

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

Pr **OXERVATE™**

cénégermine

Solution ophtalmique, 0,002 % (20 mcg/ml), Gouttes topiques pour les yeux

Sans agent de conservation

Norme reconnue

Code ATC : S01XA24

Dompé farmaceutici S.p.A.
Via Santa Lucia, 6
Milan
Italie
20122
www.dompe.com/en/

Date de préparation :
8 février 2019

Importé/distribué par :
C.R.I., Dundas, Ontario
L9H 7P3

Numéro de contrôle de la présentation : 218145

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
3.1 Considérations posologiques générales.....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.3 Administration	5
3.4 Dose oubliée.....	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 DESCRIPTION.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION.....	7
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables moins communs identifiés lors des essais cliniques	11
8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
9.1 Aperçu	11
9.2 Interactions médicament-médicament	11
9.3 Interactions médicament-aliment	11
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	11
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	11
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1 Mode d'action.....	11
10.2 Pharmacodynamique	12
10.3 Pharmacocinétique.....	12

11	STOCKAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	13
11.1	Stockage à la pharmacie	13
11.2	Stockage par le patient.....	13
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		14
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
14	ESSAIS CLINIQUES.....	15
14.1	Conception d'essais et données démographiques.....	15
14.2	Résultats de l'étude.....	16
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	18
15.1	Pharmacologie de sécurité	18
15.2	Toxicologie générale	18
15.3	Cancérogénicité	19
15.4	Génotoxicité	19
15.5	Toxicologie de la reproduction et du développement.....	19
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution ophtalmique OXERVATE (cénégermine) est indiquée pour le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OXERVATE dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée clinique; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Parmi tous les sujets qui ont participé aux études cliniques d'OXERVATE, 43,5 % étaient âgés de plus de 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée dans l'innocuité ou l'efficacité entre les personnes âgées et les patients adultes plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

OXERVATE (cénégermine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation.

Ceci comprend tout autre ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement de la monographie de produit](#).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques générales

- Un traitement doit être entrepris et supervisé par un ophtalmologiste ou un professionnel de la santé qualifié en ophtalmologie.
- Les infections oculaires doivent être traitées et résolues avant de commencer un traitement par OXERVATE (veuillez consulter la [section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie, Infections oculaires](#)).
- Il faut informer le patient de retirer ses verres de contact avant d'appliquer OXERVATE et d'attendre 15 minutes avant de les remettre (veuillez consulter la [Section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie, Utilisation avec des verres de contact](#)).
- D'autres produits ophtalmiques topiques peuvent être utilisés pendant un traitement par OXERVATE (cénégermine) lorsqu'ils sont utilisés avec un intervalle d'au moins 15 minutes, pour éviter de diluer les autres produits, à l'exception d'agents connus pour inhiber la guérison épithéliale (veuillez consulter la [section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie, Utilisation de corticostéroïdes ou de gouttes ophtalmiques contenant des](#)

[agents de conservation](#)). En cas d'utilisation d'une pommade ou d'un gel ophtalmique, ou d'autres gouttes ophtalmiques visqueuses, il faut administrer OXERVATE en premier. Aucune étude spécialisée n'a été réalisée pour examiner les interactions entre OXERVATE et d'autres produits ophtalmiques.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Instiller une goutte d'OXERVATE dans le sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), six fois par jour à des intervalles de deux heures entre les gouttes, en commençant le matin et à l'intérieur d'une période de douze heures. Le traitement doit être suivi pendant huit semaines.

Aucune modification posologique n'est requise chez les patients de 65 ans et plus.

Aucune étude n'a été réalisée avec OXERVATE chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Toutefois, aucune modification posologique n'est jugée nécessaire parmi ces populations.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

3.3 Administration

OXERVATE ne peut être administré qu'à l'aide du système d'administration associé (adaptateur pour flacon et pipettes) (veuillez consulter la [section 11, STOCKAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)). Il faut utiliser une pipette individuelle pour chaque application de gouttes ophtalmiques. Pour des directives complètes, veuillez consulter les [renseignements pour le patient sur le médicament](#).

Les patients recevront une boîte hebdomadaire qui contient sept flacons multidoses d'OXERVATE, lesquels peuvent être conservés au réfrigérateur jusqu'à quatorze jours avant de commencer à les utiliser. Les patients recevront également une trousse séparée d'adaptateurs pour flacon, de pipettes et de lingettes désinfectantes.

Pour réduire le risque d'introduction d'une contamination microbienne, il est important pour les patients de suivre soigneusement les instructions pour le nettoyage des mains et du matériel pendant la manipulation, l'assemblage et le stockage du flacon, de l'adaptateur pour flacon et des pipettes.

3.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit se poursuivre normalement, à la prochaine administration prévue. La dose oubliée peut être administrée plus tard, à l'intérieur de la durée de vie de douze heures du flacon quotidien. Il faut aviser les patients de ne pas instiller plus d'une goutte dans l'œil ou les yeux touché(s) pendant toute administration.

4 SURDOSAGE

Il est peu probable qu'une surdose topique se produise ou soit associée à une toxicité (veuillez consulter la [section 8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#)). Une surdose topique type d'OXERVATE peut être rincée de l'œil/des yeux avec de l'eau tiède.

Pour la gestion d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution ophtalmique/ 0,002 % (20 mcg de cénégérmine par ml)	phosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique, hydroxypropylméthyl cellulose, L-méthionine, eau pour injections, mannitol, azote, polyéthylène glycol 6000, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium, tréhalose dihydrate

OXERVATE est fourni dans un flacon de verre de type I, multidose, stérile, sans agent de conservation, fermé par un bouchon en caoutchouc (non fabriqué à partir de latex de caoutchouc naturel) et une bague d'aluminium avec une capsule amovible en polypropylène, contenant 1,0 ml de solution, sept flacons par boîte.

OXERVATE ne doit être utilisé qu'avec des adaptateurs pour flacon particuliers et des dispositifs jetables (pipettes) qui sont fournis dans une trousse séparée de la boîte hebdomadaire d'OXERVATE.

Trousse hebdomadaire du système d'administration : Sept adaptateurs pour flacon (c.-à-d., 1 par jour), 42 pipettes (c.-à-d., 6 par jour) et 42 lingettes désinfectantes (c.-à-d., 6 par jour), suffisants pour administrer le produit médicamenteux pendant une semaine, sont fournis dans une trousse séparée, accompagnée d'une carte d'enregistrement des doses. Un adaptateur (1), des pipettes (3) et des lingettes (3) supplémentaires sont fournis comme matériel de remplacement.

6 DESCRIPTION

OXERVATE (solution ophtalmique de cénégérmine de 0,002 % [20 mcg/ml]) contient de la cénégérmine, une forme recombinante d'un facteur de croissance du tissu nerveux humain produit dans la bactérie *Escherichia coli*. La cénégérmine contient 118 acides aminés et possède une masse moléculaire relative de 13 266 daltons et la formule moléculaire suivante : $C_{583}H_{908}N_{166}O_{173}S_8$.

OXERVATE est une solution transparente, incolore, stérile et sans agent de conservation avec un pH de 7,0 à 7,4 et une osmolalité de 280 à 320 mOsm/kg. [Consultez la [section 13, RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#)]

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été réalisée sur des animaux pour établir le potentiel cancérigène et mutagène de la cénégérmine. Comme facteur de croissance, la cénégérmine présente le potentiel de toucher les néoplasmes. Consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Ophtalmologie, *Néoplasmes oculaires*.

Conduire et utiliser une machinerie

OXERVATE (cénégérmine) peut produire une vision trouble temporaire ou autres perturbations visuelles qui peuvent nuire à la capacité d'utiliser un véhicule ou une machine (veuillez consulter la [section 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). En cas de vision trouble lors de l'instillation, avisez le patient d'attendre jusqu'à ce que la vision s'éclaircisse avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Ophtalmologie

Risque de perforation imminente ou de fonte de la cornée

Il est important que le risque de perforation imminente ou de fonte de la cornée, et le besoin de subir une chirurgie d'urgence ou autre procédure, soit évalué avant de commencer une thérapie par OXERVATE. Il ne faut pas utiliser OXERVATE chez des patients qui nécessitent une chirurgie immédiate.

Réactions oculaires

OXERVATE peut causer un inconfort oculaire léger à modéré, comme une douleur oculaire. Il faut aviser le patient de communiquer avec son médecin en cas de préoccupation ou de réaction oculaire grave.

Utilisation de corticostéroïdes ou de gouttes ophtalmiques contenant des agents de conservation

Il faut éviter d'utiliser des agents topiques ophtalmiques connus pour inhiber la guérison épithéliale, y compris des corticostéroïdes ou des gouttes ophtalmiques contenant des agents de conservation comme le chlorure de benzalkonium, le polyquaternium-1, le bromure de benzododécinium, le cétrimide et autres dérivés d'ammonium quaternaire, pendant le traitement de la kératite neurotrophique, car ces agents peuvent interférer avec la guérison de la cornée.

Infections oculaires

Les infections à l'œil ou aux yeux touché(s) doivent être traitées et résolues avant d'utiliser OXERVATE. En cas d'infection oculaire pendant le traitement, il faut cesser l'utilisation d'OXERVATE jusqu'à la résolution de l'infection.

Néoplasmes oculaires

La cénégérmine peut théoriquement nuire aux néoplasmes oculaires, car elle constitue un facteur de croissance. OXERVATE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de néoplasmes oculaires. Il est recommandé que ces patients continuent d'être surveillés pour l'évolution du cancer pendant et après un traitement avec ce médicament.

Utilisation avec des verres de contact

Il faut retirer les verres de contact avant d'appliquer OXERVATE, car la présence d'un verre de

contact (thérapeutique or correcteur) peut théoriquement limiter la distribution de la cénégérmine sur la surface de la lésion cornéenne. On peut remettre les verres de contact 15 minutes après l'administration.

Santé sexuelle

Reproduction/fertilité

Il n'existe aucune donnée quant aux effets de la cénégérmine sur la fertilité humaine.

[Consultez la [section 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour des études sur la fertilité des animaux.]

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'OXERVATE chez les femmes enceintes pour les informer des risques associés au médicament. [Consultez la section 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE pour des études sur la reproduction des animaux.]

7.1.2 Allaitement

On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il convient de prendre certaines précautions.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée clinique; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée dans l'innocuité ou l'efficacité entre les personnes âgées et les patients adultes plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En tout, 530 sujets adultes ont été exposés à des gouttes ophtalmiques de cénégérmine (avec différentes formulations, doses et périodes de traitement) lors d'essais cliniques portant sur différents états pathologiques (c.-à-d., la kératite neurotrophique et autres pathologies oculaires ainsi que des volontaires sains). Ce groupe comprend 54,9 % (n = 291) de sujets qui ont reçu des gouttes ophtalmiques de cénégérmine contenant les mêmes ingrédients qu'OXERVATE (ou des quantités supérieures). Dans cette population de patients, la plupart des effets indésirables ont été des événements oculaires (91,6 % dans le groupe de la cénégérmine, 81,5 % dans le groupe véhicule), avec les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés chez au moins 5 % des patients étant un inconfort oculaire et une douleur oculaire, suivi d'une photophobie.

Un total de 108 patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à grave ont reçu des gouttes ophtalmiques de cénégermine à 0,002 % (20 mcg/ml) à une fréquence de six fois par jour dans l'œil/les yeux atteint(s) pour une durée de huit semaines, lors de deux études cliniques en double insu contre véhicule (NGF0212 [Segments de phase I et II] et NGF0214). Une de ces études faisait appel à la formulation commerciale de l'OXERVATE, laquelle contient l'antioxydant L-méthionine.

Pendant les périodes de traitement contrôlé (NGF0212 [segments de phase I et II] et NGF0214), des effets indésirables se sont produits chez 64,6 % des patients traités par OXERVATE et 52,5 % de ceux traités par un véhicule. Des effets indésirables graves se sont produits chez 14,6 % des patients traités par OXERVATE et 12,5 % de ceux traités par un véhicule. Des effets indésirables menant à un arrêt se sont produits chez 18,3 % des patients traités par OXERVATE et chez 12,5 % de ceux traités par un véhicule. Des effets indésirables communs des études de phase 2 sont présentés dans le tableau 2.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au cours des essais cliniques de la phase 2 menés chez des patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à grave, l'âge moyen de la population variait de 61,4 à 65,2 ans (plage de 18 à 95 ans), constituée d'environ 60 % de femmes, de 89,4 % de patients de race blanche et de 3,7 % de race noire.

Tableau 2 : Sommaire des effets indésirables communs survenant chez 5 % et plus des patients traités par Oxervate atteints d'une NK modérée à grave et plus communément chez des patients recevant l'Oxervate que ceux recevant le véhicule au cours de la période de huit semaines de traitement contre véhicule des essais cliniques de la phase 2

Classe de système d'organes/ Terme préféré	Segment de phase II de NGF0212 ¹		NGF0214 ²	
	Véhicule (N = 52)	rhNGF 20 mcg/ml (N = 52)	Véhicule (N = 24)	rhNGF 20 mcg/ml (N = 23)
Tout effet indésirable, n (%)	20 (38,5 %)	27 (51,9 %)	18 (75,0 %)	21 (91,3 %)
Troubles oculaires	16 (30,8 %)	13 (25,0 %)	14 (58,3 %)	18 (78,3 %)
Cataracte	0	0	0	3 (13,0 %)
Anomalie de l'épithélium cornéen	1 (1,9 %)	0	2 (8,3 %)	3 (13,0 %)
Amincissement de la cornée	0	0	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)
Inflammation oculaire	0	1 (1,9 %)	2 (8,3 %)	3 (13,0 %)
Douleur oculaire	4 (7,7 %)	5 (9,6 %)	2 (8,3 %)	7 (30,4 %)
Sensation de corps étranger dans les yeux	1 (1,9 %)	0	0	2 (8,7 %)
Larmoiement accru	1 (1,9 %)	0	1 (4,2 %)	4 (17,4 %)
Gêne oculaire	1 (1,9 %)	0	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)
Hyperémie oculaire	1 (1,9 %)	1 (1,9 %)	1 (4,2 %)	4 (17,4 %)
Photophobie	1 (1,9 %)	0	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)
Acuité visuelle réduite	2 (3,8 %)	3 (5,8 %)	5 (20,8 %)	5 (21,7 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7 (13,5 %)	2 (3,8 %)	6 (25,0 %)	4 (17,4 %)
Sensation de corps étranger	0	0	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)
Examens	1 (1,9 %)	2 (3,8 %)	2 (8,3 %)	3 (13,0 %)
Pression intraoculaire accrue	0	1 (1,9 %)	2 (8,3 %)	3 (13,0 %)

¹ La formulation médicamenteuse utilisée dans NGF0212 ne contenait pas l'excipient L-méthionine.

² La formulation médicamenteuse utilisée dans NGF0214 était la formulation commerciale, laquelle contient de la L-méthionine.

Lors des essais cliniques de la phase 2 mentionnés ci-dessus, 10,6 % des patients traités par OXERVATE et 17,1 % de ceux traités par un véhicule ont éprouvé une forme d'évolution de la maladie (y compris des termes préférés connexes comme des troubles épithéliaux/ de l'épithélium de la cornée, un abcès cornéen, une kératite ulcérate, une érosion cornéenne et une kératite neurotrophique) lors du traitement contrôlé. Lors des essais cliniques de la phase 2 mentionnés ci-dessus, 7,7 % des patients traités par OXERVATE ont éprouvé une forme d'évolution de la maladie (y compris des termes préférés connexes comme des troubles épithéliaux/ de l'épithélium de la cornée, un abcès cornéen, une kératite ulcérate, une érosion cornéenne et une kératite neurotrophique) lors du traitement non contrôlé. Lors de la période de suivi, 15,7 % des patients traités pas OXERVATE et 5 % de ceux traités par un véhicule ont subi une évolution ou une récurrence de la maladie selon les termes préférés indiqués ci-dessus.

8.3 Effets indésirables moins communs identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus à une fréquence inférieure à 5 % chez les patients traités par OXERVATE (avec ou sans méthionine) lors de la période de traitement contrôlée des essais de la phase 2 :

- Troubles sanguins et du système lymphatique : Neutropénie
- Troubles cardiaques : Arythmie
- Troubles oculaires : Inflammation de la chambre antérieure, blépharite, dépôts cornéens, néovascularisation cornéenne, écoulement oculaire, prurit oculaire, douleurs des paupières, hypoéma, kératite, fibrose maculaire, opacification de la capsule postérieure
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Évolution de la maladie
- Infections et infestations : Abscesses cornéens
- Examens : Pressions sanguines accrues
- Troubles des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs : Gonflement des articulations
- Troubles du système nerveux : maux de tête, paresthésie

8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Étant donné que les effets indésirables sont volontairement rapportés au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. La douleur oculaire fut le principal effet indésirable observé pendant la période de mise en marché.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

9.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des essais en laboratoire n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le facteur de croissance du tissu nerveux est une protéine endogène qui joue un rôle dans la

différenciation et la conservation des neurones, lequel agit par des récepteurs du facteur de croissance du tissu nerveux à faible affinité (c.-à-d., p75NTR) et à haute affinité (c.-à-d., TrkA) spécifiques. Les récepteurs du facteur de croissance du tissu nerveux sont exprimés dans le segment antérieur de l'œil (cornée, conjonctive, iris, corps ciliaire et cristallin), par la glande lacrymale et par les tissus intraoculaires du segment postérieur. Le traitement par cénégermine (une forme recombinante du facteur de croissance du tissu nerveux humain), administré sous forme de gouttes ophtalmiques, vise à rétablir l'innervation de la zone cornéenne atteinte chez les patients atteints de kératite neurotrophique et pour permettre le rétablissement de l'intégrité cornéenne.

10.2 Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique n'a été menée sur des êtres humains avec la cénégermine (avec ou sans méthionine).

10.3 Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée sur des êtres humains avec la formulation commerciale de l'OXERVATE (cénégermine avec méthionine). Le profil pharmacocinétique de la cénégermine (avec méthionine) a été évalué chez des volontaires sains à des concentrations oculaires jusqu'à 180 mcg/ml. Chez les patients où la cénégermine systémique était détectable, les concentrations étaient semblables aux valeurs de départ.

Absorption : La cénégermine est absorbée principalement dans la conjonctive et le tissu péri-orbital et, dans une moindre mesure, dans la cornée à la suite d'une administration oculaire.

Distribution : Après l'administration d'une goutte ophtalmique, la cénégermine est distribuée principalement dans la partie antérieure de l'œil, même si une étude avec de la cénégermine radiomarquée chez des rats à des doses beaucoup plus importantes que celles administrées par gouttes ophtalmiques chez l'homme pour traiter la kératite neurotrophique a montré que le médicament atteint également la rétine et d'autres parties postérieures de l'œil. En outre, il a été démontré que la cénégermine s'écoule dans les conduits naso-lacrimaux et naso-pharyngiens chez les rats et devrait atteindre la cavité orale et le tractus gastro-intestinal à de faibles concentrations chez l'être humain.

Métabolisme : La cénégermine est une protéine et devrait se dégrader en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination : La cénégermine administrée par voie oculaire est éliminée principalement par la sécrétion de larmes et le reste est biotransformé par les protéases dans les tissus locaux.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée sur des êtres humains avec la formulation commerciale de l'OXERVATE (cénégermine avec méthionine). La taille des échantillons était inadéquate pour évaluer une différence dans la pharmacocinétique de la cénégermine (sans méthionine) entre des patients adultes jeunes et âgés.

Insuffisance hépatique : Il n'existe pas de données cliniques sur les effets possibles d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la cénégermine (avec ou sans méthionine).

Insuffisance rénale : Il n'existe pas de données cliniques sur les effets possibles d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la cénégermine (avec ou sans méthionine).

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

11.1 Stockage à la pharmacie

La boîte hebdomadaire contenant sept flacons multidoses de 1 ml d'OXERVATE doit être entreposé dans un congélateur (-20 ± 5 °C) jusqu'au moment de l'administration. La boîte de la *Trousse du système d'administration* sans les flacons d'OXERVATE peut être entreposé à la température ambiante.

11.2 Stockage par le patient

- Le patient recevra une boîte hebdomadaire qui contient sept flacons d'OXERVATE dans l'emballage isolé de la *Trousse du système d'administration*. Dès que le patient est à domicile (et pas plus de cinq heures après que le patient a reçu son OXERVATE à la pharmacie), la boîte contenant les sept flacons multidoses de 1 ml d'OXERVATE doit être entreposé dans le réfrigérateur (2 à 8 °C) jusqu'à quatorze jours. La boîte de la *Trousse du système d'administration* sans les flacons d'OXERVATE peut être entreposé à la température ambiante.
- Le patient peut décongeler uniquement le nombre de flacons requis pour utilisation au cours d'une seule journée à une température ambiante pouvant atteindre 25 °C. Chaque flacon prend environ 30 minutes à décongeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Un flacon individuel d'OXERVATE (cénégermine) doit être retiré du réfrigérateur pour utilisation au cours d'une seule journée. Une fois que l'adaptateur pour flacon est connecté au flacon, il est considéré comme « ouvert » et doit être entreposé au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou sous 25 °C et doit être utilisé dans les 12 heures. Pour réduire le risque d'introduction d'une contamination microbienne, il est important pour les patients de suivre soigneusement les instructions pour le nettoyage des mains et du matériel pendant la manipulation, l'assemblage et le stockage du flacon, de l'adaptateur pour flacon et des pipettes. Après 12 heures, le contenu du flacon doit être éliminé, même s'il reste un peu de produit résiduel dans le flacon.
- Ne pas recongeler le flacon. Ne pas agiter le flacon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuses

Nom propre :	cénégermine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	<p>La formule moléculaire a été établie comme étant $C_{583}H_{908}N_{166}O_{173}S_8$.</p> <p>Le monomère cénégermine est constitué de 118 acides aminés avec une masse calculée de 13 266 daltons.</p>
Formule développée :	<p>La cénégermine est une forme humaine recombinante du facteur de croissance du tissu nerveux (rhNGF) produit par la bactérie <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) dans laquelle a été insérée la séquence d'ADN du proNGF humain. La protéine possède une séquence d'acides aminés qui est identique à celle du NGF humain, à l'exception de deux acides aminés au site de clivage de la furine, nécessaires pour l'expression de rhNGF homogène pendant le procédé.</p> <p>La proséquence est en outre clivée pendant le procédé de production. Ainsi, les modifications n'ont pas d'influence sur l'ingrédient actif final, lequel est identique à la protéine humaine naturellement sécrétée.</p>
Propriétés physicochimiques :	La substance pharmaceutique cénégermine est une solution transparente et incolore avec un pH de 7,0 à 7,4.

Caractéristiques du produit

Une solution ophtalmique de cénégermine est une solution transparente, incolore, stérile et sans agent de conservation avec un pH de 7,0 à 7,4 et une osmolalité de 280 à 320 mOsm/kg.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception d'essais et données démographiques

Tableau 3 : Sommaire des données démographiques des patients pour des essais cliniques dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen)

Étude	Conception de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage) ans	Sexe (%)
NGF0212	multicentrique, randomisée, en double insu, contre véhicule	OXERVATE* : 0,001 % (10 mcg/ml), 0,002 % (20 mcg/ml); Véhicule Topique, oculaire; étude de 8 semaines avec une période de suivi de 48 ou 56 semaines	174 patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à grave (OXERVATE** : 118; Véhicule : 56)	61 (18-95) ans	M (40 %) F (60 %)
NGF0214	multicentrique, randomisée, en double insu, contre véhicule	OXERVATE : 0,002 % (20 mcg/ml); Véhicule Topique, oculaire; étude de 8 semaines avec une période de suivi de 24 ou 32 semaines	48 patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à grave (OXERVATE** : 24; Véhicule : 24)	65 (33-94) ans	M (40 %) F (60 %)

* sans l'ingrédient non médicinal L-méthionine

** Étude NGF0212 - phase I : OXERVATE n = 14, Véhicule n = 4; Phase II : OXERVATE n = 104, Véhicule n = 52

NK = kératite neurotrophique

L'efficacité et l'innocuité d'OXERVATE ont été évaluées lors de deux études cliniques multicentriques, randomisées, en double insu contre véhicule (NGF0212 et NGF0214) chez des patients adultes atteints d'une kératite neurotrophique modérée (défaut épithélial persistant, PED) ou grave (ulcère cornéen) réfractaire aux traitements non chirurgicaux. Dans les deux études, les patients ont reçu OXERVATE ou un véhicule six fois par jour dans l'œil/les yeux atteint(s) pendant huit semaines, et ont été soumis à une période de suivi. Dans l'étude NGF0212, seuls les patients atteints de la maladie monolatérale pouvaient s'inscrire, alors que l'étude NGF0214 a également permis aux patients atteints de la maladie bilatérale de participer.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité a été le pourcentage de patients présentant une résolution complète de coloration cornéenne, définie comme l'absence de coloration cornéenne par fluorescéine dans la zone du PED ou de l'ulcère cornéen et aucune coloration persistante ailleurs dans la cornée (c.-à-d., taille de lésion de 0 mm et aucune coloration résiduelle), comme déterminée par un centre de lecture central, lors des visites des semaines 4 et 8.

Le second critère d'évaluation important de l'efficacité a été le pourcentage de patients qui ont obtenu une guérison de la cornée, définie comme le plus grand diamètre de moins de 0,5 mm de la coloration cornéenne par fluorescéine dans la zone du PED ou de l'ulcère cornéen (c.-à-d., taille de lésion de moins de 0,5 mm), comme déterminée par un centre de lecture central, lors des visites des semaines 4 et 8.

En outre, le pourcentage de patients avec un éclaircissement complet de la cornée (grade 0 sur l'échelle Oxford modifiée), le changement dans la moyenne des moindres carrés dans le score d'acuité visuelle de loin corrigée au mieux (lettres de l'étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique) par rapport aux valeurs initiales, et l'amélioration de la sensibilité cornéenne comme mesurée en millimètres par l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (différence comparée à la valeur initiale > 0) a également été mesurée après huit semaines de traitement dans les deux études. La réduction générale de la taille de la lésion cornéenne a également été évaluée par le centre de lecture central dans les deux études.

14.2 Résultats de l'étude

Le tableau 4 ci-dessous résume les résultats du traitement par cénégérmine par rapport à celui par véhicule après huit semaines de traitement contrôlé dans les deux études cliniques.

Tableau 4 : Critères d'efficacité relatifs à la guérison de la cornée après huit semaines de traitement contrôlé dans deux essais randomisés : Population ITT

	NGF0212		NGF0214	
	OXERVATE* (N = 52)	Véhicule (N = 52)	OXERVATE (N = 24)	Véhicule (N = 24)
Complètement sans tache (PED ou ulcère cornéen à 0 mm de coloration; aucune autre tache persistante) [NRI] :				
n (%)	34/52 (65,4 %)	17/52 (32,7 %)	14/24 (58,3 %)	3/24 (12,5 %)
Différence en % (IC de 95 %) **	+32,7 % (14,5, 50,9)		+45,8 % (22,1, 69,6)	
Valeur P ***	< 0,001		< 0,001	
Complètement guéri (PED ou ulcère cornéen < 0,5 mm de coloration) [NRI] :				
n (%)	35/52 (67,3 %)	22/52 (42,3 %)	15/24 (65,2 %)	6/24 (25,0 %)
Différence en % (IC de 95 %) **	+25,0 % (6,5, 43,5)		+37,5 % (11,5, 63,5)	
Valeur P ***	0,010		0,009	
Variation de la valeur de base de PED ou taille de l'ulcère cornéen [cas observé] :				
Variation moyenne (%) de la valeur de base	-85,4 %	-32,6 %	-88,6 %	-15,7 %
Différence de la moyenne des moindres carrés	-52,8 %		-72,9 %	

* Sans l'ingrédient non médicamenteux L-méthionine

** Test de proportions à deux échantillons

**2x2 Chi carré

NRI : imputation d'absence de réponse. Analyse du pire scénario; les patients avec des données manquantes pour une raison quelconque ont été considérés comme un échec.

I.C. : intervalle de confiance

n : nombre de patients atteignant le critère, N = nombre total de patients dans le groupe.

Dans les deux essais, le pourcentage de patients qui ont réalisé un éclaircissement complet de la cornée (défini comme un score Oxford modifié de zéro) à la semaine 8 était numériquement supérieur dans le groupe de traitement par OXERVATE que dans le groupe témoin de traitement par véhicule. Des améliorations numériques dans la BCDVA et la sensibilité cornéenne ont également été observées chez les patients traités par OXERVATE comparativement au traitement par véhicule à la semaine 8.

Dans les deux essais, les patients traités par véhicule qui n'étaient pas complètement guéris à la semaine 8 ont été de nouveau randomisés pour recevoir OXERVATE. Les résultats de l'efficacité après huit semaines de traitement par OXERVATE chez ces patients ont été semblables à ceux observés chez les patients traités par OXERVATE lors de la période de traitement contrôlé.

Chez les patients qui étaient guéris après huit semaines de traitement par OXERVATE, des récurrences se sont produites chez environ 20 % des patients de l'étude NGF0212 et 14 % des patients de l'étude NGF0214.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

15.1 Pharmacologie de sécurité

Une étude de pharmacologie de sécurité Irwin modifiée a été réalisée sur des rats Wistar à qui on a administré topiquement jusqu'à 0,25 mg/kg/j de rhNGF (gouttes ophtalmiques) pendant quatre semaines. Aucun effet indésirable lié au rhNGF n'a été observé sur le système nerveux central.

15.2 Toxicologie générale

La toxicité oculaire de rhNGF a été évaluée lors d'études à doses répétées menées sur des rats Wistar sains (étude de 26 semaines; 5 µl/œil trois fois par jour) et des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (étude de deux mois; 30 µl/œil trois fois par jour) dosés par administration topique oculaire (gouttes ophtalmiques). Lors de ces études, les DSENO oculaires étaient les doses les plus élevées de rhNGF testées, 18 mcg/œil/j chez les rats et 108 mcg/œil/j chez les lapins. Ces DSENO correspondaient à une marge de sécurité oculaire de 3,8 et 23 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain (DOMRH) chez les rats et les lapins, respectivement, comme calculée par comparaison directe de la dose animale à la dose humaine.

La toxicité systémique a été évaluée lors d'études à doses répétées menées sur des rats et des lapins, en utilisant les voies d'administration oculaire topique (gouttes ophtalmiques) et sous-cutanée. Les études oculaires consistaient en une étude de 26 semaines menée sur des rats Wistar à des doses de 120, 160 et 240 mcg/kg/j et en une étude de deux mois menée sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande à des doses de 19 et 37 mcg/kg/j. Les études sous-cutanées consistaient en une étude de 26 semaines menée sur des rats Wistar à des doses de 333 et 667 mcg/kg/j et en une étude de trois mois menée sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande à des doses de 56 et 111 mcg/kg/j. Les principaux résultats consistaient en des effets indésirables sur les ovaires (c.-à-d., poids accru des ovaires, prolifération cellulaire, kystes hémorragiques et corps jaunes), lesquels ont été observés chez des rates et des lapines à la suite d'une administration oculaire topique, ainsi que chez des lapines à la suite d'une administration sous-cutanée. Ces effets n'ont pas été observés chez les rates lors d'une étude par administration sous-cutanée. Ces résultats sur les ovaires ne permettent pas d'écarter un effet lié au médicament. Des réactions immunitaires (y compris un gonflement et un érythème de la tête, des oreilles, de la queue ou des jambes) ont également été observées chez des animaux lors de multiples études. Toutefois, ces réactions immunitaires étaient probablement causées par la nature du rhNGF comme une protéine hétérologue chez les animaux et, ainsi, il est peu probable que l'effet soit pertinent aux êtres humains. Aucun autre effet indésirable lié au rhNGF n'a été observé lors de ces études. Ainsi, le DSENO pour la toxicité systémique du rhNGF chez les mâles était la dose la plus élevée testée dans chaque étude, alors que les DSENO des femelles étaient fondés sur des effets indésirables sur les ovaires observés le cas échéant. Plus particulièrement, lors de l'étude sur les yeux des rats, les DSENO chez les mâles et les femelles ont été de 240 et de 160 mcg/kg/j, respectivement, correspondant à une marge de sécurité de 249 fois et de 166 fois la DOMRH. Lors de l'étude sur les yeux des lapins, le DSENO chez les mâles et les femelles était de 37 mcg/kg, correspondant à une marge de sécurité de 77 fois la DOMRH. Lors de l'étude sur l'administration sous-cutanée à des rats, le DSENO chez les mâles et les femelles était de 667 mcg/kg, la dose la plus élevée testée, correspondant à une marge de sécurité de 693 fois la DOMRH. Lors de l'étude sur l'administration sous-cutanée à des lapins, les DSENO chez les mâles et les femelles étaient de 111 et de 56 mcg/kg, respectivement, correspondant à des marges de sécurité de 231 fois et de

116 fois la DOMRH. Des marges de sécurité systémiques ont été calculées en se basant sur des doses exprimées sur la surface corporelle.

15.3 Cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène de la cénégermine.

15.4 Génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique de la cénégermine.

15.5 Toxicologie de la reproduction et du développement

Une étude combinée sur le développement du fœtus et la fertilité a été menée sur des rats Wistar à des doses de 133 et de 267 mcg/kg/j administrées par injection sous-cutanée une fois par jour à des mâles pendant 42 à 43 jours (commençant deux semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et après l'accouplement jusqu'à la journée avant l'autopsie prévue) et à des femelles pendant 33 à 46 jours (commençant deux semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et pendant la gestation et jusqu'au jour de la gestation [JG] 17). Aucun effet indésirable lié au rhNGF n'a été observé sur la fertilité. Toutefois, une augmentation a été observée dans l'incidence des malformations fœtales (c.-à-d., hydrocéphalie et anomalies de l'uretère [convolutive ou dilatée]) dans le groupe à dose élevée et une augmentation dans le taux de pertes après implantation dans les deux groupes rhNGF. Ainsi, un DSENO de la toxicité pour le développement du rhNGF chez des rats n'a pu être établi dans cette étude.

Une étude sur le développement fœtal a été menée chez des lapines blanches de Nouvelle-Zélande enceintes à des doses de 42 et de 83 mcg/kg/j administrées par injection sous-cutanée une fois par jour des JG 7 à 20. Une augmentation de l'incidence de malformations cardiaques fœtales (c.-à-d., communication interventriculaire et interauriculaire, cœur hypertrophié et dilatation de l'arc aortique) a été observée dans le groupe à dose élevée et une augmentation dans le taux de pertes après implantation a été observée dans les groupes rhNGF. Ainsi, comme avec les rats, un DSENO de la toxicité pour le développement du rhNGF chez les lapins n'a pu être établi.

Une étude sur la toxicité pour le développement prénatale et postnatale a été également menée chez des rates Wistar enceintes à des doses de 133 et 267 mcg/kg/j administrées par injection sous-cutanée du JG 6 aux jours postnatals 21 à 23. Aucun effet indésirable lié au rhNGF n'a été observé sur le développement lors de cette étude. Le DSENO a donc été établi comme étant 267 mcg/kg/j, la dose la plus élevée testée.

Comme on s'attend à ce que l'exposition systémique humaine au rhNGF après une administration oculaire à la DOMRH soit faible, l'applicabilité des résultats sur le développement animal, lesquels ont été observés à la suite d'une administration sous-cutanée, aux risques pour la reproduction et le développement associés à l'utilisation de l'OXERVATE chez les êtres humains n'est pas claire.

En accord avec les études générales sur la toxicologie, des réactions immunitaires ont été observées chez les animaux parents administrés avec du rhNGF dans les études de toxicité pour la reproduction et le développement.

LIRE CE QUI SUIT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **OXERVATE™ (ox'-er-vayt)**
(solution ophtalmique de cénégermine, 0,002 % [20 mcg/ml])

Veuillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre **OXERVATE** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. La présente notice est un sommaire et ne vous mentionne pas tout au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de votre problème de santé et de son traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur **OXERVATE**.

À quoi sert OXERVATE?

OXERVATE est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une « kératite neurotrophique » modérée à grave. Cette maladie touche la cornée (la couche transparente sur la partie avant de l'œil) et cause des anomalies. Ces anomalies ne guériront pas par elles-mêmes. Elles pourraient empirer et se transformer en ulcères cornéens. OXERVATE aide la cornée à guérir.

Comment est-ce qu'OXERVATE agit?

OXERVATE contient une protéine qui aide votre œil ou vos yeux à guérir et à réparer les lésions à la surface de l'œil ou des yeux.

Quels sont les ingrédients présents dans OXERVATE?

Ingrédient médicamenteux : cénégermine.

Ingrédients non médicamenteux : hydrogénophosphate de sodium anhydre, acide chlorhydrique, mannitol, azote, polyéthylène glycol 6000, L-méthionine, phosphate monosodique dihydraté, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyde de sodium, tréhalose dihydrate et eau pour les injections.

OXERVATE est offert sous la forme posologique suivante :

Solution ophtalmique (gouttes ophtalmiques), 0,002 % (20 mcg/ml)

N'utilisez pas OXERVATE si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.
- vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans.
- vous utilisez des gouttes ophtalmiques qui contiennent des corticostéroïdes (p. ex., pour traiter une inflammation oculaire) ou des agents de conservation (p. ex., chlorure de benzalkonium, polyquaternium-1, bromure de benzodécinium, cétrimide). Des gouttes ophtalmiques contenant ces substances peuvent ralentir ou nuire à la guérison de votre œil et doivent donc être évitées pendant le traitement avec ce médicament.
- vous souffrez d'une infection oculaire. Il faut traiter l'infection en premier lieu. Si vous souffrez d'une infection oculaire pendant que vous utilisez OXERVATE, vous devez cesser votre traitement et rencontrer immédiatement votre médecin.

Pour éviter des effets secondaires et vous assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre OXERVATE. Interrogez-le sur tout trouble ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- avez besoin d'une chirurgie à votre œil ou à vos yeux. Vous ne devez pas utiliser ce

médicament si vous avez besoin d'une chirurgie ou si vous éprouvez d'autres problèmes avec vos yeux.

- subissez une grave réaction oculaire. Un traitement par OXERVATE peut causer un inconfort de léger à modéré comme une douleur oculaire.
- portez des verres de contact. Les verres de contact peuvent nuire à la bonne utilisation de ce médicament. Retirez-les avant d'utiliser ce médicament. **Attendez 15 minutes après** avoir utilisé ce médicament et remettez-les ensuite.

Autres avertissements que vous devez connaître :

Dites à votre médecin :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Nous ne savons pas si OXERVATE nuira à votre enfant à naître.
- si vous allaitez. Nous ne savons pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

Indiquez à votre professionnel de la santé toute médication que vous prenez, y compris des médicaments, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des médecines douces.

Vous devez attendre **au moins 15 minutes avant ou après** avoir utilisé OXERVATE si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques. Ceci aidera à éviter qu'une goutte ophtalmique ne dilue l'autre goutte ophtalmique. Si vous voulez utiliser une pommade ou un gel ophtalmique ou des gouttes ophtalmiques avec une consistance épaisse, vous devez utiliser OXERVATE **en premier**, et ensuite attendre **au moins 15 minutes** avant d'utiliser l'autre médicament.

Comment prendre OXERVATE :

Vous recevrez un contenant isolé qui contient une boîte hebdomadaire d'OXERVATE. Une boîte séparée sera fournie pour le système d'administration. Celle-ci comprendra du matériel médical pour appliquer le médicament sur votre œil.

La boîte hebdomadaire contient sept flacons d'OXERVATE, soit un flacon pour chaque jour de la semaine.

Chaque flacon contient suffisamment du médicament pour administrer six doses. La boîte séparée du système d'administration contient 7 adaptateurs pour flacon, 42 pipettes, 42 lingettes désinfectantes et une carte pour enregistrer la dose. La boîte comprend un adaptateur (1), des pipettes (3) et des lingettes (3) supplémentaires.

Retirez la boîte hebdomadaire d'OXERVATE du contenant isolé. Placez OXERVATE dans un réfrigérateur dès que vous le pouvez et au plus tard cinq heures après avoir reçu le médicament de votre pharmacien. Ce médicament est entreposé dans un congélateur à la pharmacie. Vous pouvez attendre jusqu'à 30 minutes pour que le premier flacon dégèle avant de commencer à l'utiliser.

Suivez les étapes 1 à 19 tous les jours que vous utilisez OXERVATE :

Sortez un flacon de médicament du réfrigérateur le matin. Prenez-le à la même heure chaque matin et préparez-le de la manière suivante :

Étape 1. Lavez-vous les mains.

Étape 2. Si vous portez des verres de contact, retirez-les avant d'utiliser les gouttes.

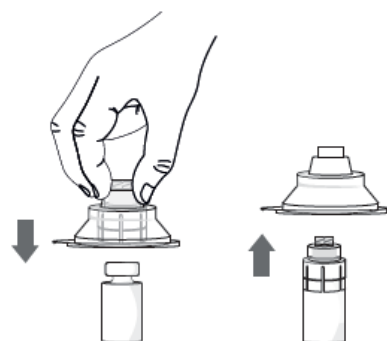
Étape 3. Retirez la capsule amovible du flacon.



Étape 4. Retirez l'arrière de l'emballage-coque de l'adaptateur pour flacon.



Étape 5. Sans retirer l'adaptateur pour flacon de son emballage-coque, fixez-le au flacon en l'enfonçant fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche en place au-dessus du col du flacon. La pointe de l'adaptateur pour flacon doit percer le bouchon en caoutchouc du flacon. Une fois l'adaptateur pour flacon correctement fixé, il ne doit pas être retiré du flacon.

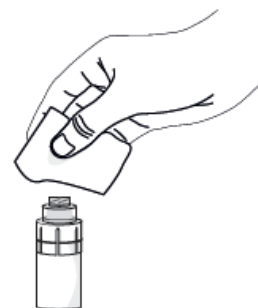


Étape 6. Retirez et jetez l'emballage de l'adaptateur pour flacon.

Le flacon multidose d'OXERVATE est maintenant prêt à être utilisé (une goutte dans l'œil atteint toutes les deux heures, six fois par jour). Le flacon doit être entreposé dans le réfrigérateur entre les doses. Si nécessaire, le flacon peut être entreposé à la température ambiante sous 25 °C. Ne retirez pas l'adaptateur du flacon entre les doses.

Pour prélever et administrer chaque dose de ce médicament, suivez les étapes suivantes :

Étape 7. Prenez une seule lingette désinfectante et nettoyez doucement la surface de la soupape sur la partie connecteur de l'adaptateur pour flacon. Après le nettoyage, attendez environ une minute pour permettre à la soupape de sécher.

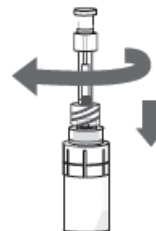


Étape 8. Prenez une pipette (compte-gouttes), en la retirant de son emballage protecteur.



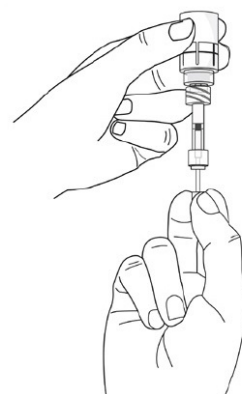
Étape 9. Vissez la pipette (dans le sens des aiguilles d'une montre) dans la partie connecteur de l'adaptateur pour flacon.

Étape 10. Assurez-vous que le piston de la pipette est poussé jusqu'au fond de la pipette.

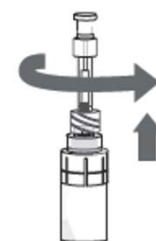


Étape 11. Tournez le flacon à l'envers (avec la pipette encore connectée) et tirez doucement le piston jusqu'à ce qu'il s'arrête, pour aspirer la solution dans la pipette. Assurez-vous que le piston a atteint la butée.

Étape 12. Vérifiez que la pipette contient la solution ophtalmique. Des bulles d'air peuvent causer un blocage et empêcher la pipette de se remplir correctement (plus particulièrement à la première aspiration). Si la pipette est vide, gardez le flacon avec pipette connectée en position renversée, poussez le piston jusqu'en haut et tirez-le de nouveau vers le bas.

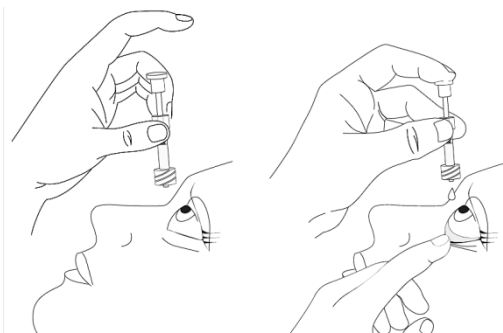


Étape 13. Une fois la pipette est correctement remplie, dévissez-la de la partie connecteur de l'adaptateur pour flacon.



Étape 14.

- En tenant la pipette, dirigée vers le bas, entre votre pouce et votre majeur, penchez votre tête vers l'arrière et positionnez la pipette au-dessus de l'œil atteint.
- Tirez votre paupière inférieure vers le bas, en pliant entre l'intérieur de la paupière et le globe oculaire.
- Poussez doucement le piston vers le bas jusqu'à une seule goutte tombe dans le tissu plié. Assurez-vous de ne pas toucher votre œil avec le bout de la pipette. Avec votre tête



encore penchée vers l'arrière, clignez l'œil quelques fois de sorte que le médicament couvre la surface de votre œil.

Étape 15. Jetez immédiatement la pipette utilisée après son utilisation, même s'il reste encore un peu de liquide dans celle-ci.

Si la goutte a manqué votre œil, essayez de nouveau en utilisant une nouvelle pipette et une nouvelle lingette.

Étape 16. Après chaque utilisation au cours de la journée, replacez le flacon dans le réfrigérateur (ou gardez-le à une température inférieure à 25 °C) pour le reste de la journée, avec l'adaptateur pour flacon encore connecté.



Étape 17. Répétez les étapes 7 à 16 toutes les deux heures, six fois par jour, en utilisant une nouvelle lingette désinfectante et une nouvelle pipette chaque fois. Assurez-vous de toujours vous laver les mains avant de manipuler le flacon ou les pipettes.

Si vous utilisez des gouttes dans les deux yeux, répétez les instructions ci-dessus pour l'autre œil en utilisant une nouvelle pipette (dans ce cas, vous devrez utiliser deux flacons par jour).

Étape 18. Jetez le flacon usagé à la fin de chaque journée (même s'il reste encore un peu de liquide dans celui-ci) et, dans tous les cas, pas plus de douze heures à partir du moment où vous avez fixé l'adaptateur pour flacon sur ce dernier.



Étape 19. Chaque fois que vous utilisez une goutte ophtalmique de ce médicament, veuillez le noter sur la carte hebdomadaire d'enregistrement des doses qui vous a été fournie avec le système d'administration. Ceci vous permettra de vous assurer que les six doses ont été prises à la fin de chaque journée de traitement. Vous devrez également écrire la date de la première utilisation de l'approvisionnement de la semaine et l'heure d'ouverture du flacon (c.-à-d. quand vous fixez l'adaptateur pour flacon au flacon) sur cette carte au cours de la semaine.

		⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
		⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
		⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
		⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
		⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿
		⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿

Pour vous assurer un dosage précis toutes les deux heures, vous pouvez régler une alarme à titre de rappel pour la dose.

Dose habituelle :

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil atteint six fois par jour à des intervalles de deux heures, en commençant le matin (c.-à-d., six gouttes par jour en douze heures). Vous devez poursuivre votre traitement pendant huit semaines.

Utilisez toujours le médicament exactement de la manière indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. Si vous n'êtes pas certain(e), vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Votre vision peut être temporairement brouillée immédiatement après avoir utilisé ce médicament. Si cela se produit, **attendez jusqu'à ce que votre vision s'éclaircisse avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.**

Ne prenez pas d'autres médicaments pour les yeux sans en parler à votre médecin.

Surdose :

Si vous avez utilisé plus de médicament que vous ne deviez, rincez l'œil atteint avec de l'eau tiède. Ne mettez pas d'autres gouttes jusqu'au moment de votre prochaine dose prévue. Continuez avec votre prochaine dose comme prévu.

Si vous pensez avoir pris trop d'OXERVATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'utiliser OXERVATE, continuez avec votre prochaine dose prévue. N'utilisez pas une double dose pour compenser la dose oubliée. Vous pouvez vous administrer la dose oubliée deux heures après votre dernière dose prévue de la journée, à condition que ce soit toujours dans la période de douze heures de la première ouverture du flacon quotidien. N'utilisez pas plus de six gouttes par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

Si vous prévoyez d'arrêter d'utiliser OXERVATE, veuillez en parler à votre médecin avant.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce médicament, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation d'OXERVATE?

Ce qui suit ne représente pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OXERVATE. Si vous ressentez des effets secondaires non indiqués ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'effet secondaire le plus courant d'OXERVATE est une douleur oculaire. D'autres effets secondaires courants peuvent comprendre une douleur dans la paupière, le sentiment d'avoir quelque chose dans l'œil, une augmentation du larmoiement (ceci peut comprendre des symptômes comme un écoulement dans l'œil), une infection de la cornée avec formation de pus et un gonflement, et une inflammation de l'œil.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire troublant qui n'est pas indiqué ici ou qui se complique suffisamment pour perturber vos activités quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> pour des renseignements sur la manière de les déclarer en ligne, par courrier ou par courriel; ou
- Appelez sans frais le 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Stockage :

Entreposez la boîte hebdomadaire contenant sept flacons d'OXERVATE dans le réfrigérateur à 2 à 8 °C.

Après avoir fixé l'adaptateur pour flacon sur le flacon, OXERVATE peut être entreposé dans le réfrigérateur ou à une température inférieure à 25 °C. Jetez le flacon usagé à la fin de la journée (même s'il reste encore un peu de liquide dans celui-ci) et, dans tous les cas, pas plus de douze heures à partir du moment où vous avez fixé l'adaptateur pour flacon sur celui-ci.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption, laquelle est indiquée sur la boîte extérieure d'OXERVATE ainsi que sur l'étiquette.

Les pipettes comprises dans le système d'administration sont à usage unique seulement. Chaque pipette doit être jetée immédiatement après utilisation, même s'il reste encore un peu de liquide dans celle-ci.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur OXERVATE :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit qui a été préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend ces renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou en appelant le 1 800 <numéro de téléphone>.

Ce feuillet a été préparé par Dompé farmaceutici S.p.A.

OXERVATE est importé/distribué par C.R.I., Dundas, Ontario L9H 7P3

Dernière révision 08-FÉV-2019