

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

OXERVATE 20 microgramas/ml colírio, solução

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 20 microgramas de cenegermina\*.

\* Forma recombinante de fator de crescimento nervoso humano produzido em *Escherichia Coli*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução (colírio).

Solução límpida e incolor, pH 7,0-7,4 e osmolaridade 280-320 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de queratite neurotrófica moderada (defeito epitelial persistente) ou grave (úlceras da córnea) em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um oftalmologista ou por um profissional de saúde qualificado em oftalmologia.

#### Posologia

##### *Adultos*

A dose recomendada é uma gota de OXERVATE no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s), 6 vezes por dia com intervalos de 2 horas, a começar de manhã e num período de 12 horas. O tratamento deve ser continuado durante oito semanas.

Os doentes com uma infeção ocular devem ser tratados antes do início da terapêutica com OXERVATE (ver secção 4.4).

Se falhar uma dose, o tratamento deve ser continuado normalmente, na próxima administração marcada. A dose em falta pode ser administrada mais tarde, no prazo das 12 horas de validade do frasco para injetáveis de uso diário. Os doentes devem ser aconselhados a não instilar mais do que uma gota no olho(s) afetado(s) durante qualquer administração.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

##### *Compromisso hepático e renal:*

O medicamento não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático. Contudo, não é necessário qualquer ajuste posológico nestas populações.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Apenas para uso oftálmico.

#### *Precauções a ter em conta antes de administrar o medicamento:*

Os doentes devem ser instruídos a lavar as mãos antes da utilização.

OXERVATE apenas deve ser administrado usando o sistema de administração associado (adaptador de frasco para injetáveis e pipetas), de acordo com as instruções descritas na secção 6.6.

Deve ser utilizada uma pipeta individual por aplicação.

Se estiver a ser utilizado mais do que um medicamento oftálmico tópico, o colírio deve ser administrado, pelo menos, com 15 minutos de intervalo para evitar a diluição do outro medicamento. Em caso de utilização de pomada, gel ou outros colírios viscosos, estes devem ser administrados 15 minutos depois do tratamento com OXERVATE (ver também secção 4.5).

Em caso de uso concomitante de lentes de contacto, ver secção 4.4.

Para instruções sobre a preparação e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Risco de derretimento da córnea e perfuração iminente

É importante que o risco de derretimento da córnea ou perfuração iminente, e a necessidade de proceder a uma cirurgia de emergência ou a qualquer outro procedimento sejam avaliados antes do início da terapêutica com OXERVATE, uma vez que cenegermina não deve ser utilizada em doentes que necessitem de cirurgia imediata.

#### Reações oculares

OXERVATE pode causar desconforto ocular ligeiro ou moderado ao doente, como por exemplo, dor nos olhos. O doente deve ser aconselhado a contactar o médico, em caso de preocupação ou de uma reação ocular mais grave.

#### Uso de corticosteroides ou colírio contendo conservantes

O uso de agentes tópicos oftálmicos, conhecidos por inibir a cicatrização epitelial, incluindo corticosteroides ou colírios contendo conservantes como cloreto de benzalcónio, poliquatérnio-1, bromido de benzododecínio, cetrimida e outros derivados de amónio quaternário devem ser evitados durante o tratamento da queratite neurotrófica, visto que podem interferir na cicatrização da córnea (ver secção 4.5).

### Infeções oculares

Uma infeção ocular deve ser tratada antes do uso de OXERVATE. Caso ocorra uma infeção ocular, OXERVATE deve ser suspenso até à resolução da infeção (ver secção 4.2).

### Cancro ocular

A cenegermina pode teoricamente afetar o cancro ocular, visto que é um fator de crescimento. OXERVATE deve ser utilizado com precaução em doentes com cancro ocular. É recomendado que estes doentes continuem a ser monitorizados quanto à progressão do cancro durante e depois do tratamento com este medicamento.

### Lentes de contacto

Os doentes devem ser instruídos a retirar as lentes de contacto antes de aplicarem OXERVATE e a aguardar 15 minutos depois da instilação da dose antes de voltarem a colocá-las, porque a presença de uma lente de contacto (quer seja terapêutica ou corretiva) pode teoricamente limitar a distribuição da cenegermina na área da lesão corneana.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Podem ser utilizados outros medicamentos oftálmicos durante o tratamento com OXERVATE, quando utilizados com um intervalo de 15 minutos, à exceção de agentes conhecidos por inibir a cicatrização epitelial (como por exemplo, corticosteroides ou colírios contendo conservantes como cloreto de benzalcónio, poliquatérnio-1, bromido de benzododecínio, cetrimida e outros derivados de amónio quaternário (ver secções 4.2 e 4.4). Caso se utilize uma pomada, gel ou outro colírio viscoso, OXERVATE deve ser administrado primeiro.

Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos.

Como a absorção sistémica de cenegermina após a utilização do medicamento é negligenciável ou indetetável, não são esperadas interações medicamentosas.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de cenegermina em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais com cenegermina não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva, com uma administração subcutânea (ver secção 5.3).

A exposição sistémica à cenegermina é negligenciável ou inexistente.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de OXERVATE durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se a cenegermina é excretada no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção desta terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem quaisquer dados sobre os efeitos de cenegermina na fertilidade humana.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos deste tratamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos, uma vez que pode causar visão turva temporária ou outras perturbações visuais, que podem perdurar alguns minutos depois da instilação. Se o doente ficar com visão turva com a instilação, deve aguardar até a visão ficar nítida antes de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes com queratite neurotrófica e que foram tratados com OXERVATE durante os estudos clínicos incluem dor nos olhos (11,1%), inflamação nos olhos (8,3%), que pode incluir inflamação da câmara anterior e hifema, aumento da lacrimação (5,6%), com sintomas como descarga ocular, dor nas pálpebras (5,6%) e sensação de corpo estranho no olho (5,6%).

A dor nos olhos foi a reação adversa notificada mais frequentemente, seguida de irritação ocular e sensação estranha no olho, quando considerada toda a população tratada com o medicamento (isto é, a população incluída nos estudos clínicos também com outras indicações além de queratite neutrópica).

##### Lista de reações adversas em tabela

As seguintes reações adversas, abaixo listadas, foram observadas em estudos clínicos em doentes com queratite neutrópica tratados com OXERVATE 20 µg/ml.

As reações adversas medicamentosas são apresentadas abaixo, de acordo com a classificação de MedDRA das classes dos sistemas de órgãos (SOC e Nível do Termo Preferido).

Estão classificadas de acordo com as classes dos sistemas de órgãos e de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Abcesso corneano
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Muito frequentes	Dor nos olhos
	Frequentes	Inflamação ocular, dor nas pálpebras, sensação de corpo estranho no olho, aumento da lacrimação, blefarite, hiperemia conjuntival, fotofobia, irritação ocular
	Pouco frequentes	Neovascularização da córnea

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## 4.9 Sobredosagem

É improvável que ocorra uma sobredosagem tópica ou que esteja associada a toxicidade. Uma sobredosagem de cenegermina pode ser lavada do(s) olho(s) com água morna.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos oftalmológicos, outros medicamentos oftalmológicos, código ATC: S01XA24

#### Mecanismo de ação

OXERVATE contém cenegermina, uma forma recombinante do fator de crescimento nervoso.

O fator de crescimento nervoso é uma proteína endógena envolvida na diferenciação e manutenção dos neurónios, que atua através de recetores específicos do fator de crescimento nervoso de alta afinidade (i.e., TrkA) e baixa afinidade (i.e., p75NTR). Os recetores do fator de crescimento nervoso são expressos no segmento anterior do olho (córnea, conjuntiva, íris, corpo ciliar e cristalino), através da glândula lacrimal e dos tecidos intraoculares do segmento posterior. O tratamento com cenegermina, administrado sob a forma de colírio, pretende permitir a restauração da integridade da córnea.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Dados de diversos estudos *in vitro* e *in vivo* realizados em animais demonstraram que a cenegermina se liga aos recetores-alvo e promove a transdução de sinal e a proliferação de células epiteliais neurais e corneanas.

As experiências *in vitro* e *ex vivo* com biomateriais humanos também ilustraram a atividade biológica da cenegermina, em termos de afinidade do recetor e potência, crescimento neural e diferenciação.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de OXERVATE foram avaliadas em dois estudos clínicos (NGF0212 e NGF0214) multicêntricos, randomizados, com dupla ocultação e controlados com veículo em doentes com queratite neurotrófica moderada (defeito epitelial persistente) ou intensa (úlceras da córnea) refratária a tratamentos não cirúrgicos. Em ambos os estudos, os doentes receberam OXERVATE ou o veículo 6 vezes ao dia, no(s) olho(s) afetado(s) durante 8 semanas, e foram sujeitos a um período de seguimento.

O estudo NGF0214 incluiu 48 doentes (idade média: 65±14 anos, intervalo 33-94 anos) tratados com OXERVATE 20 µg/ml ou veículo (24 doentes por braço). O estudo NGF0212 incluiu um total de 174 doentes (idade média: 61±16 anos, intervalo 18-95 anos), que foram expostos a OXERVATE e ao veículo sem o excipiente L-metionina; 156 doentes foram avaliados de forma independente para a eficácia, comparando duas dosagens diferentes do medicamento com 20 e 10 µg/ml de cenegermina com o veículo (52 doentes por braço).

A tabela abaixo resume os resultados de cicatrização completa da córnea do defeito epitelial persistente ou da úlcera da córnea (o *endpoint* primário, definido como o maior diâmetro de coloração corneada com fluoresceína <0,5 mm), após 4 e 8 semanas de tratamento para doentes que receberam OXERVATE 20 µg/ml ou o veículo nos dois estudos.

Resultados após 4 e 8 semanas de tratamento		Estudo NGF0214		Estudo NGF0212	
		Semana 4	Semana 8	Semana 4	Semana 8
Taxa de cicatrização completa da	OXERVATE	56,5 %	69,6 %	58,0 %	74,0 %

córnea	veículo	37,5 %	29,2 %	19,6 %	43,1 %
	(valor p)	(0,191)	(0,006)	(0,001)	(0,002)

A percentagem de doentes com compensação completa da córnea (grau 0 na escala modificada de Oxford), a alteração da média dos quadrados mínimos na escala de acuidade visual de distância mais bem corrigida (relatórios do estudo de retinopatia diabética com tratamento precoce) desde o ponto basal e a qualquer melhoria na sensibilidade da córnea, como medida em milímetro por estesiometria de Cochet-Bonnet (diferença comparada com o ponto basal >0), também foram medidas após 8 semanas de tratamento em ambos os estudos, e os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Resultados após 8 semanas de tratamento		Estudo NGF0214	Estudo NGF0212
Compensação completa da córnea	OXERVATE	22,7 %	21,4 %
	veículo	4,2 %	10,0 %
	(valor p)	(0,062)	(0,157)
Acuidade visual de distância mais bem corrigida	OXERVATE	6,11	11,9
	veículo	3,53	6,9
	(valor p)	(0,143)	(0,213)
Sensibilidade da córnea dentro da lesão	OXERVATE	72,2%	76,3 %
	veículo	60,0 %	68,4 %
	(valor p)	(0,458)	(0,442)

Os doentes completamente curados no fim das 8 semanas do tratamento com OXERVATE não tiveram tendência a ter recidivas no período de seguimento de 12 meses do estudo NGF0212. Especificamente, mais de 80 % dos 31 doentes que ficaram curados, após o tratamento inicial com OXERVATE 20 µl/ml e para os quais estava disponível uma resposta, permaneceram completamente curados no final do período de seguimento de 12 meses.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento em um ou mais subgrupos da população pediátrica na queratite neurotrófica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A cenegermina é maioritariamente eliminada do olho através da produção de lágrimas e através do ducto nasolacrimal; a pequena porção que é absorvida ocorre principalmente na conjuntiva e no tecido periorbital e, em menor extensão, através da córnea, após administração ocular.

A elaboração do perfil farmacocinético dos doentes incluídos nos estudos não detetou qualquer efeito de acumulação da cenegermina. Em geral, a absorção sistémica de OXERVATE é negligenciável.

### Distribuição

Após a administração do colírio, a cenegermina é distribuída particularmente na parte anterior do olho, apesar de um estudo com cenegermina radiomarcada em ratos ter demonstrado que também atinge a retina e as outras partes posteriores do olho em doses significativamente mais elevadas do que as administradas por colírios em humanos para tratar a queratite neurotrófica. Com doses oculares, a cenegermina não é distribuída pelos tecidos do corpo, uma vez que não há absorção sistémica acima dos níveis basais naturais.

### Biotransformação

A cenergermina administrada por via ocular é eliminada principalmente pela secreção de lágrimas e o restante é maioritariamente biotransformado pelas proteases teciduais locais.

### Eliminação

A cenergermina administrada em colírio é maioritariamente eliminada com a secreção de lágrimas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança (sistema nervoso central), toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva, desenvolvimento embriofetal, desenvolvimento pré- e pós-natal através da administração oftálmica (colírio), intravenosa e/ou subcutânea.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Trealose di-hidratada  
Manitol  
Hidrogenofosfato dissódico, anidro  
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado  
Hidroxipropilmetilcelulose  
Polietilenoglicol 6000  
L-Metionina  
Água para preparações injetáveis  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Azoto

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis selado

3 anos.

#### Frasco para injetáveis aberto

Após a abertura, o medicamento tem de ser conservado a temperatura inferior a 25 °C e utilizado no prazo de 12 horas, a uma temperatura de 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o método de abertura (isto é, ligando o adaptador apropriado ao frasco para injetáveis) exclui o risco de contaminação microbiana.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

#### Frascos para injetáveis OXERVATE

##### *Farmácia (frasco para injetáveis selado)*

A embalagem semanal contendo os frascos para injetáveis tem de ser conservada no congelador (-20 °C ±5 °C).

##### *Doente (frasco para injetáveis selado)*

O doente receberá uma embalagem semanal com 7 frascos para injetáveis de OXERVATE numa embalagem isolada. Assim que o doente estiver em casa (e não podem passar mais de 5 horas desde



que o doente foi buscar o medicamento à farmácia), a embalagem semanal deve ser colocada no frigorífico, a 2-8 °C. Deve realçar-se que o medicamento congelado recebido da farmácia pode necessitar até 30 minutos para descongelar.

#### *Doente (frasco para injetáveis aberto)*

Um frasco para injetáveis multidose individual de OXERVATE deve ser retirado do frigorífico para ser utilizado durante um único dia. Cada frasco para injetáveis aberto pode ser conservado no frigorífico ou a uma temperatura inferior a 25 °C, mas tem de ser utilizado no prazo de 12 horas. Após este período de tempo, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser eliminado independentemente de ainda conter resíduos do medicamento.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de solução de OXERVATE em frascos para injetáveis de vidro de Tipo I estéreis, multidose sem conservantes, fechados com uma rolha de borracha e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho *flip-off* em polipropileno, acondicionados em embalagens de cartão.

Apresentação: 7 frascos para injetáveis multidose por embalagem

O doente receberá uma embalagem semanal contendo 7 frascos para injetáveis de OXERVATE.

Este medicamento deve ser utilizado apenas com adaptadores específicos de frascos para injetáveis e dispositivos descartáveis (pipetas) que serão fornecidos separadamente da embalagem semanal de OXERVATE.

Serão fornecidos separadamente 7 adaptadores de frascos para injetáveis (i.e., 1 por dia), 42 pipetas (i.e., 6 por dia) e 42 toalhetes desinfetantes (i.e., 6 por dia), suficientes para administrar o medicamento durante uma semana, juntamente com um cartão de registo posológico. Serão fornecidos ainda adaptador (1), pipetas (3) e toalhetes (3) como componentes suplentes.

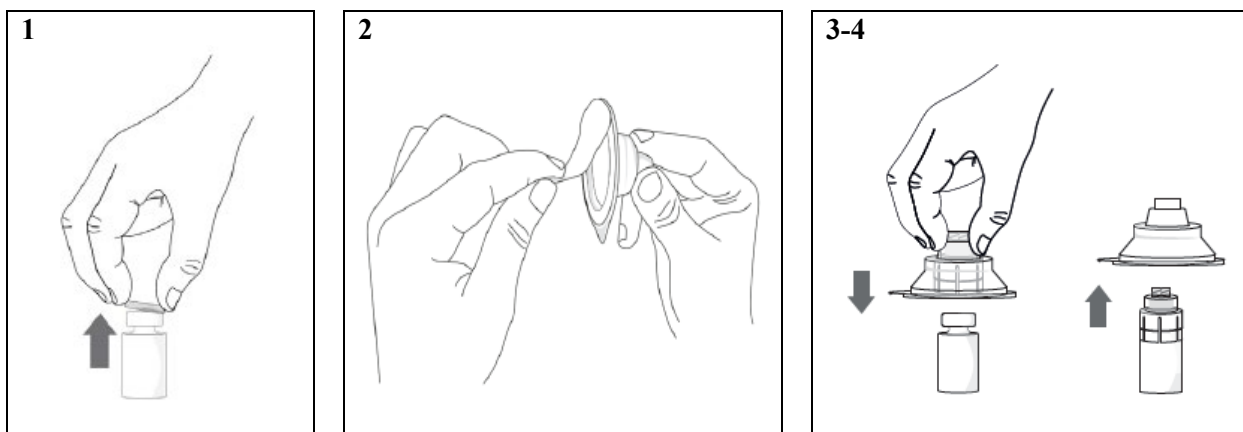
### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O doente receberá uma embalagem semanal contendo 7 frascos para injetáveis de OXERVATE, que deve conservar no frigorífico até ao dia da utilização.

O doente também receberá separadamente adaptadores de frascos para injetáveis, pipetas e toalhetes desinfetantes.

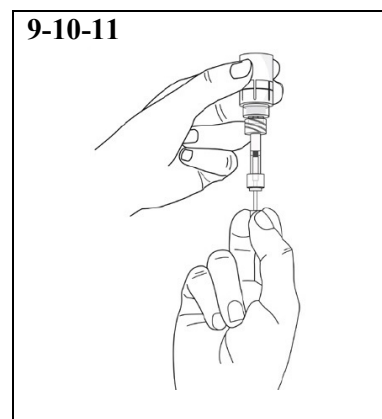
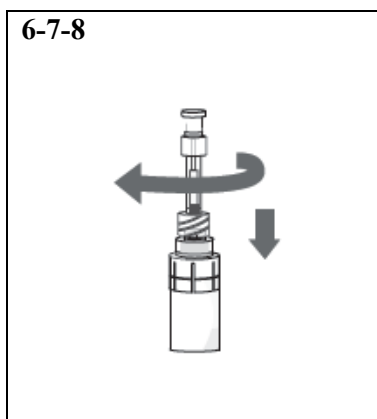
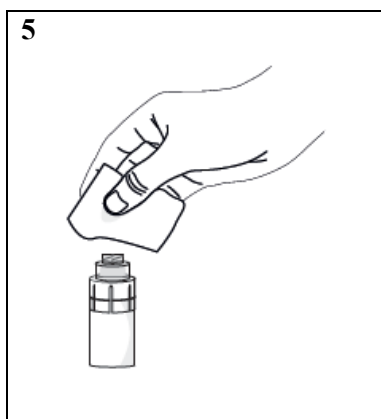
Um frasco para injetáveis multidose individual de OXERVATE deve ser retirado do frigorífico à mesma hora em cada manhã, tendo em conta o plano de tratamento de 12 horas. O frasco para injetáveis multidose contendo o medicamento deve ser preparado de acordo com as seguintes instruções:

- 1) Com as mãos acabadas de lavar, coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana estável e retire a cápsula de fecho *flip-off* de plástico.
- 2) Descole a proteção da embalagem *blister* do adaptador de frasco para injetáveis.
- 3) Sem retirar o adaptador de frascos para injetáveis do seu *blister*, ligue o adaptador ao frasco para injetáveis pressionando firmemente para baixo, na vertical, o adaptador sobre o gargalo do frasco para injetáveis e a agulha do adaptador perfurar a rolha de borracha do frasco para injetáveis. Depois de o adaptador de frascos para injetáveis estar colocado corretamente, não deve ser retirado do frasco para injetáveis.
- 4) Retire e elimine o *blister* do adaptador de frasco para injetáveis. Evite tocar na superfície do adaptador.

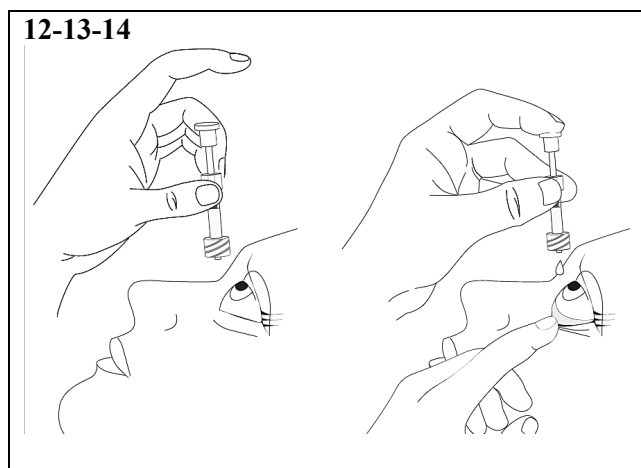


Para retirar e administrar cada dose de solução OXERVATE, devem ser seguidos os seguintes passos:

- 5) Pegue num toalhete desinfetante individual e limpe suavemente a superfície da válvula do conector Luer do adaptador de frasco para injetáveis. Depois de limpar a válvula, deve deixá-la secar durante aproximadamente um minuto.
- 6) Pegue numa pipeta e retire-a da embalagem protetora.
- 7) Enrosque a pipeta no sentido dos ponteiros do relógio no conector Luer do adaptador do frasco para injetáveis.
- 8) Certifique-se de que o êmbolo da pipeta está empurrado totalmente até abaixo.
- 9) Inverta o frasco para injetáveis (de cabeça para baixo) com a pipeta colocada e puxe suavemente o êmbolo da pipeta para fora até parar, para retirar a solução para a pipeta (certifique-se de que o êmbolo atingiu o ponto de paragem).
- 10) Verifique a pipeta e confirme que contém parte da solução. As bolhas de ar podem causar bloqueio e impedir a pipeta de encher corretamente (especialmente na primeira retirada). Se a pipeta estiver vazia, mantenha o frasco para injetáveis com a pipeta ligada invertida (de cabeça para baixo), empurre o êmbolo até ao fundo e volte a puxá-lo para fora.
- 11) Assim que estiver corretamente cheia, desenrosque a pipeta do conector Luer do adaptador de frascos para injetáveis.



- 12) Segure na pipeta, a apontar para baixo, entre o dedo médio e o polegar, incline a cabeça para trás e posicione a pipeta sobre o olho afetado. Baixe a pálpebra inferior. Suavemente empurre o êmbolo da pipeta até uma única gota ser instilada no fórnice conjuntival.
- 13) Elimine de imediato a pipeta usada e limpe o olho após a instilação.
- 14) Se ocorrer algum erro e não for instilada uma gota no olho, repita os passos descritos anteriormente, utilizando uma pipeta e toalhete novos.
- 15) Durante o dia, o frasco para injetáveis pode ser colocado novamente no frigorífico após cada utilização ou conservado a uma temperatura inferior a 25 °C (com o adaptador ainda colocado).



As instruções de administração acima (passos 5 a 15) devem ser repetidas a cada 2 horas (seis vezes por dia) utilizando um toalhete desinfetante e uma pipeta novos de cada vez.

O frasco para injetáveis e qualquer solução remanescente devem ser eliminados no final do dia e sem ultrapassar o período de 12 horas desde que o adaptador de frascos para injetáveis foi ligado (independentemente de ainda haver solução residual no frasco para injetáveis).

Para garantir uma administração exata a cada 2 horas, o doente deve ser aconselhado a configurar um alarme com lembrete da posologia.

Para controlar a administração das seis doses diárias, o doente deve ser aconselhado a utilizar o cartão de registo posológico semanal fornecido com o sistema de administração. No cartão, o doente deve registar a data da primeira utilização da embalagem semanal, a hora de abertura do frasco para injetáveis (isto é, quando o adaptador foi colocado no frasco para injetáveis) e a hora das instilações oculares diárias que ocorram durante a semana.

Uma nova embalagem de OXERVATE será fornecida todas as semanas, durante o período de tratamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Dompé farmaceutici S.p.A.  
Via Santa Lucia, 6  
20122 Milão - Itália  
Tel. +39 02 583831  
Fax +39 02 58383215  
E-mail: [info@dompe.com](mailto:info@dompe.com)

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1197/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 6 de julho de 2017

Data da última renovação:

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR - FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

OXERVATE 20 microgramas/ml colírio, solução  
cenegermina

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

1 ml de solução contém 20 microgramas de cenegermina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: trealose di-hidratada, manitol, hidrogenofosfato dissódico anidro, di-hidrogenofosfato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol 6000, L-metionina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, azoto.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Colírio, solução.

7 frascos para injetáveis multidose

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Usar apenas com os adaptadores de frascos para injetáveis, pipetas e toalhetes desinfetantes fornecidos separadamente.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso oftálmico.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Retirar as lentes de contacto antes de utilizar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Farmacêutico: Conservar no congelador até à dispensa.

Doente: Conservar no frigorífico durante um período máximo de 7 dias. Após a abertura do frasco para injetáveis, conservar a temperatura inferior a 25 °C ou no frigorífico. O frasco para injetáveis tem de ser utilizado no prazo de 12 horas após a primeira abertura.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar qualquer solução restante no fim de cada dia.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Dompé farmaceutici S.p.A.  
Via Santa Lucia, 6  
20122 Milão  
Itália

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1197/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

oxervate

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO-FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

OXERVATE 20 µg/ml colírio  
cenegermina  
Uso oftálmico

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### OXERVATE 20 microgramas/ml colírio, solução cenegermina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é OXERVATE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar OXERVATE
3. Como utilizar OXERVATE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar OXERVATE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é OXERVATE e para que é utilizado**

OXERVATE contém a substância ativa cenegermina. A cenegermina é um tipo de fator de crescimento nervoso (uma proteína humana) que está naturalmente presente na superfície do olho.

OXERVATE é utilizado para tratar adultos com “queratite neurotrófica” moderada ou grave. Isto é uma doença que afeta a córnea (a camada transparente na parte da frente do olho) e que causa defeitos na superfície externa da córnea que não cicatrizam naturalmente ou úlceras na córnea. OXERVATE pretende permitir a cicatrização da córnea.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar OXERVATE**

##### **Não utilize OXERVATE:**

- se tem alergia à cenegermina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Apenas utilize este medicamento no(s) seu(s) olho(s) afetado(s).

Fale com o seu médico **antes** de utilizar este medicamento:

- se tiver uma infeção no olho, uma vez que a infeção deve ser tratada primeiro. Se tiver uma infeção no olho **enquanto** estiver a utilizar OXERVATE, deve interromper o tratamento e consultar o seu médico para um aconselhamento imediato.
- se tiver um cancro no olho, porque este medicamento pode agravar o seu cancro.
- se estiver a aplicar qualquer colírio contendo corticosteroides (por exemplo, para tratar uma inflamação ocular) ou conservantes (por exemplo, cloreto de benzalcónio, poliquatérnio-1, bromido de benzododecínio, cetrimida). Os colírios contendo estas substâncias podem abrandar ou interferir na cura do seu olho e, por conseguinte, devem ser evitados durante o tratamento com este medicamento.

O tratamento com OXERVATE pode causar-lhe um desconforto ligeiro a moderado no olho, como dor no olho. Se tiver alguma reação mais grave no olho, aconselhe-se com o seu médico.

As lentes de contacto podem interferir com o uso correto deste medicamento. Se usar lentes de contacto, retire-as antes de utilizar este medicamento e **aguarde 15 minutos depois** de utilizar este medicamento antes de voltar a colocá-las.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que não existe informação sobre a sua utilização neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e OXERVATE**

Informe o seu médico ou enfermeiro, se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Deve esperar, **pelo menos, 15 minutos antes ou depois** de utilizar OXERVATE se usar qualquer outro colírio. Isto ajudará a evitar que um colírio dilua o outro. Se também estiver a usar uma pomada ou gel, ou um colírio com uma consistência espessa, deve usar OXERVATE **primeiro** e depois esperar, **pelo menos, 15 minutos antes** de utilizar o outro medicamento.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

A utilização deste medicamento deve ser evitada durante a gravidez. Se está grávida ou pensa estar grávida, consulte o seu médico.

Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. Fale com o seu médico antes de amamentar o seu bebé, uma vez que tem de ser tomada uma decisão sobre parar a amamentação ou evitar ou parar a terapêutica com OXERVATE.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A sua visão pode ficar temporariamente turva, imediatamente após a utilização deste medicamento. Se isto acontecer, espere até a sua visão ficar nítida, antes de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar OXERVATE**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**A dose recomendada** é 1 gota no olho afetado, seis vezes por dia, com intervalos de 2 horas, a começar de manhã (isto é, 6 gotas por dia durante um período até 12 horas). Deve continuar o seu tratamento durante 8 semanas.

### **Instruções de utilização**

Siga estas instruções cuidadosamente e fale com o seu médico ou farmacêutico, se tiver alguma dúvida.

Uso oftálmico.

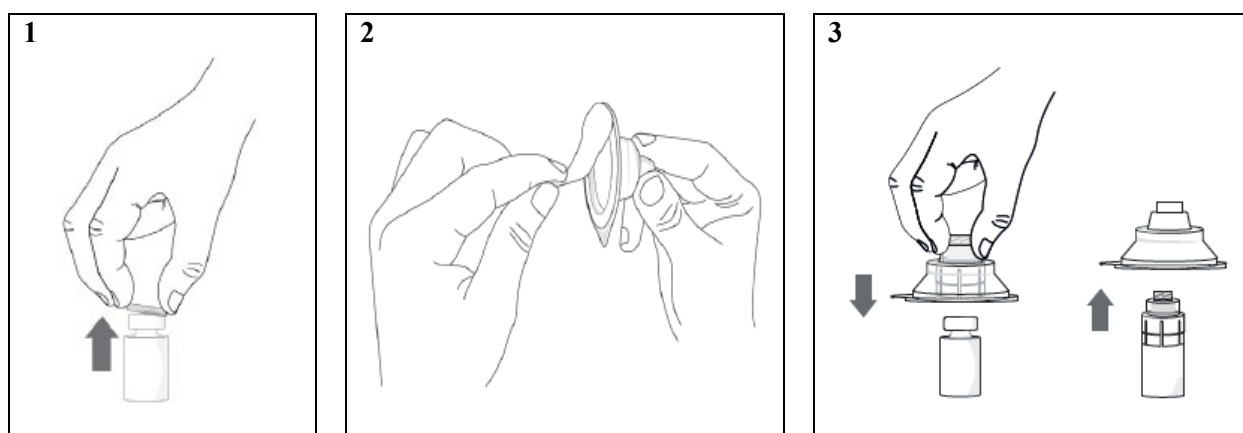
Receberá um recipiente isolado contendo uma embalagem semanal de OXERVATE e um sistema de administração em separado (composto por dispositivos médicos destinados à retirada e administração do medicamento).

A embalagem semanal contém 7 frascos para injetáveis de OXERVATE (1 frasco para injetáveis por dia da semana). Retire a embalagem semanal de OXERVATE do recipiente isolado e conserve no frigorífico assim que for possível (e, em qualquer caso sem ultrapassar as 5 horas depois de ter recebido o medicamento do seu farmacêutico). Como na farmácia este medicamento estava conservado no congelador, no caso de o tratamento ser iniciado imediatamente após a receção da

embalagem semanal, terá de aguardar até o primeiro frasco para injetáveis estiver descongelado (isto pode demorar até 30 minutos).

Retire um frasco individual deste medicamento do frigorífico de manhã (sempre à mesma hora, todas as manhãs) e prepare-o da seguinte maneira:

- Lave as mãos.
- Se tiver lentes de contacto, retire-as antes de utilizar o colírio e **aguarde 15 minutos** depois de utilizar este medicamento antes de voltar a colocá-las.
- Remova a cápsula de fecho *flip-off* de plástico do frasco para injetáveis (**figura 1**).
- Descole a proteção da embalagem *blister* do adaptador de frasco para injetáveis (**figura 2**).
- Sem retirar o adaptador do respetivo *blister*, posicione-o sobre o frasco para injetáveis, empurrando firmemente para baixo até encaixar sobre o gargalo do frasco para injetáveis. A agulha do adaptador de frasco para injetáveis deve perfurar a rolha de borracha do frasco para injetáveis. Depois de o adaptador de frascos para injetáveis estar colocado corretamente, não deve ser retirado do frasco para injetáveis (**figura 3**).
- Retire e elimine a embalagem do adaptador de frasco para injetáveis.

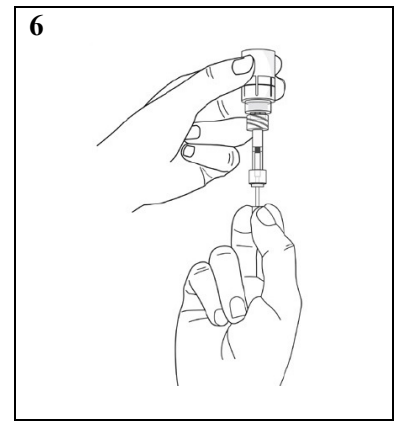
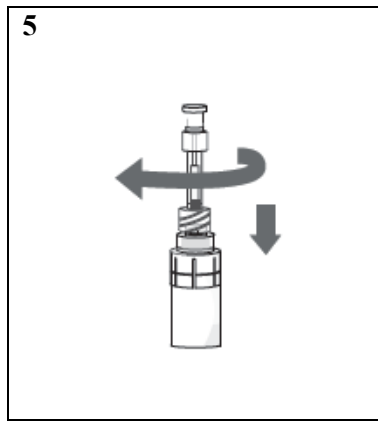
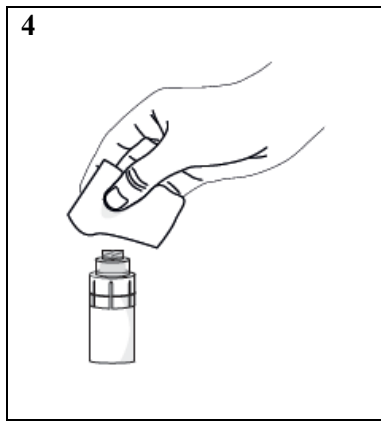


O frasco para injetáveis multidose de OXERVATE já está pronto para ser utilizado (1 gota no olho afetado a cada 2 horas, seis vezes por dia). O frasco para injetáveis pode ser conservado no frigorífico ou a uma temperatura abaixo de 25 °C durante o dia, mas não deve ser congelado.

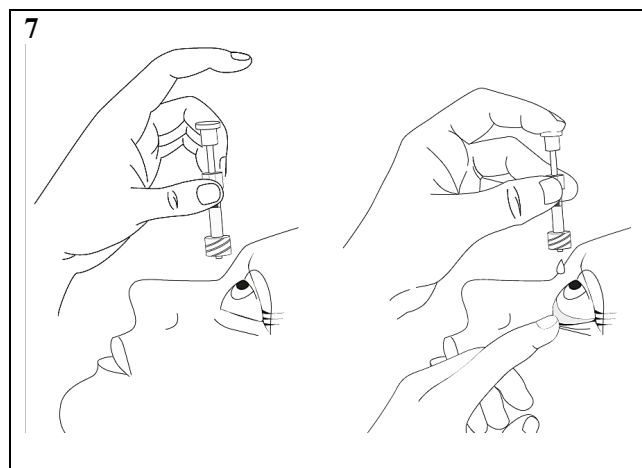
Para retirar e administrar cada dose deste medicamento, deve seguir os seguintes passos:

- Pegue num toalhete desinfetante individual e limpe suavemente a superfície da válvula do conector do adaptador de frasco para injetáveis (**figura 4**). Depois de limpar, espere aproximadamente 1 minuto para deixar secar a válvula.
- Pegue numa pipeta (conta-gotas) e retire-a da respetiva embalagem protetora.
- Enrosque a pipeta (no sentido dos ponteiros do relógio) no conector do adaptador do frasco para injetáveis (**figura 5**).
- Certifique-se de que o êmbolo da pipeta está empurrado totalmente até abaixo.
- Inverta o frasco para injetáveis de cabeça para baixo (com a pipeta ainda colocada) e puxe suavemente o êmbolo da pipeta até parar, para retirar a solução para a pipeta. Certifique-se de que o êmbolo atingiu o ponto de paragem (**figura 6**).





- Verifique a pipeta para assegurar-se de que contém o colírio. As bolhas de ar podem causar bloqueio e impedir a pipeta de encher corretamente (especialmente na primeira retirada). Se a pipeta estiver vazia, mantenha o frasco para injetáveis com a pipeta ligada invertida (de cabeça para baixo), empurre o êmbolo até ao fundo e volte a puxá-lo para fora.
- Assim que estiver corretamente cheia, desenrosque a pipeta do conector do adaptador de frascos para injetáveis.
- Segurando a pipeta, a apontar para baixo, entre o dedo médio e o polegar, incline a cabeça para trás e posicione a pipeta sobre o olho afetado. Baixe a pálpebra inferior com um dedo, de modo a descolá-la do olho e a formar uma cavidade. Suavemente empurre o êmbolo da pipeta até uma única gota cair no fórnice conjuntival (**figura 7**). Certifique-se de que não toca no olho com a ponta da pipeta.
- Com a cabeça ainda inclinada para trás, feche o olho algumas vezes para o medicamento cobrir a superfície do seu olho e lá permanecer.
- Elimine imediatamente a pipeta usada depois da administração, mesmo que ainda contenha algum líquido.
- Se a gota não entrar no seu olho, tente novamente, utilizando uma pipeta e um toalhete novos.
- Após cada utilização ao longo do dia, lave as mãos e volte a colocar o frasco para injetáveis no frigorífico (ou conserve-o a temperatura inferior a 25°C) durante o resto do dia, com o adaptador de frasco para injetáveis ainda colocado.



Repita o processo acima (da figura 4 em diante) a cada 2 horas, seis vezes por dia. Utilize um toalhete desinfetante e uma pipeta novos de cada vez.

Se utilizar o colírio nos dois olhos, repita as instruções anteriores para o outro olho usando uma nova pipeta (neste caso, precisará de utilizar 2 frascos para injetáveis por dia).

Elimine o frasco para injetáveis usado no final de cada dia (mesmo que ainda contenha algum líquido) e, em caso algum, ultrapasse as 12 horas desde o momento que colocou o adaptador de frasco para injetáveis.

Receberá uma nova embalagem de OXERVATE todas as semanas, durante o período de tratamento. Para garantir uma administração exata a cada 2 horas, deve configurar um alarme com lembrete da posologia.

Para controlar a administração das seis doses no final de cada dia de tratamento, deve utilizar o cartão de registo posológico semanal fornecido com o sistema de administração, a hora da abertura do frasco para injetáveis (isto é, quando colocou o adaptador no frasco para injetáveis). Nesse cartão, deve escrever a data da primeira utilização da embalagem semanal e registar sempre que utilizar uma gota deste medicamento durante a semana.

#### **Se utilizar mais OXERVATE do que deveria**

Se utilizar mais do que deveria, lave o olho afetado com água morna. Não administre mais gotas até ser hora da sua próxima dose normal. Utilizar mais OXERVATE do que é recomendado não deve ser prejudicial. Continue com a administração da dose seguinte, como agendado.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar OXERVATE**

Continue com a administração da dose seguinte, como agendado. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Pode instilar a dose em falta 2 horas depois da última dose agendada do dia, desde que ainda se encontre no período de validade de 12 horas, após a primeira abertura do frasco para injetáveis. Não utilize mais de 6 gotas em cada dia no(s) olho(s) afetado(s).

#### **Se parar de utilizar OXERVATE**

A lesão ou úlcera no seu olho agravar-se-á e poderão surgir infeções ou visão comprometida. Fale com o seu médico antes, se pretender parar de utilizar OXERVATE.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos indesejáveis ocorre geralmente no interior e em redor dos olhos.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)**

- dor no olho.

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- inflamação do olho;
- dor na pálpebra;
- sensação anormal e desconforto no olho, incluindo a sensação de que tem qualquer coisa no olho;
- aumento das lágrimas (isto pode incluir sintomas, tais como descarga no olho);
- inflamação da pálpebra com comichão e vermelhidão;
- vermelhidão da conjuntiva (membrana mucosa que cobre a parte da frente do olho e reveste o interior das pálpebras);
- sensibilidade à luz;
- irritação no interior ou em redor do olho;

- dor de cabeça.

### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

- aparecimento excessivo de vasos sanguíneos na córnea;
- infecção da córnea com pus e inchaço.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar OXERVATE**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve a embalagem semanal contendo 7 frascos para injetáveis de OXERVATE no frigorífico (2-8 °C).

Depois de o adaptador estar colocado no frasco para injetáveis, este pode ser conservado no frigorífico ou a temperatura inferior a 25 °C. Elimine o frasco para injetáveis usado no final de cada dia (mesmo que ainda contenha algum líquido) e, em caso algum, ultrapasse as 12 horas desde o momento que colocou o adaptador de frasco para injetáveis.

As pipetas incluídas no sistema de administração são de utilização única. Elimine imediatamente a pipeta usada depois da administração, mesmo que ainda contenha algum líquido.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de OXERVATE**

- A substância ativa é a cenegermina. 1 ml de OXERVATE contém 20 microgramas de cenegermina.
- Os outros componentes são trealose di-hidratada, manitol, hidrogenofosfato dissódico anidro, di-hidrogenofosfato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol 6000, L-metionina e água para injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e azoto.

### **Qual o aspeto de OXERVATE e conteúdo da embalagem**

OXERVATE é um colírio límpido e incolor.

É fornecido em frascos para injetáveis multidose.

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de colírio.

Os frascos para injetáveis estão acondicionados numa embalagem de cartão semanal contendo 7 frascos para injetáveis.

Sete adaptadores de frasco para injetáveis, 42 pipetas, 42 toalhetes desinfetantes e um cartão de registo da administração da dose serão fornecidos separadamente dos frascos para injetáveis. Serão fornecidos ainda adaptador (1), pipetas (3) e toalhetes (3) como componentes suplentes.

Apresentação: 7 frascos para injetáveis multidose.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Dompé farmaceutici S.p.A.  
Via Santa Lucia, 6  
20122 Milão  
Itália

**Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:  
<http://www.ema.europa.eu>.