

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un implante contiene 700 microgramos de dexametasona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante intravítreo en aplicador.

Dispositivo de inyección desechable que contiene un implante invisible en forma de varilla. El implante mide aproximadamente 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

OZURDEX está indicado en adultos para el tratamiento del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR); ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

OZURDEX debe ser administrado por un oftalmólogo con suficiente experiencia en inyecciones intravítreas.

Posología

La dosis recomendada es de un implante OZURDEX para ser administrado por vía intravítrea en el ojo afectado. No se recomienda la administración al mismo tiempo en ambos ojos (ver sección 4.4).

Puede considerarse repetir la dosis cuando un paciente presente una respuesta al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual y el médico estime que dicha repetición puede resultar beneficiosa y no expone al paciente a un riesgo significativo (ver sección 5.1).

No debe repetirse el tratamiento en pacientes que alcancen y mantengan una mejoría de su visión. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que sufran un deterioro de su visión que no se ralentiza con OZURDEX.

Existe información muy limitada sobre los intervalos de repetición de dosis inferiores a 6 meses (ver sección 5.1). Actualmente, no hay experiencia en administraciones repetidas de más de dos implantes en oclusión venosa retiniana.

Debe monitorizarse a los pacientes después de la inyección a fin de que pueda iniciarse un tratamiento temprano en caso de producirse una infección o un incremento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No se necesita ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población.

Población pediátrica

No existe ningún uso relevante de OZURDEX en la población pediátrica para edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR).

Forma de administración

Implante intravítreo en aplicador de un solo uso y sólo para administración intravítrea.

Cada aplicador debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo.

La inyección intravítrea debe realizarse en condiciones asépticas controladas, entre las que se incluyen el uso de guantes estériles, paños estériles y un espéculo estéril para el párpado (o equivalente).

Debe administrarse un antimicrobiano tópico de amplio espectro anteriormente y el día del procedimiento de inyección. Debe emplearse una anestesia local adecuada. Saque la bolsa laminada de la caja y revísela a fin de comprobar que no presenta daños (ver sección 6.6). A continuación, en un medio estéril, abra la bolsa laminada y coloque suavemente el aplicador sobre una bandeja estéril. Retire con cuidado el tapón del aplicador. Una vez abierta la bolsa laminada, el aplicador debe utilizarse inmediatamente.

Sujete el aplicador con una mano y retire la lengüeta de seguridad del aplicador. No fuerce ni doble la lengüeta. Con el bisel de la aguja hacia arriba y alejado de la esclerótica, introduzca la aguja aproximadamente 1 mm en la esclerótica. A continuación, diríjala hacia el centro del ojo, al interior de la cavidad vítrea, hasta que el manguito de silicona toque la conjuntiva. Presione despacio el botón hasta oír un clic. Antes de retirar el aplicador del ojo, asegúrese de que el botón se encuentre totalmente presionado y que se ha nivelado al ras de la superficie del aplicador. Retire la aguja en la misma dirección que para su introducción en la cavidad vítrea.

Inmediatamente después de la inyección de OZURDEX, utilice oftalmoscopia indirecta en el cuadrante en que se practicó la inyección a fin de confirmar que la implantación se ha realizado correctamente. La visualización resulta posible en la gran mayoría de los casos. En los casos en que no puede observarse el implante, debe coger una torunda de algodón estéril y presionar levemente sobre el lugar de inyección para desplazar el implante hasta que pueda verse.

Después de la inyección intravítrea, debe continuar el tratamiento de los pacientes con un antimicrobiano de amplio espectro.

4.3 Contraindicaciones

OZURDEX está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o ante la sospecha de su existencia, incluida la mayoría de las enfermedades víricas de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial activa por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones microbacterianas y enfermedades fúngicas.
- Glaucoma avanzado que no puede controlarse adecuadamente sólo con fármacos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización

Cualquier inyección intravítrea puede asociarse con endoftalmitis, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse las técnicas de inyección asépticas adecuadas. Asimismo, los pacientes deben someterse a revisiones después de la inyección, de modo que pueda comenzarse un tratamiento temprano en caso de aparecer cualquier posible infección o de producirse un aumento de la presión intraocular. Este control puede consistir en una revisión de la perfusión de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, tonometría en los 30 minutos siguientes a la inyección y biomicroscopía entre dos y siete días después de la inyección.

Debe solicitarse a los pacientes que informen inmediatamente de la aparición de cualquier síntoma que pueda indicar endoftalmitis o cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados.

Reacciones adversas

El uso de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior, glaucoma e infecciones oculares secundarias.

En estudios clínicos, las cataratas aparecieron con mayor frecuencia en pacientes con lentes fáquicas a quienes se administró una segunda inyección (ver sección 4.8). De estos 368 casos, sólo se necesitó cirugía en uno de ellos durante el primer tratamiento, y en 3 de los 302 casos durante el segundo. Como es predecible con el tratamiento ocular con esteroides e inyecciones intravítreas, pueden aparecer incrementos de la presión intraocular (PIO). De los pacientes que presentaron un incremento de la PIO igual o mayor a 10 mm Hg con respecto al momento inicial, la mayor parte presentó este aumento de la PIO en torno a los 60 días después de la inyección. Los pacientes menores de 45 años presentan más probabilidades de sufrir un aumento de la PIO, de modo que se requiere un control regular de ésta, debiendo tratarse adecuadamente cualquier incremento tras la inyección.

Otras advertencias y precauciones

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de *herpes simple ocular* y no deben utilizarse en caso de *herpes simple ocular* activo.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OZURDEX administrado al mismo tiempo en ambos ojos, por lo que no se recomienda.

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes afáquicos, de modo que el uso de OZURDEX en este tipo de pacientes debe realizarse con precaución.

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes con edema macular tras OVR con isquemia retiniana significativa, por lo que no se recomienda el uso de OZURDEX.

Se utilizó un tratamiento anticoagulante en el 1,7% de los pacientes a quienes se administró OZURDEX, sin que se notificaran acontecimientos adversos hemorrágicos. Los antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel, se utilizaron en algún momento de los estudios clínicos en más del 40% de los pacientes. En pacientes de ensayos clínicos en tratamiento con antiagregantes plaquetarios, la incidencia de hemorragia resultó mayor en pacientes a quienes se inyectó OZURDEX (27%) en comparación con el grupo control (20%). La reacción adversa hemorrágica más común fue la hemorragia conjuntival (24%). OZURDEX debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicamentos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La absorción sistémica es mínima y no se esperan interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos teratógenos tras la administración oftálmica tópica (ver sección 5.3). No existen datos adecuados acerca del uso de dexametasona intravítrea en mujeres embarazadas. El tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides durante el embarazo aumenta el riesgo de retraso de crecimiento intrauterino y de insuficiencia adrenal en el neonato. Por tanto, aunque se espera que la exposición sistémica de dexametasona sea muy baja tras la administración intraocular local, no se recomienda utilizar OZURDEX durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto.

Lactancia

La dexametasona se excreta en la leche materna. No se prevé que produzca ningún efecto en el niño debido a la vía de administración y a los niveles sistémicos resultantes. Sin embargo, no se recomienda el uso de OZURDEX durante la lactancia, salvo que resulte claramente necesario.

Fertilidad

No existen datos acerca de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes pueden presentar temporalmente visión reducida después de la administración de OZURDEX mediante inyección intravítrea (ver sección 4.8). No se debe conducir ni utilizar máquinas hasta que este efecto desaparezca.

4.8 Reacciones adversas

- a) Se evaluó la seguridad clínica de OZURDEX en dos estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con inyección simulada en que participaron pacientes con edema macular tras oclusión venosa retiniana central u oclusión de rama venosa retiniana. En los dos estudios de fase III se aleatorizó a un total de 427 pacientes con tratamiento con OZURDEX y a 426 con intervención simulada. Un total de 401 pacientes (94%) aleatorizados y tratados con OZURDEX completaron el período de tratamiento inicial (hasta el día 180).

El 47,3% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes a quienes se administró OZURDEX fueron el incremento de la presión intraocular (24%) y la hemorragia conjuntival (14,7%).

El perfil de reacciones adversas en pacientes con ORVR fue similar al observado en pacientes con OVCR, a pesar de que la incidencia general de reacciones adversas fue mayor para el subgrupo de pacientes con OVCR.

- b) Durante los ensayos clínicos en fase III, se notificaron las siguientes reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento con OZURDEX:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

<u>Clase de órgano o sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	poco frecuente	Cefalea.
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	Aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival*.
	frecuentes	Hipertensión ocular, desprendimiento de vítreo, cataratas, cataratas subcapsulares, hemorragia vítrea*, alteración de la visión, opacidades vítreas* (incluidas moscas volantes), dolor ocular*, fotopsia*, edema conjuntival*, presencia de células en la cámara anterior*, hiperemia conjuntival*.
	poco frecuentes	Desgarro de la retina*, destellos en la cámara anterior*.

* Reacciones adversas que se consideran relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, más que con el implante de dexametasona.

- c) El incremento de la presión intraocular (PIO) con OZURDEX alcanzó su máximo el día 60, volviendo a los niveles iniciales en torno al día 180. Los aumentos de la PIO no necesitaron tratamiento o bien respondieron al uso temporal de medicamentos tópicos para la reducción de la PIO. Durante el período de tratamiento inicial, el 0,7% (3/421) de los pacientes tratados con OZURDEX necesitó procedimientos láser o quirúrgicos para solucionar el incremento de la PIO en el ojo de estudio, en comparación con el 0,2% (1/423) de los pacientes en el grupo controlado con inyección simulada.

El perfil de reacciones adversas de 341 pacientes analizados tras una segunda inyección de OZURDEX fue similar al perfil tras la primera inyección. El 54% de los pacientes presentó al menos una reacción adversa. La incidencia de incremento de la PIO (24,9%) fue similar a la observada tras la primera inyección y también volvió al nivel inicial el día 180 de la fase abierta. La incidencia general de cataratas fue superior después de 1 año en comparación con los 6 meses iniciales.

4.9 Sobredosis

En caso de producirse una sobredosis, debe controlarse y tratarse la presión intraocular, si el médico lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antiinflamatorios, Código ATC: S01BA01

La dexametasona, un potente corticosteroide, ha demostrado reducir la inflamación inhibiendo el edema, la deposición de fibrina, la fuga capilar y la migración fagocítica de la respuesta inflamatoria. El factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) es una citoquina que se expresa en concentraciones elevadas cuando aparece el edema macular. Se trata de un potente activador de la permeabilidad vascular. Los corticosteroides han demostrado inhibir la expresión del FCEV. Además, los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales han sido identificadas como mediadoras del edema macular cistoide.

La eficacia de OZURDEX se evaluó en dos estudios de diseño idéntico, multicéntricos, paralelos, doble ciego, aleatorizados, controlados con inyección simulada y sumando entre ambos un total de

1.267 pacientes, a quienes se les administraron implantes de 350 µg ó 700 µg de dexametasona o se les practicó una intervención simulada (estudios 206207-008 y 206207-009). Un total de 427 pacientes recibió OZURDEX, 414 pacientes recibieron 350 µg de dexametasona y 426 pacientes recibieron inyección simulada.

De acuerdo con los resultados de los análisis agrupados, el tratamiento con implantes OZURDEX mostró una tasa de respondedores significativamente mayor, definida como una mejora igual o superior a 15 letras desde el momento inicial en Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) en el día 90 tras la inyección de un único implante, en comparación con el grupo tratado con inyección simulada ($p < 0,001$).

En la Tabla 2 se presenta la proporción de pacientes que alcanzó la medida de eficacia primaria, mejora igual o superior a 15 letras con respecto al momento inicial en la (AVMC) tras la inyección de un único implante. Se observó cierto efecto del tratamiento en el momento de la primera revisión, el día 30, observándose el efecto máximo el día 60, y la diferencia en la tasa de respondedores resultó estadísticamente significativa en favor de OZURDEX, en comparación con el grupo con inyección simulada, en todos los tiempos de estudio hasta el día 90 tras la inyección. Se continuó observando una proporción numéricamente mayor de respondedores, mejora igual o superior a 15 letras con respecto al inicio en la AVMC, entre los tratados con OZURDEX en comparación con los del grupo con inyección simulada el día 180.

Tabla 2. Proporción de pacientes con mejora igual o superior a 15 letras en la Agudeza Visual Mejor Corregida en el ojo de estudio (Datos agrupados, población ITT)

Visita	OZURDEX N = 427	Grupo controlado con inyección simulada N = 426
Día 30	21,3% ^a	7,5%
Día 60	29,3% ^a	11,3%
Día 90	21,8% ^a	13,1%
Día 180	21,5%	17,6%

^{a)} Proporción significativamente mayor con OZURDEX en comparación con el grupo de inyección simulada ($p < 0,001$).

El cambio medio de la AVMC desde el momento inicial resultó significativamente mayor con OZURDEX, en comparación con el grupo con inyección simulada, en todos los tiempos de medición.

En cada estudio de fase III y en el análisis conjunto, el tiempo hasta alcanzar la mejora igual o superior a 15 letras (3 líneas) en las curvas de respuesta acumulativas de la AVMC fue significativamente diferente con OZURDEX en comparación con el grupo con inyección simulada ($p < 0,001$), alcanzando antes los pacientes tratados con OZURDEX la mejora de 3 líneas en la AVMC en comparación con los tratados con inyección simulada.

OZURDEX fue numéricamente superior a la inyección simulada en la prevención de la pérdida de visión, lo que se demostró con la menor proporción de pacientes con un deterioro igual o superior a 15 letras en el grupo de OZURDEX a lo largo del periodo de evaluación de 6 meses.

En cada uno de los estudios de fase III y en el análisis conjunto, el grosor medio de la retina fue significativamente inferior y la reducción media desde el inicio resultó significativamente mayor con OZURDEX (-207,9 micras), en comparación con el grupo con inyección simulada (-95,0 micras) el día 90 ($p < 0,001$, datos agrupados). De este modo, este dato anatómico apoyó el efecto del tratamiento evaluado mediante la AVMC el día 90. El día 180, la reducción media del grosor de la retina (-119,3 micras) no fue significativa en comparación con el grupo con inyección simulada.

Aquellos pacientes con una puntuación en la AVMC < 84 o un grosor de la retina superior a 250 micras, mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) y si en opinión del investigador, el tratamiento no supondría un riesgo; cumplían los requisitos para la administración del tratamiento con

OZURDEX en una extensión de fase abierta. De los pacientes tratados en la fase abierta, el 93% recibió una inyección de OZURDEX entre 5 y 7 meses después del tratamiento inicial.

Al igual que en el tratamiento inicial, la respuesta máxima se observó el día 60 de la fase abierta. Las tasas de respondedores acumuladas resultaron superiores durante toda la fase abierta en aquellos pacientes con dos inyecciones consecutivas de OZURDEX, en comparación con aquellos que no habían recibido una inyección de OZURDEX en la fase inicial.

La proporción de pacientes respondedores en cada tiempo de estudio siempre fue mayor después del segundo tratamiento en comparación con el primer tratamiento. Por su parte, retrasar el tratamiento durante 6 meses produce una menor proporción de respondedores en todos los tiempos del estudio en la fase abierta, cuando se compara con aquellos que recibieron una segunda inyección de OZURDEX.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con OZURDEX en todos los subgrupos de la población pediátrica en la oclusión vascular de la retina. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas de un subgrupo de 21 pacientes en los dos estudios de eficacia de 6 meses antes de la dosis y los días 7, 30, 60 y 90 tras el implante intravítreo con 350 µg o 700 µg de dexametasona. El 95% de los valores de concentración plasmática de dexametasona para el grupo con la dosis de 350 µg y el 86% para el grupo con la dosis de 700 µg se encontraban por debajo del límite inferior de determinación cuantitativa (0,05 ng/ml). El valor más elevado de concentración plasmática, 0,094 ng/ml, se observó en un sujeto del grupo de 700 µg. La concentración plasmática de dexametasona no pareció estar relacionada con la edad, el peso corporal ni el sexo de los pacientes.

En un estudio de 6 meses con monos, tras una única inyección intravítrea de OZURDEX, la $C_{\text{máx}}$ de dexametasona en el humor vítreo fue de 100 ng/ml el día 42 después de la inyección y de 5,57 ng/ml el día 91. La dexametasona permaneció detectable en el humor vítreo 6 meses después de la inyección. El orden de concentración de dexametasona fue retina>iris>cuerpo ciliar>humor vítreo>humor acuoso>plasma.

En un estudio metabólico *in vitro*, tras la incubación de [14C]-dexametasona con tejidos humanos de córnea, cuerpo ciliar-iris, coroides, retina, humor vítreo y esclerótica durante 18 horas, no se observaron metabolitos. Esto es consistente con los resultados obtenidos en estudios de metabolismo ocular realizados en monos y conejos.

La dexametasona se metaboliza en última instancia en metabolitos hidro y liposolubles que pueden excretarse en la bilis y en la orina.

La matriz de OZURDEX se degrada lentamente en ácido láctico y ácido glicólico mediante hidrólisis simple, degradándose después en dióxido de carbono y agua.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

No se dispone de datos acerca de la mutagenicidad, del potencial carcinogénico ni de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo de OZURDEX. La dexametasona ha demostrado ser teratógena en ratones y conejos tras la aplicación oftálmica tópica.

Se ha observado en ratones la exposición a la dexametasona en el ojo sano o sin tratamiento vía difusión contralateral tras la administración del implante en el segmento posterior del ojo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma éster.
- 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma ácida.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 envase contiene:

1 implante estéril de liberación sostenida en forma de varilla con 700 microgramos de dexametasona en la aguja (acero inoxidable) de un aplicador desechable.

El aplicador consiste en un émbolo (acero inoxidable) dentro de una aguja donde se encuentra el implante, sujeto por un manguito (silicona). El émbolo es controlado por una palanca en el lado del cuerpo del aplicador. La aguja viene protegida por un tapón y la palanca por una lengüeta de seguridad.

El aplicador que contiene el implante se envasa en una bolsa laminada sellada que contiene secante.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

OZURDEX es para un solo uso.

Cada aplicador debe utilizarse sólo para el tratamiento de un único ojo.

Si el sello de la bolsa laminada que contiene el aplicador está dañado, no lo utilice. Una vez abierta la bolsa laminada, el aplicador debe utilizarse inmediatamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Co. Mayo
Westport
Irlanda

- 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

- 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Irlanda

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) decidirá el material educativo final con la autoridad nacional competente.

EL TAC debe asegurar que, antes del lanzamiento, todos los médicos que se espera que prescriban o usen OZURDEX reciban un paquete informativo para profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- Información para el médico
- Vídeo del procedimiento de inyección intravítrea
- Pictograma del procedimiento de inyección intravítrea
- Paquete informativo para el paciente

La información para el médico debe incluir los siguientes elementos clave:

- Resumen de las características del producto
- Técnicas asépticas para minimizar el riesgo de infección
- Uso de antibióticos
- Técnicas para la inyección intravítrea
- Supervisión del paciente posterior a la inyección intravítrea
- Principales signos y síntomas de los acontecimientos adversos relacionados con la inyección intravítrea, entre los que se incluyen un aumento de la presión intraocular, glaucoma, hipertensión ocular, cataratas, cataratas traumáticas asociadas a la técnica de inyección, desprendimiento de vítreo, hemorragia vítrea, endoftalmitis, fallo mecánico del dispositivo y colocación incorrecta del implante
- Tratamiento de acontecimientos adversos relacionados con la inyección intravítrea

El paquete informativo para el paciente debe proporcionarse en forma de folleto informativo para el paciente y de CD de audio, que incluirán los siguientes elementos clave:

- Folleto informativo para el paciente
- Preparación para el tratamiento con OZURDEX
- Pasos posteriores al tratamiento con OZURDEX
- Principales signos y síntomas de acontecimientos adversos graves, entre los que se incluyen presión intraocular e hipertensión ocular
- Cuándo solicitar asistencia de urgencia a su proveedor de asistencia sanitaria

- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El TAC debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 2.0 de marzo de 2010 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 2.0 de marzo de 2010 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la EMEA

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA AMPLIADA DE LA BOLSA Y DE LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador.
Dexametasona.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un implante contiene 700 microgramos de dexametasona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene:

- 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma éster.
- 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma ácida.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Implante intravítreo en aplicador.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravítrea.
No utilizar si el sello de la bolsa laminada está dañado.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierta la bolsa, utilice el aplicador inmediatamente.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL APLICADOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador.
Dexametasona.
Vía intravítrea.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 implante.

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador Dexametasona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es OZURDEX y para qué se utiliza
2. Antes de usar OZURDEX
3. Cómo usar OZURDEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de OZURDEX
6. Información adicional

1. QUÉ ES OZURDEX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de OZURDEX es dexametasona. La dexametasona pertenece a un grupo de medicamentos denominados corticosteroides.

OZURDEX se utiliza para tratar la pérdida de visión en adultos provocada por una obstrucción de las venas del ojo. Esta obstrucción causa una acumulación de líquidos que provoca inflamación en la zona de la retina (una capa fotosensible que se encuentra en la parte posterior del ojo) denominada mácula. Esta inflamación puede producir daños en la mácula que afecten a su visión central, la cual se emplea para tareas como la lectura. OZURDEX actúa reduciendo esta inflamación macular, ayudando a reducir o evitar más daños a la mácula.

2. ANTES DE USAR OZURDEX

No use OZURDEX

- si es alérgico (hipersensible) a la dexametasona o a cualquiera de los demás componentes de OZURDEX (para consultar la lista completa de excipientes, consulte la sección 6 “INFORMACIÓN ADICIONAL”);
- si tiene una infección de cualquier tipo en el ojo o alrededor de él (bacteriana, vírica o fúngica);
- si tiene glaucoma o presión elevada en el ojo que no puede controlarse adecuadamente con los medicamentos que está tomando.

Tenga especial cuidado con OZURDEX

Antes de su inyección de OZURDEX, informe a su médico si:

- se ha sometido a cirugía para las cataratas;
- está tomando algún medicamento para diluir la sangre; o
- ha sufrido una infección por herpes simple en su ojo en el pasado (una úlcera en el ojo que ha permanecido durante mucho tiempo, o una herida en el ojo).

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla los siguientes síntomas después de la inyección de OZURDEX:

- pérdida de visión o visión borrosa;
- dolor o molestias oculares;
- empeoramiento de los ojos rojos;

- sensación de manchas delante del ojo (en ocasiones denominadas “moscas volantes”);
- aumento de la fotosensibilidad;
- cualquier secreción del ojo.

En algunos pacientes, la presión en el ojo puede aumentar durante un breve período de tiempo justo después de la inyección, o incluso puede desarrollarse una infección ocular.

El aumento de la presión en el ojo también puede producirse en cualquier momento después de la inyección y puede que usted no lo note, de modo que su médico le realizará revisiones regulares después del tratamiento.

No se ha estudiado la inyección de OZURDEX en ambos ojos al mismo tiempo y por tanto no se recomienda. Su médico no debe inyectar OZURDEX en ambos ojos al mismo tiempo.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en niños y adolescentes, por lo que no se recomienda.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia acerca del uso de OZURDEX en mujeres embarazadas o en período de lactancia. No debe utilizarse OZURDEX durante el embarazo o el período de lactancia, a menos que su médico considere que es realmente necesario. Consulte a su médico antes de empezar el tratamiento con OZURDEX si está embarazada o planea quedar embarazada, o si está en período de lactancia. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Después del tratamiento con OZURDEX puede reducirse su visión durante un corto período de tiempo. En caso de producirse dicho efecto, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que vuelva a mejorar su vista.

3. CÓMO USAR OZURDEX

Todas las inyecciones de OZURDEX deben ser administradas por un médico especialista en la vista debidamente cualificado.

La dosis habitual es la administración de un implante inyectado en el ojo. Si el efecto de esta inyección desaparece y su médico lo recomienda, puede inyectarse otro implante en el ojo.

Su médico le indicará que use un colirio antibiótico regularmente antes y después de cada inyección para evitar la aparición de una infección ocular. Siga estas instrucciones con atención.

El día de la inyección, su médico puede utilizar un colirio antibiótico para evitar infecciones. Asimismo, su médico le administrará una anestesia local para reducir o evitar cualquier dolor producido por la inyección. Puede oír un “clic” durante la inyección de OZURDEX, lo cual es normal.

Al final de este prospecto aparecen instrucciones detalladas para su médico acerca de cómo inyectar OZURDEX.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, OZURDEX puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que aparecen a continuación se define de acuerdo con la convención siguiente:

Muy frecuente	afecta a más de 1 de cada 10 personas.
Frecuente	afecta a entre 1 y 10 de cada 100 personas.
Poco frecuente	afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 personas.
Raro	afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas.
Muy raro	afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas.
Frecuencia no conocida	la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Con OZURDEX pueden observarse los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: Incremento de la presión ocular, hemorragia de la superficie del ojo.

Frecuentes: Elevada presión en el ojo, desprendimiento de la gelatina en el interior del ojo desde la capa fotosensible en la parte posterior del ojo (desprendimiento vítreo), empañamiento del cristalino (cataratas), hemorragia en el interior del ojo*, dificultades para ver con claridad, sensación de manchas delante del ojo (incluidas las “moscas volantes”)*, dolor ocular*, visualización de ráfagas de luz*, inflamación de la superficie del ojo*, sensación de atravesar niebla*, enrojecimiento del ojo*.

Poco frecuentes: Desgarro de la capa fotosensible de la parte posterior del ojo (desgarro de la retina)*, aumento de proteínas en la parte frontal del ojo debido a la inflamación*, dolor de cabeza.

*Algunos de estos efectos adversos pueden ser provocados por la inyección y no por el implante de OZURDEX.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE OZURDEX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice OZURDEX después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la bolsa, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de OZURDEX

- El principio activo es la dexametasona.
- Cada implante contiene 700 microgramos de dexametasona.
- Los demás componentes son: 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma éster y 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma ácida.

Aspecto de OZURDEX y contenido del envase

OZURDEX es un implante en forma de varilla en el interior de la aguja de un aplicador. Una bolsa laminada sellada, dentro de una caja, contiene el aplicador y un paquete de material desecante. Una caja contiene un aplicador con un implante, el cual se utilizará una vez y se desechará.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Allergan *n.v.*
Terhulpesteenweg 6D
B-1560 Hoeilaart
Tél/Tel: +32 (0)2 351 2424
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Luxembourg/Luxemburg

Allergan *n.v.*
Terhulpesteenweg 6D
B-1560 Hoeilaart
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 351 2424
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

България

Евофарма АГ
Представителство ул. Персенк 73, ап. 27, ет. 8
1164 София
Тел.: +359 2 962 12 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Magyarország

Vicis Pharma Kft.
Kapás utca 11-15., Buda Business Center
H-1027 Budapest
Tel.: +36 1 457 9921
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Česká republika

NEOMED s.r.o.
Sodomkova 1474/6, Praha 10
CZ-102 00
Tel: +420 274 008 411
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Malta

Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
United Kingdom/Renju Unit
Tel: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Danmark

Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 3-5
S-194 81 Upplands Väsby
Sverige
Tlf: + 46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Deutschland

Pharm-Allergan GmbH
Pforzheimer Straße 160
D-76275 Ettlingen
Tel: + 49 (0)7243 501 0
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Eesti

Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Ühendkuningriik
Tel: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ελλάδα

Nexus Medicals A.E.
12^ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας & Ζακύνθου
GR-144 51 Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ: + 30 2 10 285 2266
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

España

Allergan S.A.U
Edificio la Encina
Plaza de la Encina, 10-11
E-28760 Tres Cantos
Madrid
Tel: + 34 91 807 6130
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

France

Allergan France S.A.S
Bâtiment A
4 place de la Défense
92400 Courbevoie
Tel : +33 (0)1 49 07 83 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Nederland

Allergan n.v.
Terhulpseseenweg 6D
B-1560 Hoeilaart
België
Tel: + 32 (0)2 351 24 24
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Norge

Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 3-5
S-194 81 Upplands Väsby
Sverige
Tlf: + 46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Österreich

Pharm-Allergan GmbH
Pforzheimer Straße 160
D-76275 Ettlingen
Deutschland
Tel: + 49 (0)7243 501 0
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Polska

Ewopharma AG Sp z o.o.
ul.Świętokrzyska 36/16
PL-00 116 Warszawa
Tel.: +48 22 620 11 71
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Portugal

Profarin Lda.
Rua da Quinta dos Grilos, 30
P-2790-476 Carnaxide
Tel: + 351 21 425 3242
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

România

Ewopharma AG România
Intrarea Eliza Zamfirescu Leonida nr.13, ap.2,
sector 1
București 011372-RO
Tel.: +40 21 260 13 44
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ireland

Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
United Kingdom
Tel: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-212 Garðabær
Sími: + 354 535 7000
Netfang: uk_medinfo@allergan.com

Italia

Allergan S.p.A
Via S.Quasimodo 134/138
I-00144 Roma
Tel: + 39 06 509 561
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Κύπρος

Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Latvija

Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Lielbritānija
Tel: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Cesta 24. junija 23
SI-1231 Ljubljana – Črnuče
Tel: + 386 1 5372866(0) 590 848 40
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Slovenská republika

NEOMED,s.r.o., pobočka Bratislava
Št'astná 11
SK-821 05 Bratislava
Tel: +421 2 434 150 12
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Suomi/Finland

Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 3-5
S-194 81 Upplands Väsby
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: + 46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Sverige

Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 3-5
S-194 81 Upplands Väsby
Tel: +46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

United Kingdom

Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Tel: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Lietuva
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Jungtinė Karalystė
Tel: + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL DEL SECTOR SANITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un implante contiene 700 microgramos de dexametasona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante intravítreo en aplicador.

Dispositivo de inyección desechable que contiene un implante invisible en forma de varilla. El implante mide aproximadamente 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

OZURDEX está indicado en adultos para el tratamiento del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR); ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

OZURDEX debe ser administrado por un oftalmólogo con suficiente experiencia en inyecciones intravítreas.

Posología

La dosis recomendada es de un implante OZURDEX para ser administrado por vía intravítrea en el ojo afectado. No se recomienda la administración al mismo tiempo en ambos ojos (ver sección 4.4).

Puede considerarse repetir la dosis cuando un paciente presente una respuesta al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual y el médico estime que dicha repetición puede resultar beneficiosa y no expone al paciente a un riesgo significativo (ver sección 5.1).

No debe repetirse el tratamiento en pacientes que alcancen y mantengan una mejoría de su visión. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que sufran un deterioro de su visión que no se ralentiza con OZURDEX.

Existe información muy limitada sobre los intervalos de repetición de dosis inferiores a 6 meses (ver sección 5.1). Actualmente, no hay experiencia en administraciones repetidas de más de dos implantes en oclusión venosa retiniana.

Debe monitorizarse a los pacientes después de la inyección a fin de que pueda iniciarse un tratamiento temprano en caso de producirse una infección o un incremento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No se necesita ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población.

Población pediátrica

No existe ningún uso relevante de OZURDEX en la población pediátrica para edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR).

Forma de administración

Implante intravítreo en aplicador de un solo uso y sólo para administración intravítrea.
Cada aplicador debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo.

La inyección intravítrea debe realizarse en condiciones asépticas controladas, entre las que se incluyen el uso de guantes estériles, paños estériles y un espéculo estéril para el párpado (o equivalente).

Debe administrarse un antimicrobiano tópico de amplio espectro anteriormente y el día del procedimiento de inyección. Debe emplearse una anestesia local adecuada. Saque la bolsa laminada de la caja y revísela a fin de comprobar que no presenta daños (ver sección 6.6). A continuación, en un medio estéril, abra la bolsa laminada y coloque suavemente el aplicador sobre una bandeja estéril. Retire con cuidado el tapón del aplicador. Una vez abierta la bolsa laminada, el aplicador debe utilizarse inmediatamente.

Sujete el aplicador con una mano y retire la lengüeta de seguridad del aplicador. No tuerza ni doble la lengüeta. Con el bisel de la aguja hacia arriba y alejado de la esclerótica, introduzca la aguja aproximadamente 1 mm en la esclerótica. A continuación, diríjala hacia el centro del ojo, al interior de la cavidad vítrea, hasta que el manguito de silicona toque la conjuntiva. Presione despacio el botón hasta oír un clic. Antes de retirar el aplicador del ojo, asegúrese de que el botón se encuentre totalmente presionado y que se ha nivelado al ras de la superficie del aplicador. Retire la aguja en la misma dirección que para su introducción en la cavidad vítrea.

Inmediatamente después de la inyección de OZURDEX, utilice oftalmoscopia indirecta en el cuadrante en que se practicó la inyección a fin de confirmar que la implantación se ha realizado correctamente. La visualización resulta posible en la gran mayoría de los casos. En los casos en que no puede observarse el implante, debe coger una torunda de algodón estéril y presionar levemente sobre el lugar de inyección para desplazar el implante hasta que pueda verse.

Después de la inyección intravítrea, debe continuar el tratamiento de los pacientes con un antimicrobiano de amplio espectro.

4.3 Contraindicaciones

OZURDEX está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o ante la sospecha de su existencia, incluida la mayoría de las enfermedades víricas de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial activa por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones microbacterianas y enfermedades fúngicas.
- Glaucoma avanzado que no puede controlarse adecuadamente sólo con fármacos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización

Cualquier inyección intravítrea puede asociarse con endoftalmitis, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse las técnicas de inyección asépticas adecuadas. Asimismo, los pacientes deben someterse a revisiones después de la inyección, de modo que pueda comenzarse un tratamiento temprano en caso de aparecer cualquier posible infección o de producirse un aumento de la presión intraocular. Este control puede consistir en una revisión de la perfusión de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, tonometría en los 30 minutos siguientes a la inyección y biomicroscopía entre dos y siete días después de la inyección.

Debe solicitarse a los pacientes que informen inmediatamente de la aparición de cualquier síntoma que pueda indicar endoftalmitis o cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados.

Reacciones adversas

El uso de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior, glaucoma e infecciones oculares secundarias.

En estudios clínicos, las cataratas aparecieron con mayor frecuencia en pacientes con lentes fáquicas a quienes se administró una segunda inyección (ver sección 4.8). De estos 368 casos, sólo se necesitó cirugía en uno de ellos durante el primer tratamiento, y en 3 de los 302 casos durante el segundo. Como es predecible con el tratamiento ocular con esteroides e inyecciones intravítreas, pueden aparecer incrementos de la presión intraocular (PIO). De los pacientes que presentaron un incremento de la PIO igual o mayor a 10 mm Hg con respecto al momento inicial, la mayor parte presentó este aumento de la PIO en torno a los 60 días después de la inyección. Los pacientes menores de 45 años presentan más probabilidades de sufrir un aumento de la PIO, de modo que se requiere un control regular de ésta, debiendo tratarse adecuadamente cualquier incremento tras la inyección.

Otras advertencias y precauciones

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de *herpes simple ocular* y no deben utilizarse en caso de *herpes simple ocular* activo.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OZURDEX administrado al mismo tiempo en ambos ojos, por lo que no se recomienda.

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes afáquicos, de modo que el uso de OZURDEX en este tipo de pacientes debe realizarse con precaución.

No se ha estudiado el uso de OZURDEX en pacientes con edema macular tras OVR con isquemia retiniana significativa, por lo que no se recomienda el uso de OZURDEX.

Se utilizó un tratamiento anticoagulante en el 1,7% de los pacientes a quienes se administró OZURDEX, sin que se notificaran acontecimientos adversos hemorrágicos. Los antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel, se utilizaron en algún momento de los estudios clínicos en más del 40% de los pacientes. En pacientes de ensayos clínicos en tratamiento con antiagregantes plaquetarios, la incidencia de hemorragia resultó mayor en pacientes a quienes se inyectó OZURDEX (27%) en comparación con el grupo control (20%). La reacción adversa hemorrágica más común fue la hemorragia conjuntival (24%). OZURDEX debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicamentos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La absorción sistémica es mínima y no se esperan interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos teratogénos tras la administración oftálmica tópica (ver sección 5.3). No existen datos adecuados acerca del uso de dexametasona intravítrea en mujeres embarazadas. El tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides durante el embarazo aumenta el riesgo de retraso de crecimiento intrauterino y de insuficiencia adrenal en el neonato. Por tanto, aunque se espera que la exposición sistémica de dexametasona sea muy baja tras la administración intraocular local, no se recomienda utilizar OZURDEX durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto.

Lactancia

La dexametasona se excreta en la leche materna. No se prevé que produzca ningún efecto en el niño debido a la vía de administración y a los niveles sistémicos resultantes. Sin embargo, no se recomienda el uso de OZURDEX durante la lactancia, salvo que resulte claramente necesario.

Fertilidad

No existen datos acerca de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes pueden presentar temporalmente visión reducida después de la administración de OZURDEX mediante inyección intravítrea (ver sección 4.8). No se debe conducir ni utilizar máquinas hasta que este efecto desaparezca.

4.8 Reacciones adversas

- a) Se evaluó la seguridad clínica de OZURDEX en dos estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con inyección simulada en que participaron pacientes con edema macular tras oclusión venosa retiniana central u oclusión de rama venosa retiniana. En los dos estudios de fase III se aleatorizó a un total de 427 pacientes con tratamiento con OZURDEX y a 426 con intervención simulada. Un total de 401 pacientes (94%) aleatorizados y tratados con OZURDEX completaron el período de tratamiento inicial (hasta el día 180).

El 47,3% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes a quienes se administró OZURDEX fueron el incremento de la presión intraocular (24%) y la hemorragia conjuntival (14,7%).

El perfil de reacciones adversas en pacientes con ORVR fue similar al observado en pacientes con OVCR, a pesar de que la incidencia general de reacciones adversas fue mayor para el subgrupo de pacientes con OVCR.

- b) Durante los ensayos clínicos en fase III, se notificaron las siguientes reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento con OZURDEX:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

<u>Clase de órgano o sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	poco frecuente	Cefalea.
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	Aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival*.
	frecuentes	Hipertensión ocular, desprendimiento de vítreo, cataratas, cataratas subcapsulares, hemorragia vítrea*, alteración de la visión, opacidades vítreas* (incluidas moscas volantes), dolor ocular*, fotopsia*, edema conjuntival*, presencia de células en la cámara anterior*, hiperemia conjuntival*.
	poco frecuentes	Desgarro de la retina*, destellos en la cámara anterior*.

* Reacciones adversas que se consideran relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, más que con el implante de dexametasona.

- c) El incremento de la presión intraocular (PIO) con OZURDEX alcanzó su máximo el día 60, volviendo a los niveles iniciales en torno al día 180. Los aumentos de la PIO no necesitaron tratamiento o bien respondieron al uso temporal de medicamentos tópicos para la reducción de la PIO. Durante el período de tratamiento inicial, el 0,7% (3/421) de los pacientes tratados con OZURDEX necesitó procedimientos láser o quirúrgicos para solucionar el incremento de la PIO en el ojo de estudio, en comparación con el 0,2% (1/423) de los pacientes en el grupo controlado con inyección simulada.

El perfil de reacciones adversas de 341 pacientes analizados tras una segunda inyección de OZURDEX fue similar al perfil tras la primera inyección. El 54% de los pacientes presentó al menos una reacción adversa. La incidencia de incremento de la PIO (24,9%) fue similar a la observada tras la primera inyección y también volvió al nivel inicial el día 180 de la fase abierta. La incidencia general de cataratas fue superior después de 1 año en comparación con los 6 meses iniciales.

4.9 Sobredosis

En caso de producirse una sobredosis, debe controlarse y tratarse la presión intraocular, si el médico lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antiinflamatorios, Código ATC: S01BA01

La dexametasona, un potente corticosteroide, ha demostrado reducir la inflamación inhibiendo el edema, la deposición de fibrina, la fuga capilar y la migración fagocítica de la respuesta inflamatoria. El factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) es una citoquina que se expresa en concentraciones elevadas cuando aparece el edema macular. Se trata de un potente activador de la permeabilidad vascular. Los corticosteroides han demostrado inhibir la expresión del FCEV. Además, los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales han sido identificadas como mediadoras del edema macular cistoide.

La eficacia de OZURDEX se evaluó en dos estudios de diseño idéntico, multicéntricos, paralelos, doble ciego, aleatorizados, controlados con inyección simulada y sumando entre ambos un total de

1.267 pacientes, a quienes se les administraron implantes de 350 µg ó 700 µg de dexametasona o se les practicó una intervención simulada (estudios 206207-008 y 206207-009). Un total de 427 pacientes recibió OZURDEX, 414 pacientes recibieron 350 µg de dexametasona y 426 pacientes recibieron inyección simulada.

De acuerdo con los resultados de los análisis agrupados, el tratamiento con implantes OZURDEX mostró una tasa de respondedores significativamente mayor, definida como una mejora igual o superior a 15 letras desde el momento inicial en Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) en el día 90 tras la inyección de un único implante, en comparación con el grupo tratado con inyección simulada ($p < 0,001$).

En la Tabla 2 se presenta la proporción de pacientes que alcanzó la medida de eficacia primaria, mejora igual o superior a 15 letras con respecto al momento inicial en la (AVMC) tras la inyección de un único implante. Se observó cierto efecto del tratamiento en el momento de la primera revisión, el día 30, observándose el efecto máximo el día 60, y la diferencia en la tasa de respondedores resultó estadísticamente significativa en favor de OZURDEX, en comparación con el grupo con inyección simulada, en todos los tiempos de estudio hasta el día 90 tras la inyección. Se continuó observando una proporción numéricamente mayor de respondedores, mejora igual o superior a 15 letras con respecto al inicio en la AVMC, entre los tratados con OZURDEX en comparación con los del grupo con inyección simulada el día 180.

Tabla 2. Proporción de pacientes con mejora igual o superior a 15 letras en la Agudeza Visual Mejor Corregida en el ojo de estudio (Datos agrupados, población ITT)

Visita	OZURDEX N = 427	Grupo controlado con inyección simulada N = 426
Día 30	21,3% ^a	7,5%
Día 60	29,3% ^a	11,3%
Día 90	21,8% ^a	13,1%
Día 180	21,5%	17,6%

^{a)} Proporción significativamente mayor con OZURDEX en comparación con el grupo de inyección simulada ($p < 0,001$).

El cambio medio de la AVMC desde el momento inicial resultó significativamente mayor con OZURDEX, en comparación con el grupo con inyección simulada, en todos los tiempos de medición.

En cada estudio de fase III y en el análisis conjunto, el tiempo hasta alcanzar la mejora igual o superior a 15 letras (3 líneas) en las curvas de respuesta acumulativas de la AVMC fue significativamente diferente con OZURDEX en comparación con el grupo con inyección simulada ($p < 0,001$), alcanzando antes los pacientes tratados con OZURDEX la mejora de 3 líneas en la AVMC en comparación con los tratados con inyección simulada.

OZURDEX fue numéricamente superior a la inyección simulada en la prevención de la pérdida de visión, lo que se demostró con la menor proporción de pacientes con un deterioro igual o superior a 15 letras en el grupo de OZURDEX a lo largo del periodo de evaluación de 6 meses.

En cada uno de los estudios de fase III y en el análisis conjunto, el grosor medio de la retina fue significativamente inferior y la reducción media desde el inicio resultó significativamente mayor con OZURDEX (-207,9 micras), en comparación con el grupo con inyección simulada (-95,0 micras) el día 90 ($p < 0,001$, datos agrupados). De este modo, este dato anatómico apoyó el efecto del tratamiento evaluado mediante la AVMC el día 90. El día 180, la reducción media del grosor de la retina (-119,3 micras) no fue significativa en comparación con el grupo con inyección simulada.

Aquellos pacientes con una puntuación en la AVMC < 84 o un grosor de la retina superior a 250 micras, mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) y si en opinión del investigador, el tratamiento no supondría un riesgo; cumplían los requisitos para la administración del tratamiento con

OZURDEX en una extensión de fase abierta. De los pacientes tratados en la fase abierta, el 93% recibió una inyección de OZURDEX entre 5 y 7 meses después del tratamiento inicial.

Al igual que en el tratamiento inicial, la respuesta máxima se observó el día 60 de la fase abierta. Las tasas de respondedores acumuladas resultaron superiores durante toda la fase abierta en aquellos pacientes con dos inyecciones consecutivas de OZURDEX, en comparación con aquellos que no habían recibido una inyección de OZURDEX en la fase inicial.

La proporción de pacientes respondedores en cada tiempo de estudio siempre fue mayor después del segundo tratamiento en comparación con el primer tratamiento. Por su parte, retrasar el tratamiento durante 6 meses produce una menor proporción de respondedores en todos los tiempos del estudio en la fase abierta, cuando se compara con aquellos que recibieron una segunda inyección de OZURDEX.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con OZURDEX en todos los subgrupos de la población pediátrica en la oclusión vascular de la retina. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas de un subgrupo de 21 pacientes en los dos estudios de eficacia de 6 meses antes de la dosis y los días 7, 30, 60 y 90 tras el implante intravítreo con 350 µg o 700 µg de dexametasona. El 95% de los valores de concentración plasmática de dexametasona para el grupo con la dosis de 350 µg y el 86% para el grupo con la dosis de 700 µg se encontraban por debajo del límite inferior de determinación cuantitativa (0,05 ng/ml). El valor más elevado de concentración plasmática, 0,094 ng/ml, se observó en un sujeto del grupo de 700 µg. La concentración plasmática de dexametasona no pareció estar relacionada con la edad, el peso corporal ni el sexo de los pacientes.

En un estudio de 6 meses con monos, tras una única inyección intravítrea de OZURDEX, la $C_{\text{máx}}$ de dexametasona en el humor vítreo fue de 100 ng/ml el día 42 después de la inyección y de 5,57 ng/ml el día 91. La dexametasona permaneció detectable en el humor vítreo 6 meses después de la inyección. El orden de concentración de dexametasona fue retina>iris>cuerpo ciliar>humor vítreo>humor acuoso>plasma.

En un estudio metabólico *in vitro*, tras la incubación de [14C]-dexametasona con tejidos humanos de córnea, cuerpo ciliar-iris, coroides, retina, humor vítreo y esclerótica durante 18 horas, no se observaron metabolitos. Esto es consistente con los resultados obtenidos en estudios de metabolismo ocular realizados en monos y conejos.

La dexametasona se metaboliza en última instancia en metabolitos hidro y liposolubles que pueden excretarse en la bilis y en la orina.

La matriz de OZURDEX se degrada lentamente en ácido láctico y ácido glicólico mediante hidrólisis simple, degradándose después en dióxido de carbono y agua.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

No se dispone de datos acerca de la mutagenicidad, del potencial carcinogénico ni de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo de OZURDEX. La dexametasona ha demostrado ser teratógena en ratones y conejos tras la aplicación oftálmica tópica.

Se ha observado en ratones la exposición a la dexametasona en el ojo sano o sin tratamiento vía difusión contralateral tras la administración del implante en el segmento posterior del ojo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma éster.
- 50:50 poli D,L-láctido-co-glicólido en forma ácida.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 envase contiene:

1 implante estéril de liberación sostenida en forma de varilla con 700 microgramos de dexametasona en la aguja (acero inoxidable) de un aplicador desechable.

El aplicador consiste en un émbolo (acero inoxidable) dentro de una aguja donde se encuentra el implante, sujeto por un manguito (silicona). El émbolo es controlado por una palanca en el lado del cuerpo del aplicador. La aguja viene protegida por un tapón y la palanca por una lengüeta de seguridad.

El aplicador que contiene el implante se envasa en una bolsa laminada sellada que contiene secante.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

OZURDEX es para un solo uso.

Cada aplicador debe utilizarse sólo para el tratamiento de un único ojo.

Si el sello de la bolsa laminada que contiene el aplicador está dañado, no lo utilice. Una vez abierta la bolsa laminada, el aplicador debe utilizarse inmediatamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Co. Mayo
Westport
Irlanda

- 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

- 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.