas omedelbart efter att du fått veckoförpackningen måste du vänta tills den första flaskan har

tinat, eftersom detta läkemedel förvaras i djupfryst tillstånd på apoteket. Detta kan ta upp till 30 minuter.

Ta ut en flaska med detta läkemedel ur kylskåpet på morgonen (vid samma tidpunkt varje morgon) och förbered den på följande sätt:

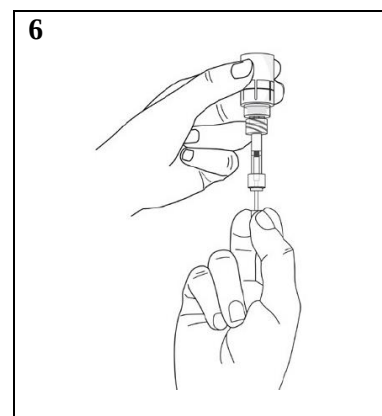
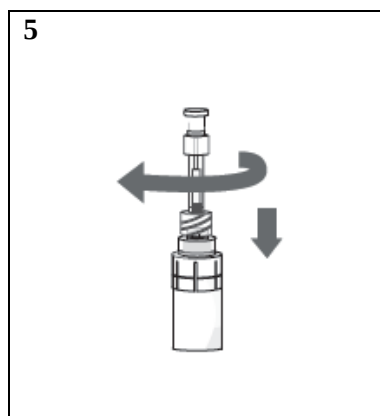
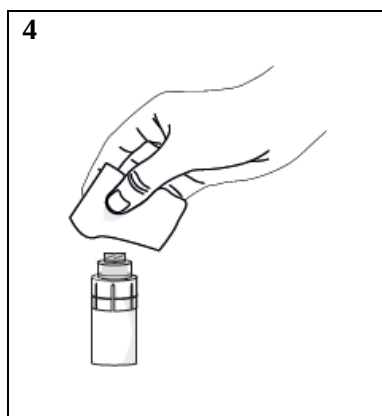
- Tvätta händerna.
- Om du bär kontaktlinser ska du ta ut dem innan du använder dropparna och **vänta i 15 minuter** efter att du har använt läkemedlet innan du sätter i dem igen.
- Ta av det avtagbara plastlocket från flaskan (**bild 1**).
- Dra av baksidan på flaskadaptersn blisterförpackning (**bild 2**).
- Låt flaskadaptern ligga kvar i blisterförpackningen och anslut den till flaskan genom att trycka ned den ordentligt tills den snäpper på plats över flaskhalsen. Flaskadaptersn spets ska tränga igenom flaskans gummipropp. Ta inte bort flaskadaptern från flaskan efter att den har satts fast ordentligt (**bild 3**).
- Ta bort och kassera flaskadaptersn förpackning.



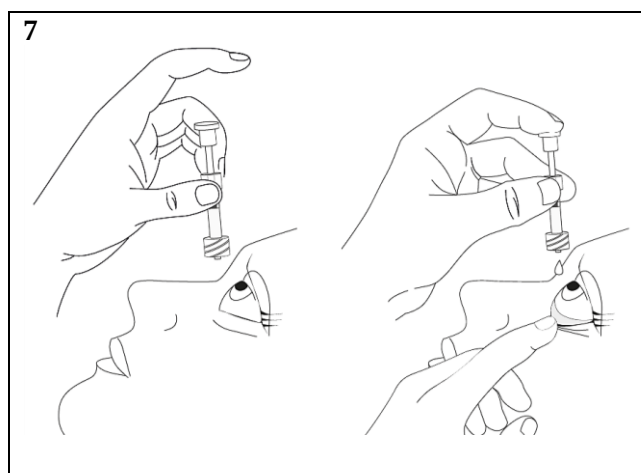
Flerdosflaskan med OXERVATE är nu klar att användas (en droppe i det påverkade ögat varannan timme sex gånger dagligen). Flaskan kan förvaras i kylskåp eller vid högst 25 °C under dagen, men ska inte frysas.

Följ nedanstående steg för att dra upp och applicera en dos av detta läkemedel:

- Ta en desinfektionstork och rengör försiktigt ytan på ventilen på flaskadaptersn anslutningsdel (**bild 4**). Vänta i cirka 1 minut efter rengöringen så att ventilen får torka.
- Ta ut en pipett ur skyddsförpackningen.
- Skruva in pipetten (medurs) i flaskadaptersn anslutningsdel (**bild 5**).
- Kontrollera att pipettens kolv är helt nedtryckt.
- Vänd flaskan upp och ned (med pipetten fastsatt) och dra upp lösningen i pipetten genom att försiktigt dra ut kolven tills det tar stopp. Kontrollera att kolven har nått stoppet (**bild 6**).



- Kontrollera att pipetten innehåller ögondroppslösningen. Luftbubblor kan orsaka tilltäppning och förhindra att pipetten fylls ordentligt (särskilt vid första uppdragningen). Om pipetten är tom håller du flaskan med den fastsatta pipetten upp och ned, trycker in kolven helt och drar ut den igen.
- När pipetten är korrekt fylld skruvar du loss den från flaskadapters anslutningsdel.
- Håll pipetten vänd nedåt mellan långfingret och tummen, luta huvudet bakåt och håll pipetten ovanför det påverkade ögat. Dra ner det undre ögonlocket med ett finger så att en ficka bildas mellan ögonlock och öga. Tryck försiktigt in pipettens kolv tills en droppe droppas i bindhinnäsäcken (**bild 7**). Se till att pipettens spets inte kommer i kontakt med ögat.
- Håll huvudet bakåtlutat, stäng ögat några gånger så att läkemedlet täcker ögats yta och förblir i ögat.
- Kassera den använda pipetten direkt efter användning, även om det finns vätska kvar i den.
- Om en droppe missar ögat försöker du igen med en ny pipett och en ny tork.
- Varje gång du använt flaskan under dagen ska du tvätta händerna och ställa tillbaka den i kylskåpet (eller förvara vid högst 25 °C) med flaskadaptern fastsatt.



Upprepa ovanstående procedur (från bild 4 och framåt) varannan timme sex gånger dagligen. Använd en ny desinfektionstork och en ny pipett varje gång.

Om du använder dropparna i båda ögonen upprepar du ovanstående anvisningar för det andra ögat med en ny pipett (i detta fall måste du använda två flaskor per dag).

Kassera den använda flaskan vid dagens slut (även om det finns vätska kvar i den), senast 12 timmar efter att du satte på flaskadaptern.

Du kommer att få en ny förpackning OXERVATE varje vecka under behandlingsperioden. För att se till att du tar din dos varannan timme kan du ställa väckarklockan som en påminnelse om dosen.

För att kontrollera att du har tagit sex doser i slutet av varje behandlingsdag bör du använda veckans dosregistreringskort som medföljer administreringssystemet. På kortet skriver du ned datum för första användning av veckoförpackningen, tidpunkt för öppnandet av flaskan (dvs. när adaptorn sätts fast på flaskan) och antecknar varje gång du använder en ögondroppe av detta läkemedel under veckan.

Om du använt för stor mängd av OXERVATE

Om du använt för stor mängd av läkemedlet ska du skölja det berörda ögat med ljummet vatten. Applicera inte fler droppar förrän det är dags för din nästa planerade dos. Användning av mer OXERVATE än rekommenderat är sannolikt inte skadligt. Fortsätt med nästa dos som planerat.

Om du har glömt att använda OXERVATE

Fortsätt med nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Du kan ta den glömda dosen två timmar efter din sista planerade dos, så länge det görs inom 12 timmar efter öppnandet av dagens flaska. Du ska inte använda mer än 6 droppar per dag i det påverkade ögat.

Om du slutar att använda OXERVATE

Såret i ditt öga kommer att förvärras och kan leda till infektion eller försämrad syn. Tala först med läkare om du har för avsikt att sluta att använda OXERVATE.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar uppstår i allmänhet i och runt ögonen.

Följande biverkningar har rapporterats:

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer)

- Ögonsmärta.

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- ögoninflammation,
- smärta i ögonlocket,
- onormal känsla och obehag i ögat, inklusive en känsla av att ha något i ögat,
- ökat tårflöde (kan innefatta symtom såsom flytning från ögat),
- inflammation i ögonlocket med klåda och rodnad,
- rodnad i bindhinnan (slemhinnan som täcker ögats framsida och insidan av ögonlocken),
- ljuskänslighet,
- irritation i eller runt ögat,
- inlagring av främmande ämnen i ögat,
- huvudvärk.

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- kraftig inväxt av blodkärl i hornhinnan,
- infektion i hornhinnan med var och svullnad.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur OXERVATE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och flaskans etikett efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara veckoförpackningen med 7 flaskor OXERVATE i kylskåp (2–8 °C).

Efter att flaskadaptern har satts fast på flaskan, kan flaskan förvaras i kylskåp eller vid högst 25 °C. Kassera den använda flaskan vid dagens slut (även om det finns vätska kvar i den), senast 12 timmar efter att du satte på flaskadaptern.

De pipetter som medföljer administreringssystemet är endast avsedda för engångsbruk. Varje pipett ska kasseras direkt efter användning, även om det finns vätska kvar i den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cenegermin. 1 ml OXERVATE innehåller 20 mikrogram cenegermin.
- Övriga innehållsämnen är trehalosdihydrat, mannitol, vattenfritt dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, hydroxipropylmetylcellulosa, polyetylglykol 6000, L-metionin och vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid och kvävgas.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

OXERVATE är en klar, färglös ögondroppslösning.

Läkemedlet levereras i flerdosflaskor av glas.

En flaska innehåller 1 ml ögondroppar, lösning.

Flaskorna levereras i en veckoförpackning av kartong som innehåller 7 flaskor.

7 flaskadaptrar, 42 pipetter, 42 desinfektionstorkar och ett dosregistreringskort tillhandahålls separat från flaskorna. Extra adapter (1), extra pipetter (3) och torkar (3) medföljer som reserv.

Förpackningsstorlek: 7 flerdosflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via San Martino, 12

20122 Milano

Italien

Tillverkare

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via Campo di Pile

67100 L'Aquila

Italien

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.