



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-151837945-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-151837945-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OZURDEX / DEXAMETASONA, Forma farmacéutica y concentración: IMPLANTE BIODEGRADABLE PARA INYECCION OFTALMICA INTRAVITREA / 0,7 mg/dosis; aprobado por Certificado N° 56.234.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

OZURDEX / DEXAMETASONA, Forma farmacéutica y concentración: IMPLANTE BIODEGRADABLE PARA INYECCION OFTALMICA INTRAVITREA / 0,7 mg/dosis; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-20253736-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-20254406-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.234., cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospecto e informacion para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-151837945-APN-DGA#ANMAT

F1b

AB

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.03.06 17:53:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 17:53:40 -03:00

OZURDEX®
DEXAMETASONA 0,7 mg/dosis
Implante biodegradable para
inyección oftálmica intravítrea

Industria Irlandesa

Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN.

Cada implante intravítreo biodegradable contiene:

Principio Activo: Dexametasona 0,7 mg

Excipientes: Resomer® RG 502 H - Poli (D,L- láctido-co-glicólido) 50:50 PLGA éster -, Resomer® RG 502 - Poli (D,L- láctido-co-glicólido) 50:50 PLGA ácido, c.s.

2. ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antiinflamatorio

Código ATC: S01B A01

3. INDICACIONES.

3.1 BRVO y CRVO.

OZURDEX® (implante biodegradable de dexametasona) contiene un corticosteroide indicado para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular secundario debido a la oclusión de la rama venosa de la retina (BRVO) u oclusión de la vena central de la retina (CRVO).

3.2 Uveítis.

OZURDEX® (implante biodegradable de dexametasona) está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo.

3.3 Edema Macular Diabético (DME).

OZURDEX® (implante biodegradable de dexametasona) está indicado para el tratamiento del edema macular diabético.

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

4.1 Mecanismo de Acción

Dexametasona, un potente corticosteroide, ha demostrado ser un supresor de la inflamación por inhibición de múltiples citoquinas inflamatorias, resultando en la disminución del edema, depósito de fibrina, permeabilidad capilar y migración de células inflamatorias.

El Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) es la citoquina que se expresa en elevadas concentraciones en el marco de un edema macular. Es un potente promotor de la permeabilidad vascular.

Se ha demostrado que los corticosteroides inhiben la expresión de VEGF. Adicionalmente, los corticosteroides previenen la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales han sido identificadas como mediadores del edema macular cistoide.

OZURDEX® contiene 700 µg de dexametasona micronizada en una matriz polimérica biodegradable que se inyecta directamente en el segmento posterior del ojo con un aplicador.

Con el tiempo el polímero se degrada a agua y dióxido de carbono, liberando gradualmente dexametasona al vítreo, permitiendo niveles sostenidos de fármaco en la zona blanco con una cantidad total inferior de fármaco administrada que a través de otras vías de administración de corticoesteroides. Más aún, la administración de **OZURDEX®** directamente en la cavidad vítrea reduce el potencial de efectos sistémicos en comparación con otras vías de administración.

La dosis de dexametasona liberada por **OZURDEX®** cada 6 meses es menor que la dosis fisiológica

de reemplazo habitual diaria (0,75 mg).

4.2 Farmacocinética clínica:

En los estudios fase 3 de RVO, 008 y 009, se obtuvieron muestras de sangre de un subgrupo de pacientes antes de la dosis y en los días 1, 7, 30, 60, y 90 para determinar las concentraciones plasmáticas de dexametasona. En ambos estudios, la mayor parte de las concentraciones estuvo debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 0,05 ng/mL. Ambos estudios demostraron que las concentraciones plasmáticas de dexametasona de 10 de 73 muestras del grupo **OZURDEX**[®] y de 2 de 42 muestras del grupo DEX 350 estaban por encima de LLOQ, entre 0,0521 ng/mL y 0,0940 ng/mL (Módulo 2.5.3, 23Dec08).

En los estudios fase 3 de DME (edema macular diabético), las muestras sanguíneas se obtuvieron a partir de un subgrupo de pacientes en la predosis en los días 1, 7, 21, y en los meses 1,5 y 3 para determinar las concentraciones plasmáticas de dexametasona. En ambos estudios, la mayoría de las concentraciones se encontraban bajo el LLOQ de 0,05 ng/mL. La concentración plasmática de dexametasona, de 5/52 muestras del grupo **OZURDEX**[®] y 0/60 muestras del grupo DEX 350, estuvieron sobre el LLOQ, variando entre 0,0599 ng/mL a 0,102 ng/mL (OZURDEX DME GTL v1.0).

La dosis oral típica de dexametasona usada como dosis fisiológica de reemplazo de corticoide es 0,75 mg diarios (AHFS Drug Information, 2008). La concentración plasmática que se espera de dicha dosis se puede calcular a partir de la mediana de concentración sérica, 61,6 ng/mL, medida por Weijtens (1998) 1 a 3 horas después de una dosis de 7,5 mg de dexametasona oral. Esto sugiere una concentración plasmática de aproximadamente 6,16 ng/mL para la dosis fisiológica de reemplazo de 0,75 mg. La concentración plasmática más elevada, única, de dexametasona observada en los estudios, 0,0940 ng/mL, fue sólo 1,53% del valor observado.

Este valor es solo 13,4% del valor de la concentración sérica de 0,7 ng/mL observado después de múltiples aplicaciones oculares de 1 gota de dexametasona fosfato disódico (0,1%) en un ojo cada 1,5 horas (Weijtens 2002).

No hubo correlaciones aparentes entre la concentración plasmática de dexametasona y edad, peso corporal, o género.

Los resultados muestran que la exposición sistémica de dexametasona fue mínima, pero dosis-dependiente en pacientes que habían recibido una administración de **OZURDEX**[®] o DEX 350.

5. POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Producto para inyección oftálmica intravítrea únicamente.

La administración de **OZURDEX**[®] está recomendada cuando hay evidencia de edema macular o permeabilidad vascular en la mácula.

La dosis recomendada para el tratamiento de edema macular luego de oclusión de la rama venosa de la retina (BRVO) u oclusión de la vena central de la retina (CRVO), para el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo y el tratamiento del Edema Macular Diabético es 0,7 mg por ojo (el contenido entero de un dispositivo aplicador de uso único). Se recomienda re-inyección de **OZURDEX**[®] para el tratamiento de edema macular debido a BRVO o CRVO cuando hay recurrencia de edema macular o permeabilidad vascular en la mácula. Se recomienda re-inyección de **OZURDEX**[®] para el tratamiento del edema macular diabético cuando haya presencia de edema macular.

- Forma de Administración.

El procedimiento de inyección intravítrea deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas controladas las cuales incluyen desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, y un blefarostato estéril (o equivalente).

El historial clínico del paciente en lo referente a reacciones de hipersensibilidad debe ser cuidadosamente evaluado antes de realizar el procedimiento intravítreo.

Previo a la inyección, la piel periocular, el párpado y la superficie ocular deben ser desinfectadas (por ejemplo, gotas de solución de yodo povidona 5% en la conjuntiva), debe administrarse anestesia local adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro. La técnica aséptica debe ser mantenida en todo momento, antes y durante el procedimiento de inyección.

Remover el sobre de aluminio de la caja y examinar si presenta daños. Luego, en el campo estéril, abrir el sobre de aluminio y suavemente colocar el aplicador en una bandeja estéril.

Cuidadosamente remover la tapa del aplicador. Sostener el aplicador con una mano y tirar de la lengüeta de seguridad del mismo hacia afuera. No doble o flexione la lengüeta.

Con el eje a lo largo del aplicador paralelo al limbo ingresar a la esclera en un ligero ángulo oblicuo con el bisel de la aguja hacia arriba y a distancia de la esclera a fin de crear un trayecto de grosor parcial de 1-2 mm de largo paralelo al limbo (no mayor al largo del bisel de la aguja).

Luego redireccionar perpendicularmente hacia el centro de la cavidad vítrea, esto crea una punción escleral autosellante de dos planos. Avanzar la aguja hasta que la cavidad vítrea sea ingresada y la cubierta de silicona se encuentre contra la conjuntiva. No avanzar la aguja pasado este punto donde la cubierta toca la conjuntiva. Al redireccionar dentro de la cavidad vítrea, tener en cuenta el hecho que el implante puede tener hasta 6.5 mm de largo. Lentamente, presionar el botón accionador hasta notar un clic audible o palpable. (Nota: en ocasiones un pequeño y leve clic es escuchado o sentido mientras que el botón está solo parcialmente presionado). Antes de retirar el aplicador del ojo, asegurarse que el botón accionador ha sido totalmente presionado y ha quedado trabado con la superficie del aplicador. La velocidad de la inyección es proporcional a la velocidad con que el botón es presionado. Remover la aguja del ojo, de ser posible siguiendo la misma dirección usada para entrar al vítreo.

Después de la inyección intravítrea, se puede tratar a los pacientes con antibióticos, y se los deberá monitorear.

El monitoreo puede consistir en un chequeo de la perfusión de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, tonometría dentro de los 30 minutos luego de la inyección, y biomicroscopía entre 2 y 7 días luego de la inyección.

Los pacientes deberán ser instruidos acerca de reportar sin demora cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis.

Cada aplicador sólo puede ser utilizado para el tratamiento de un sólo ojo. Si el ojo contralateral requiere tratamiento, debe ser usado un nuevo aplicador y el campo estéril, jeringa, guantes, paños y el blefarostato deberán ser cambiados antes de administrar **OZURDEX**® en el otro ojo.

6. CONTRAINDICACIONES.

OZURDEX® está contraindicado en:

- Pacientes con infecciones oculares o periculares activas o con sospecha de las mismas, tales como la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo la queratitis simple por el herpes epitelial activo (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones por micobacterias y enfermedades causadas por hongos.
- Pacientes con glaucoma avanzado (presentan una tasa copa/disco (CDR) mayor que 0,8).
- Ojos afáquicos con ruptura de la cápsula posterior del cristalino.
- Ojos con lente intraocular de cámara anterior (ACIOL), lente intraocular fijado al iris o transescleral.
- Pacientes con ruptura de la cápsula posterior del lente o desgarrada debido al riesgo de migración a la cámara anterior. La capsulotomía posterior por láser en pacientes

pseudoafáquicos NO es una contraindicación para el uso de **OZURDEX**[®]. El monitoreo habitual de dichos pacientes permite el diagnóstico precoz de la migración del dispositivo.

- Pacientes con hipersensibilidad a la dexametasona o a cualquier componente de **OZURDEX**[®].

7. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

7.1 Efectos Relacionados con la Inyección Intravítrea.

Las inyecciones intravítreas, incluyendo **OZURDEX**[®], han sido asociadas con endoftalmitis, inflamación del ojo, incremento de la presión intraocular y desprendimiento de retina.

Se deben emplear técnicas de inyección en condiciones asépticas adecuadas.

Además, se deberá monitorear a los pacientes después de la inyección para permitir el tratamiento precoz en caso de infección o elevación de la PIO. Se deberá instruir a los pacientes para que refieran sin demora síntomas sugestivos de endoftalmitis o de cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

7.2 Potenciales Efectos Relacionados a Esteroides.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior, incremento de la presión intraocular, glaucoma, y puede favorecer el establecimiento de infecciones oculares secundarias debido a bacterias, hongos, o virus.

7.3 Riesgo de Migración del Implante.

Los pacientes que presentaron un desgarramiento en la cápsula de la lente posterior (por ejemplo, debido a la cirugía de catarata) o que tenían una abertura del iris a la cavidad vítrea (por ejemplo, debido a la iridectomía) corren el riesgo de migración del implante a la cámara anterior. La migración de los implantes a la cámara anterior puede provocar edema corneal. El edema corneal severo persistente podría progresar a la necesidad del trasplante de la córnea. El monitoreo regular de estos pacientes permite el diagnóstico precoz de la migración del dispositivo.

7.4 Herpes Simplex Ocular.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en pacientes con antecedentes de herpes simplex ocular. Los corticosteroides, no deben ser usados en herpes simplex ocular activo.

7.5 Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir Vehículos y Utilizar Máquinas.

Los pacientes pueden tener visión borrosa temporaria después de recibir una inyección intravítrea. No deberán conducir ni usar maquinarias hasta que se haya resuelto el cuadro.

7.6 Poblaciones Específicas.

No se deberá usar **OZURDEX**[®] durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

- Embarazo:

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C.

No se ha probado la seguridad en el uso de **OZURDEX**[®] en el embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los corticosteroides son generalmente teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados sistémicamente a niveles relativamente bajos de dosificación.

Los estudios en animales han exhibido toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

- Lactancia.

No se ha probado la seguridad en el uso de **OZURDEX** en la lactancia.

No se conoce si la administración ocular de corticosteroides podría dar como resultado una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana.

Se detectaron bajos niveles de dexametasona sistémica después de la implantación intraocular de **OZURDEX**[®] en conejos y monos no preñados.

No se deberá usar **OZURDEX**[®] durante la lactancia a menos que sea claramente necesario.

- Uso Pediátrico.

La seguridad y eficacia de **OZURDEX**[®] en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

- Uso geriátrico.

No se han observado diferencias generales en seguridad y eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes.

- Insuficiencia Renal.

No se han realizado estudios formales para examinar la farmacocinética de **OZURDEX**[®] en pacientes con deficiencia renal.

- Insuficiencia Hepática.

No se han realizado estudios formales para examinar la farmacocinética de **OZURDEX**[®] en pacientes con deficiencia hepática.

7.7 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad.

Los estudios que evaluaron el potencial mutagénico de dexametasona en bacterias y células de mamíferos in vitro han sido negativos (Informe de European Medicines Agency [EMA], 2001). Una prueba de micronúcleos en ratón in vivo también fue negativa (Informe de EMA, 2001). No se han hecho estudios del potencial mutagénico o carcinogénico de **OZURDEX**[®] o sus componentes poliméricos. Dados los extensos antecedentes de uso seguro del ingrediente activo y los bajos niveles de exposición de pacientes con dexametasona, no se realizaron dichos estudios. El componente inactivo de **OZURDEX**[®] se metaboliza a sustancias que normalmente se hallan en el cuerpo y no se espera que plantee riesgo de carcinogenicidad.

No se han generado datos adicionales sobre los efectos de dexametasona, **OZURDEX**[®] o PLGA sobre la fertilidad y reproducción general, desarrollo embrionario-fetal, o desarrollo pre/postnatal.

La dexametasona de aplicación tópica oftálmica ha demostrado ser teratogénica en ratones y conejos. En ratones, los corticoesteroides produjeron resorción fetal y anomalías específicas, labio leporino. Mientras que en conejos, los corticosteroides han producido resorciones fetales y múltiples anomalías involucrando la cabeza, oídos, extremidades, paladar, etc. Monas Rhesus preñadas tratadas con fosfato sódico de dexametasona intramuscular en dosis de 1,0 mg/kg/día cada dos días durante 28 días o en dosis de 10,0 mg/kg/día una vez o cada dos días durante 3 o 5 días entre los días de gestación 23 y 49 tuvieron fetos con anomalías craneales menores.

Una dosis de 1,0 mg/kg/día en monas Rhesus preñadas puede ser aproximadamente 85 veces más alta que una inyección de **OZURDEX**[®] en humanos (asumiendo un peso corporal de 60 kg). Además, cuando se expresa como la relación con el perfil de liberación de la droga en un mes, esta dosis en monos sería aproximadamente 2.564 veces la dosis esperada en humanos.

7.8 Interacciones Medicamentosas.

No han sido conducidos estudios de interacción medicamentosa con **OZURDEX**[®].

8. REACCIONES ADVERSAS.

8.1 Tratamiento de Edema Macular Debido a BRVO o CRVO:

- Estudios clínicos 206207-008 y 206207-009 (Período de tratamiento inicial de 6 meses).

Se evaluó la seguridad clínica de **OZURDEX**[®] en 2 estudios de fase 3 randomizados, dobleciego, controlados con intervención simulada (sham) en pacientes con edema macular después de BRVO o CRVO. En ambos estudios, se randomizó un total de 421 pacientes que recibieron **OZURDEX**[®] y 423 recibieron la intervención simulada (sham).

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 2\%$ de Los Pacientes en Estudios Fase 3 -Tratamiento Inicial 6 Meses.

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas	Tratamiento inicial enmascarado	
	OZURDEX 700 N = 421	Placebo N = 423
Reacciones oculares en el ojo en estudio		
Presión intraocular incrementada	106 (25.2%)	5 (1.2%)
Hemorragia conjuntival	85 (20.2%)	63 (14.9%)
Dolor ocular	31 (7.4%)	16 (3.8%)
Hiperemia conjuntival	28 (6.7%)	20 (4.7%)
Hipertension ocular	17 (4.0%)	3 (0.7%)
Cataratas	15 (3.6%)	6 (1.4%)
Desprendimiento del vitreo	12 (2.9%)	8 (1.9%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	14 (3.3%)	7 (1.7%)

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia relacionadas al procedimiento de inyección intravítrea y no al implante incluyeron hemorragia vítrea y edema conjuntival.

La Tabla 2 presenta las siguientes reacciones adversas (procedimiento de inyección o dexametasona) que en los estudios 008 y 009 se definen como eventos adversos reportados para $\geq 1\%$ y $< 2\%$ de sujetos en el periodo inicial de tratamiento enmascarado en el ojo del estudio, con una frecuencia de **OZURDEX**[®] > DEX 350 > intervención simulada, y/o un mecanismo de acción plausible.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios de fase 3 (-008 y -009) en $\geq 1\%$ y $< 2\%$ de los pacientes – Tratamiento inicial de 6 meses.

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas	Tratamiento inicial enmascarado	
	OZURDEX 700 N = 421	Sham N = 423
Trastornos oculares (Ojo en estudio)		
Lagrimo incrementado	7 (1.7%)	4 (0.9%)
Catarata subcapsular	7 (1.7%)	3 (0.7%)
Alteración visual	7 (1.7%)	3 (0.7%)
Oclusión de la vena retinal*	4 (1.0%)	1 (0.2%)
Opacidad vítrea	4 (1.0%)	0 (0.0%)

* Describe el empeoramiento de una condición subyacente, no considerada por el investigador como relacionada a **OZURDEX**[®].

- Presión Intraocular en los estudios al inicio del tratamiento a los 6 meses

La proporción de pacientes con aumentos del valor basal de PIO >10 mmHg en el ojo de estudio fue significativamente mayor con **OZURDEX**[®] comparado con el placebo en los días 7, 30, 60 y 90. Al día 180 no hubo diferencias significativas entre **OZURDEX**[®] y el placebo, como se muestra a continuación:

Tabla 3. Pacientes con variación del valor basal de PIO ≥ 22 mmHg en el día de estudio

Visita	OZURDEX® N=421	Placebo N=423	P-Value^a OZURDEX® vs Placebo
Día 1	3 (0,7%)	0 (0,0%)	0,123
Día 7	18 (4,3%)	1 (0,2%)	<0,001
Día 30	42 (10,2%)	1 (0,2%)	<0,001
Día 60	64 (15,7%)	1 (0,2%)	<0,001
Día 90	30 (7,3%)	3 (0,7%)	<0,001
Día 180	5 (1,2%)	3 (0,7%)	ND

La proporción de pacientes que experimentaron incrementos de presión intraocular con **OZURDEX®** llegaron a su pico el día 60 y volvieron a los niveles basales hacia el día 180.

Las elevaciones de la presión intraocular no requirieron tratamiento o fueron manejadas con medicaciones tópicas reductoras de la PIO en la gran mayoría de los pacientes. Durante el periodo inicial del tratamiento, sólo un 0,7% (3/421) de los pacientes que recibieron **OZURDEX®** requirieron laser o procedimientos quirúrgicos para el manejo de la PIO elevada en el ojo en estudio en comparación con el 0,2% (1/423) de los pacientes tratados con placebo.

Se espera que los efectos sistémicos de **OZURDEX®** sean despreciables debido a los bajos niveles sistémicos (por debajo del límite inferior de cuantificación). El perfil de eventos adversos para pacientes con BRVO en general fue similar al observado en los pacientes con CRVO, y a la población general. La incidencia general de eventos adversos fue más elevada en el subgrupo de pacientes con CRVO, lo que resulta congruente con la naturaleza de la enfermedad ya que los pacientes con CRVO tienen más posibilidades de desarrollar eventos adversos oculares que los pacientes con BRVO, incluso sin tratamiento.

- Extensión Abierta Durante 6 Meses.

La seguridad clínica de **OZURDEX®** fue evaluada adicionalmente en una extensión abierta de los dos estudios fase 3 durante 6 meses. Los pacientes fueron elegibles para retratamiento si la BCVA era <84 letras o si el grosor de la retina era >250 μ m en el subcampo macular central de 1 mm y si el investigador consideraba que el procedimiento no significaba un riesgo para el paciente. La población retratada estuvo compuesta por pacientes que recibieron DEX 350, **OZURDEX®** o placebo como primera inyección, completaron el período de tratamiento inicial el día 180 y luego recibieron **OZURDEX®** como segunda inyección. Un total de 997 pacientes recibieron la inyección de **OZURDEX®** en la fase de extensión abierta en ambos estudios.

Para aquellos eventos reportados en una tasa $\geq 1\%$, los tipos de eventos y su incidencia después de la segunda inyección fueron similares a aquellos observados después de la primera inyección, con la excepción de catarata subcapsular, la cual fue mayor en pacientes que habían recibido DEX 350 o **OZURDEX®** como primera inyección seguida de **OZURDEX®** como segunda inyección. De manera más específica, las cataratas subcapsulares en el ojo en estudio fueron mucho más comunes en el grupo **OZURDEX®/OZURDEX®** (12,9%) en comparación con los grupos DEX 350/**OZURDEX®** (6,1%) o placebo/**OZURDEX®** (3,4%).

Para los eventos informados en $\leq 1\%$ de los pacientes, sólo se observaron algunas diferencias entre la primera y segunda inyección, mayormente en 1 ó 2 pacientes por grupo. La revisión de estas diferencias no sugiere una señal de seguridad asociada a tratamientos repetidos.

La incidencia de aumento de PIO fue comparable entre pacientes que recibieron, 1 ó 2 dosis de DEX 350 u **OZURDEX®**.

- Estudio Observacional de 24 meses Post-Aprobación.

La seguridad clínica de **OZURDEX**[®] fue evaluada durante 24 meses en un estudio de observación multicéntrico del mundo real en el tratamiento de edema macular, seguido de RVO y uveítis no infecciosa en el segmento posterior del ojo. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en este estudio fueron consistentes con las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos. Las estratificaciones por la frecuencia de inyección revelaron aumento en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes que recibieron >2 inyecciones en comparación a pacientes que recibieron ≤2 inyecciones. Las reacciones adversas más frecuente en pacientes que recibieron >2 inyecciones [(24,7%, 44/178) para formación de catarata y (32,0%, 57/178) para progresión de catarata] basada en ojos con estado afaquico del lente en el valor basal, hemorragia vítrea (6,0%, 17/283) y aumento de PIO (24,0%,68/283).

8.2 Tratamiento de Uveítis.

- Estudio clínico 206207-014

Se evaluó la seguridad clínica de **OZURDEX**[®] en un estudio fase 3 multicéntrico, enmascarado, y randomizado de 26 semanas en el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Se trató a un total de 76 pacientes con **OZURDEX**[®] y a 75 con intervención simulada.

Tabla 4: Resumen de eventos adversos en estudio 206207-014 de fase 3.

	OZURDEX 700 N = 76	Placebo N = 75
Trastornos oculares (Ojo en estudio)		
Presión intraocular incrementada	19 (25.0%)	5 (6.7%)
Catarata	9 (11.8%)	4 (5.3%)
Miodesopsias	6 (7.9%)	5 (6.7%)
Opacidad vítrea	3 (3.9%)	1 (1.3%)
Blefaritis	3 (3.9%)	0 (0.0%)
Hiperemia escleral	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Trastorno visual	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Sensación anormal en el ojo	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Prurito palpebral	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Migraña	2 (2.6%)	0 (0.0%)

Fuente: CSR 206207-014, Tablas 12-1 y 12-2; Módulo 2.5.5.2, Tabla 5-1; Módulo 2.5.5.3, Tabla 5-2 (22Oct09)

- Presión Intraocular en el Estudio.

La proporción de pacientes tratados con **OZURDEX**[®] con aumento de la PIO (≥25 mm Hg) alcanzaron el valor máximo en la semana 3 y retornaron a la línea base en la semana 26. Durante el periodo de tratamiento ningún paciente requirió de cirugía de incisión para glaucoma. Tres pacientes requirieron iridectomía con láser en el ojo de estudio para el tratamiento de bloqueo pupilar, iris bombé y aumento de la PIO.

8.3 Edema Macular Diabético.

- Estudios Clínicos

La seguridad clínica de **OZURDEX**[®] se evaluó en 2 estudios de fase 3 aleatorizados, enmascarados, simulados controlados en pacientes con edema macular diabético. En ambos estudios, un total

de 347 pacientes fueron asignados al azar y recibieron **OZURDEX**[®] y 350 recibieron placebo

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas en estudios de fase 3 (010 y 011) en $\geq 1\%$ de los pacientes - Estudios de 3 años

	DEX 700 N = 347	Placebo N = 350
Trastornos oculares		
Catarata	131 (37.8%)	34 (9.7%)
Catarata subcapsular	41 (11.8%)	12 (3.4%)
Cataract nuclear	18 (5.2%)	8 (2.3%)
Opacidad lenticular	16 (4.6%)	4 (1.1%)
Incremento de presión Intraocular	107 (30.8%)	12 (3.4%)
Hipertensión ocular	21 (6.1%)	5 (1.4%)
Hemorragia conjuntival*	73 (21.0%)	45 (12.9%)
Hemorragia vítrea*	24 (6.9%)	25 (7.1%)
Dolor ocular*	18 (5.2%)	13 (3.7%)
Desprendimiento vítreo *	17 (4.9%)	8 (2.3%)
Flotadores vítreos *	17 (4.9%)	7 (2.0%)
Edema conjuntival *	15 (4.3%)	4 (1.1%)
Opacidad vítrea *	11 (3.2%)	3 (0.9%)
Inflamación de la cámara anterior *	6 (1.7%)	0 (0.0%)
Agudeza visual reducida	29 (8.4%)	14 (4.0%)

* Reacciones adversas consideradas como relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea

Las reacciones adversas poco frecuentes incluyeron endoftalmitis (0,6% - procedimiento de inyección relacionado), glaucoma (0,9%) y retinitis necrotizante (0,3%).

8.4 Catarata y Presión Intraocular.

En el inicio, el porcentaje de pacientes que tenían el ojo de estudio fático era del 75,5% (262/347) en el grupo **OZURDEX**[®] y un 71,8% (250/348) en el grupo placebo. Entre ellos, un 87% en el grupo **OZURDEX**[®] y 83,9% en el grupo placebo tuvieron opacidad preexistente del cristalino. La incidencia de catarata (catarata nuclear, catarata subcapsular, opacidades del cristalino y catarata) en pacientes que tenían el ojo en estudio fático fue mayor en el grupo **OZURDEX**[®] (67,9%) en comparación con el grupo placebo (20,4%). El 59,2% de los pacientes tratados con **OZURDEX**[®] y que tenían el ojo en estudio fático necesitaron una cirugía de cataratas en comparación al 7,2% de los pacientes del grupo placebo, con la mayoría de las cirugías de cataratas reportadas en el segundo y tercer año.

En el grupo **OZURDEX**[®], la tasa de eventos adversos de PIO elevada no aumentó de un año al otro. La PIO media en el ojo del estudio al inicio del estudio fue la misma en ambos grupos de tratamiento (15,3 mm Hg). El aumento medio de la línea de base no superó los 3,2 mm Hg en todas las visitas en el grupo tratado con **OZURDEX**[®], con un pico promedio de IOP observado en la visita de 1,5 meses después de la inyección y volviendo aproximadamente a los niveles basales al mes 6 después de cada inyección.

Tabla 5. Resumen de reacciones adversas relacionadas a presión intraocular elevada (PIO)

PIO	Tratamiento: N (%)	
	OZURDEX® N=347	Placebo N=350
Elevación de la PIO ≥10 mmHg desde la línea de base en cualquier visita	96(27,7%)	13 (3,7%)
PIO ≥35 mmHg en cualquier visita	23 (6,6%)	3 (0,9%)

Los aumentos de PIO fueron más frecuentes en el grupo **OZURDEX®** que en el grupo placebo. En general, 3,5% de los pacientes necesitaron medicamentos para disminuir la PIO al valor basal. En total, la proporción conjunta de los pacientes a quienes se les prescribió medicamentos tópicos para disminuir la PIO en cualquier momento durante el primer año, fue de 32,9%; porcentaje que disminuyó a 29,5% y 28,7% durante los períodos de estudio de los años 2 y 3, respectivamente. En el último control de la población es estudio, al 21,5% se le prescribió medicamentos para disminuir la PIO.

Sólo un paciente del grupo **OZURDEX®** necesitó una cirugía incisional (trabeculectomía) para controlar el aumento de la PIO inducida por esteroides.

Tres pacientes del grupo **OZURDEX®** y uno del grupo placebo, tuvieron procedimientos simultáneos en el ojo en estudio para el tratamiento de la PIO elevada. Un paciente se sometió a una trabeculectomía debido a que la fibrina de la cámara anterior bloqueaba el eflujo de humor acuoso, lo que conducía a un aumento de la PIO, 2 pacientes tuvieron una iridectomía (1 grupo **OZURDEX®** y 1 grupo placebo) y 1 tuvo una iridotomía. Ningún paciente requirió la remoción del implante por vitrectomía para controlar la PIO.

En resumen, en el grupo **OZURDEX®**, la incidencia de eventos adversos elevados de presión intraocular no aumentó con el tiempo, la magnitud de la elevación de la PIO después del tratamiento con DEX 700 no aumentó con la inyección repetida y la proporción de pacientes que usaron medicamentos que reducen la PIO en el ojo del estudio se mantuvo similar de un año a otro. Estos datos sugieren que no hay efecto acumulativo de la PIO con **OZURDEX®**. la tasa de evento adverso de incremento de PIO no aumenta año a año

8.5 Experiencia Post Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de **OZURDEX®** en la práctica clínica (Documentos de soporte, 2011, 2012, 2018). Debido a que la información post comercialización de estas reacciones es voluntaria y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre resulta posible calcular confiablemente la frecuencia de las reacciones. Se han elegido las reacciones debido a la combinación de frecuencia de informe y/o posible conexión causal con **OZURDEX®**.

- Trastornos Oculares:

Endoftalmitis

Hipotonía ocular (asociada con pérdida de vítreo debida a la inyección)

Desprendimiento de retina

Coriorretinopatía serosa central

- Trastornos Generales y Cuadros en el Sitio de Administración:

Complicación de la inserción del dispositivo, ocasionando daño del tejido ocular (mal posicionamiento del implante)

Luxación del dispositivo con o sin edema corneal.

9. SOBREDOSIS.

No han sido reportados casos de sobredosis con **OZURDEX**[®] en los ensayos clínicos y los mismos no deberían ser esperables debido a su método de administración.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

10. PRESENTACIÓN.

Aplicador plástico de un solo uso conteniendo un implante biodegradable de 0,7 mg de dexametasona y provisto en un blíster de aluminio.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente controlada (15°C - 30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.234

Elaborado por Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport Co. Mayo – Irlanda

Importado y distribuido por Abbvie S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

© 2023 AbbVie. Todos los derechos reservados. OZURDEX y su diseño son marcas de Allergan, Inc., una compañía de AbbVie.

CCDS v 10.0 - Fecha de última revisión: Diciembre 2023

Aprobado por Disposición....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-151837945 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.27 08:23:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.27 08:23:46 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

OZURDEX®
DEXAMETASONA 0,7 mg/dosis
Implante biodegradable para
inyección oftálmica intravítrea

Industria Irlandesa

Venta bajo receta

1. ¿Qué es OZURDEX®?

OZURDEX® es un implante intravítreo con forma de barra, que contiene 700 mcg de dexametasona micronizada en el sistema de liberación de fármaco de polímero sólido **NOVADUR®**; cada implante viene en un aplicador DDS® precargado, de un solo uso para ser inyectado directamente en la cavidad vítrea.

2. ¿Para qué está indicado OZURDEX®?

- **BRVO y CRVO.**

OZURDEX® (implante biodegradable de dexametasona) contiene un corticosteroide indicado para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular secundario a oclusión de la rama venosa de la retina (BRVO) u oclusión de la vena central de la retina (CRVO).

- **Uveítis.**

OZURDEX® (implante biodegradable de dexametasona) está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo.

- **Edema Macular Diabético (DME).**

OZURDEX® (implante biodegradable de dexametasona) está indicado para el tratamiento del edema macular diabético.

3. ¿Quiénes NO deben usar OZURDEX®?

Pacientes con hipersensibilidad a la dexametasona o a cualquier componente de **OZURDEX®**.

OZURDEX® está contraindicado en:

- Pacientes con infecciones oculares o perioculares activas o con sospecha de las mismas, tales como la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo herpes epitelial activo, queratitis simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones por micobacterias y enfermedades causadas por hongos.
- Pacientes con glaucoma glaucoma avanzado (presentan una tasa copa/disco (CDR) mayor que 0,8).
- Ojos afáquicos con ruptura de la cápsula posterior del cristalino.
- Ojos con lente intraocular de cámara anterior (ACIOL), lente intraocular fijado al iris o transescleral
- Pacientes con ruptura de la cápsula posterior del lente o desgarrada debido al riesgo de migración a la cámara anterior. La capsulotomía posterior por láser en pacientes pseudoafáquicos NO es una contraindicación para el uso de **OZURDEX®**.

El monitoreo habitual de dichos pacientes permite el diagnóstico precoz de la migración del dispositivo.

4. ¿Qué precauciones debe tener al usar OZURDEX®?

Efectos Relacionado a la Inyección Intravítrea.

Las inyecciones intravítreas, incluyendo **OZURDEX®**, han sido asociadas con endoftalmitis,

inflamación del ojo, incremento de la presión intraocular y desprendimiento de retina.

Deben ser usadas siempre técnicas apropiadas de inyección aséptica.

Además, se deberá monitorear a los pacientes después de la inyección para permitir el tratamiento precoz en caso de infección o elevación de la PIO. Se deberá instruir a los pacientes para que refieran sin demora síntomas sugestivos de endoftalmitis o de cualquiera de los eventos mencionados precedentemente.

Potenciales efectos relacionados a Esteroides.

El uso prolongado de corticoesteroides puede producir catarata subcapsular posterior, incremento de la presión intraocular, glaucoma, y puede favorecer el establecimiento de infecciones oculares secundarias debido a bacterias, hongos, o virus.

Los corticosteroides no son recomendados en pacientes con historial de herpes simple ocular debido a la potencial reactivación de la infección viral.

Los corticosteroides no deben ser usados en herpes simple ocular activo.

Riesgo de migración del implante.

Los pacientes que presentaron un desgarro en la cápsula de la lente posterior (por ejemplo, debido a la cirugía de catarata) o que tenían una abertura del iris a la cavidad vítrea (por ejemplo, debido a la iridectomía) están en riesgo de migración del implante a la cámara anterior. La migración de los implantes a la cámara anterior puede provocar edema corneal. El edema corneal severo persistente podría progresar a la necesidad del trasplante de la córnea. El monitoreo regular de estos pacientes permite el diagnóstico precoz de la migración del dispositivo.

Herpes Simplex Ocular.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en pacientes con antecedentes de herpes simplex ocular. En contraparte, no deben ser usados en herpes simplex ocular activo.

Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir Vehículos y Utilizar Máquinas.

Los pacientes pueden tener visión borrosa temporaria después de recibir una inyección intravítrea. No deberán conducir ni usar maquinarias hasta que se haya resuelto el cuadro.

5. ¿Cualquier persona puede utilizar OZURDEX®?

- Embarazo.

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C.

No se ha probado la seguridad en el uso de **OZURDEX®** en el embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los corticosteroides son generalmente teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados sistémicamente a niveles relativamente bajos de dosificación.

Los estudios en animales han exhibido toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

No se deberá usar **OZURDEX®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

- Lactancia.

No se ha probado la seguridad de uso en la lactancia.

No se conoce si la administración ocular de corticosteroides podría resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana.

Se detectaron bajos niveles de dexametasona sistémica después de la implantación intraocular de **OZURDEX®** en conejos y monos no preñados.

No se deberá usar **OZURDEX®** durante la lactancia a menos que sea claramente necesario.

- Uso Pediátrico.

La seguridad y eficacia de **OZURDEX®** en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

- Uso Geriátrico:

No se han observado diferencias generales en seguridad y eficacia entre pacientes añosos y más jóvenes.

- Insuficiencia Renal.

No se han realizado estudios formales para examinar la farmacocinética de **OZURDEX**[®] en pacientes con deficiencia renal.

- Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales para examinar la farmacocinética de **OZURDEX**[®] en pacientes con deficiencia hepática.

6. ¿Cómo se utiliza OZURDEX[®]?

La administración de **OZURDEX**[®] está recomendada cuando hay evidencia de edema macular o permeabilidad vascular en la mácula.

La dosis recomendada para el tratamiento de edema macular luego de oclusión de rama de la vena central de la retina (BRVO) u oclusión de la vena central de la retina (CRVO) para el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo y el tratamiento del Edema Macular Diabético es 0,7 mg por ojo (el contenido entero de un dispositivo aplicador de uso único). Se recomienda re-inyección de **OZURDEX**[®] para el tratamiento de edema macular debido a BRVO o CRVO cuando hay recurrencia de edema macular o permeabilidad vascular en la mácula se recomienda re-inyección de **OZURDEX**[®] para el tratamiento del edema macular diabético cuando haya presencia de edema macular.

- Forma de administración.

El procedimiento de inyección intravítrea deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas controladas las cuales incluyen desinfección quirúrgica de manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, y un blefarostato estéril (o equivalente).

El historial clínico del paciente en lo referente a reacciones de hipersensibilidad debe ser cuidadosamente evaluado antes de realizar el procedimiento intravítreo.

Previo a la inyección, la piel periocular, el párpado y la superficie ocular deben ser desinfectadas (por ejemplo, gotas de solución de yodo povidona 5% en la conjuntiva), debe administrarse anestesia local adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro. La técnica aséptica debe ser mantenida en todo momento, antes y durante el procedimiento de inyección.

Remover el sobre de aluminio de la caja y examinar si presenta daños. Luego, en el campo estéril, abrir el sobre de aluminio y suavemente colocar el aplicador en una bandeja estéril.

Cuidadosamente remover la tapa del aplicador. Sostener el aplicador con una mano y tirar de la lengüeta de seguridad del mismo hacia afuera. No doble o flexione la lengüeta.

Con el eje a lo largo del aplicador paralelo al limbo ingresar a la esclera en un ligero ángulo oblicuo con el bisel de la aguja hacia arriba y a distancia de la esclera a fin de crear un trayecto de grosor parcial de 1-2 mm de largo paralelo al limbo (no mayor al largo del bisel de la aguja).

Luego redireccionar perpendicularmente hacia el centro de la cavidad vítrea, esto crea una punción escleral autosellante de dos planos. Avanzar la aguja hasta que la cavidad vítrea sea ingresada y la cubierta de silicona se encuentre contra la conjuntiva. No avanzar la aguja pasado este punto donde la cubierta toca la conjuntiva. Al redireccionar dentro de la cavidad vítrea, tener en cuenta el hecho que el implante puede tener hasta 6.5 mm de largo. Lentamente, presionar el botón accionador hasta notar un clic audible o palpable. (Nota: en ocasiones un pequeño y leve clic es escuchado o sentido mientras que el botón está solo parcialmente presionado). Antes de retirar el aplicador del ojo, asegurarse que el botón accionador ha sido totalmente presionado y ha quedado trabado con la superficie del aplicador. La velocidad de la inyección es proporcional a la velocidad con que el botón es presionado. Remover la aguja del ojo, de ser posible siguiendo

la misma dirección usada para entrar al vítreo.

Después de la inyección intravítrea, se puede tratar a los pacientes con antibióticos, y se los deberá monitorear.

El monitoreo puede consistir en un chequeo de la perfusión de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, tonometría dentro de los 30 minutos luego de la inyección, y biomicroscopía entre 2 y 7 días luego de la inyección.

Los pacientes deberán ser instruidos acerca de reportar sin demora cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis

Cada aplicador sólo puede ser utilizado para el tratamiento de un sólo ojo. Si el ojo contralateral requiere tratamiento, debe ser usado un nuevo aplicador y el campo estéril, jeringa, guantes, paños y el blefarostato deberán ser cambiados antes de administrar **OZURDEX**® en el otro ojo.

7. ¿Qué Efectos Adversos podría presentar con el uso de OZURDEX®?

Tratamiento de Edema Macular Debido a BRVO o CRVO.

Se evaluó la seguridad clínica de **OZURDEX**® en 2 estudios de fase 3 randomizados, dobleciego, controlados con intervención simulada (sham) en pacientes con edema macular después de BRVO o CRVO. En ambos estudios, se randomizó un total de 421 pacientes que recibieron **OZURDEX**® y 423 recibieron la intervención simulada (sham).

Resumen de Reacciones Adversas Reportadas en ≥ 2% de Los Pacientes en Estudios Fase 3 - Tratamiento Inicial 6 Meses.

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas	Tratamiento inicial enmascarado	
	OZURDEX 700 N = 421	Placebo N = 423
Reacciones oculares en el ojo en estudio		
Presión intraocular incrementada	106 (25.2%)	5 (1.2%)
Hemorragia conjuntival	85 (20.2%)	63 (14.9%)
Dolor ocular	31 (7.4%)	16 (3.8%)
Hiperemia conjuntival	28 (6.7%)	20 (4.7%)
Hipertension ocular	17 (4.0%)	3 (0.7%)
Cataratas	15 (3.6%)	6 (1.4%)
Desprendimiento del vitreo	12 (2.9%)	8 (1.9%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	14 (3.3%)	7 (1.7%)

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente relacionadas al procedimiento de inyección intravítrea y no al implante incluyeron hemorragia vítrea y edema conjuntival.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios de fase 3 (-008 y -009) en ≥ 1% y < 2% de los pacientes – Tratamiento inicial de 6 meses.

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas	Tratamiento inicial enmascarado	
	OZURDEX 700 N = 421	Sham N = 423
Trastornos oculares (Ojo en estudio)		

Lagrimeo incrementado	7 (1.7%)	4 (0.9%)
Catarata subcapsular	7 (1.7%)	3 (0.7%)
Alteración visual	7 (1.7%)	3 (0.7%)
Oclusión de la vena retinal*	4 (1.0%)	1 (0.2%)
Opacidad vítrea	4 (1.0%)	0 (0.0%)

- Presión Intraocular en los estudios al inicio del tratamiento a los 6 meses

La proporción de pacientes con aumentos del valor basal de PIO >10 mmHg en el ojo de estudio fue significativamente mayor con **OZURDEX**[®] comparado con el placebo en los días 7, 30, 60 y 90. Al día 180 no hubo diferencias significativas entre **OZURDEX**[®] y el placebo, como se muestra a continuación:

Tabla 3. Pacientes con Variación del Valor Basal de PIO >10 mmHg en el Ojo de Estudio.

Visita	OZURDEX [®] N=421	Placebo N=423	<i>P-value</i> ^α OZURDEX [®] vs Placebo
Día 1	3 (0,7%)	0 (0,0%)	0,123
Día 7	18 (4,3%)	1 (0,2%)	<0,001
Día 30	42 (10,2%)	1 (0,2%)	<0,001
Día 60	64 (15,7%)	1 (0,2%)	<0,001
Día 90	30 (7,3%)	3 (0,7%)	<0,001
Día 180	5 (1,2%)	3 (0,7%)	ND

La proporción de pacientes que experimentaron incrementos de presión intraocular con **OZURDEX**[®] llegaron a su pico el día 60 y volvieron a los niveles basales hacia el día 180.

Las elevaciones de la presión intraocular no requirieron tratamiento o fueron manejadas con medicaciones tópicas reductoras de la PIO en la gran mayoría de los pacientes. Durante el periodo inicial del tratamiento, sólo un 0,7% (3/421) de los pacientes que recibieron **OZURDEX**[®] requirieron laser o procedimientos quirúrgicos para el manejo de la PIO elevada en el ojo en estudio en comparación con el 0,2% (1/423) de los pacientes tratados con placebo.

Se espera que los efectos sistémicos de **OZURDEX**[®] sean despreciables debido a los bajos niveles sistémicos (por debajo del límite inferior de cuantificación). El perfil de eventos adversos para pacientes con BRVO en general fue similar al observado en los pacientes con CRVO, y a la población general. La incidencia general de eventos adversos fue más elevada en el subgrupo de pacientes con CRVO, lo que resulta congruente con la naturaleza de la enfermedad ya que los pacientes con CRVO tienen más posibilidades de desarrollar eventos adversos oculares que los pacientes con BRVO, incluso sin tratamiento.

- Extensión Abierta Durante 6 Meses.

La seguridad clínica de **OZURDEX**[®] adicionalmente fue evaluada en una extensión abierta de los dos estudios fase 3 durante 6 meses. Los pacientes fueron elegibles para retratamiento si la BCVA era <84 letras o si el grosor de la retina era >250 µm en el subcampo macular central de 1 mm y si el investigador consideraba que el procedimiento no significaba un riesgo para el paciente. La población retratada estuvo compuesta por pacientes que recibieron DEX 350, **OZURDEX**[®] o placebo como primera inyección, completaron el período de tratamiento inicial el día 180 y luego recibieron **OZURDEX**[®] como segunda inyección. Un total de 997 pacientes recibieron la inyección de **OZURDEX**[®] en la fase de extensión abierta en ambos estudios.

Para aquellos eventos reportados en una tasa ≥ 1%, los tipos de eventos y su incidencia después

de la segunda inyección fueron similares a aquellos observados después de la primera inyección, con la excepción de catarata subcapsular, la cual fue mayor en pacientes que habían recibido DEX 350 o **OZURDEX**® como primera inyección seguida de **OZURDEX**® como segunda inyección. De manera más específica, las cataratas subcapsulares en el ojo en estudio fueron mucho más comunes en el grupo **OZURDEX**®/**OZURDEX**® (12,9%) en comparación con los grupos DEX 350/**OZURDEX**® (6,1%) o placebo/**OZURDEX**® (3,4%).

Para los eventos informados en $\leq 1\%$ de los pacientes, sólo se observaron algunas diferencias entre la primera y segunda inyección, mayoritariamente en 1 ó 2 pacientes por grupo. La revisión de estas diferencias no sugiere una señal de seguridad asociada a tratamientos repetidos.

La incidencia de aumento de PIO fue comparable entre pacientes que recibieron, 1 ó 2 dosis de DEX 350 u **OZURDEX**®.

- Estudio Observacional de 24 meses Post-Aprobación.

La seguridad clínica de **OZURDEX**® fue evaluada durante 24 meses en un estudio observacional multicéntrico del mundo real en el tratamiento de edema macular, seguido de RVO y uveítis no infecciosa en el segmento posterior del ojo. La reacción adversa observada más frecuentemente en este estudio fue consistente con la reacción adversa más frecuente en los estudios clínicos. Estratificación por la frecuencia de inyección, reveló aumento en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes que recibieron >2 inyecciones en comparación a pacientes que recibieron ≤ 2 inyecciones. La reacción adversa más frecuente en pacientes que recibieron >2 inyecciones [(24,7%, 44/178) para formación de catarata y (32,0%, 57/178) para progresión de catarata] basada en ojos con estado afaquico del lente en el valor basal, hemorragia vítrea (6,0%, 17/283) y aumento de PIO (24,0%, 68/283).

Tratamiento de Uveítis.

- Estudio clínico 206207-014

Se evaluó la seguridad clínica de **OZURDEX**® en un estudio fase 3 multicéntrico, enmascarado, y randomizado de 26 semanas en el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Se trató a un total de 76 pacientes con **OZURDEX**® y a 75 con intervención simulada.

Tabla 4: Resumen de eventos adversos en estudio 206207-014 de fase 3.

	OZURDEX 700 N = 76	Placebo N = 75
Trastornos oculares (Ojo en estudio)		
Presión intraocular incrementada	19 (25.0%)	5 (6.7%)
Catarata	9 (11.8%)	4 (5.3%)
Miodesopsias	6 (7.9%)	5 (6.7%)
Opacidad vítrea	3 (3.9%)	1 (1.3%)
Blefaritis	3 (3.9%)	0 (0.0%)
Hiperemia escleral	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Trastorno visual	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Sensación anormal en el ojo	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Prurito palpebral	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Migraña	2 (2.6%)	0 (0.0%)

- Presión Intraocular en el Estudio.

La proporción de pacientes tratados con **OZURDEX**[®] con aumento de la PIO (≥ 25 mm Hg) alcanzaron el valor máximo en la semana 3 y retornaron a la línea base en la semana 26. Durante el periodo de tratamiento ningún paciente requirió de cirugía de incisión para glaucoma. Tres pacientes requirieron iridectomía con láser en el ojo de estudio para el tratamiento de bloqueo pupilar, iris bombé y aumento de la PIO.

Edema Macular Diabético.

- Estudios Clínicos

La seguridad clínica de **OZURDEX**[®] se evaluó en 2 estudios de fase 3 aleatorizados, enmascarados, simulados controlados en pacientes con edema macular diabético. En ambos estudios, un total de 347 pacientes fueron asignados al azar y recibieron **OZURDEX**[®] y 350 recibieron placebo

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas en estudios de fase 3 (010 y 011) en $\geq 1\%$ de los pacientes - Estudios de 3 años

	DEX 700 N = 347	Placebo N = 350
Trastornos oculares		
Catarata	131 (37.8%)	34 (9.7%)
Catarata subcapsular	41 (11.8%)	12 (3.4%)
Catarata nuclear	18 (5.2%)	8 (2.3%)
Opacidad lenticular	16 (4.6%)	4 (1.1%)
Incremento de presión Intraocular	107 (30.8%)	12 (3.4%)
Hipertensión ocular	21 (6.1%)	5 (1.4%)
Hemorragia conjuntival*	73 (21.0%)	45 (12.9%)
Hemorragia vítrea*	24 (6.9%)	25 (7.1%)
Dolor ocular*	18 (5.2%)	13 (3.7%)
Desprendimiento vítreo *	17 (4.9%)	8 (2.3%)
Flotadores vítreos *	17 (4.9%)	7 (2.0%)
Edema conjuntival *	15 (4.3%)	4 (1.1%)
Opacidad vítrea *	11 (3.2%)	3 (0.9%)
Inflamación de la cámara anterior *	6 (1.7%)	0 (0.0%)
Agudeza visual reducida	29 (8.4%)	14 (4.0%)

Reacciones adversas consideradas como relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea

Las reacciones adversas poco frecuentes incluyeron endoftalmitis (0,6% - procedimiento de inyección relacionado), glaucoma (0,9%) y retinitis necrotizante (0,3%).

Catarata y Presión Intraocular.

En el inicio, el porcentaje de pacientes que tenía el ojo de estudio fáquico fue el 75,5% (262/347) en el grupo **OZURDEX**[®] y un 71,8% (250/348) en el grupo placebo. Entre ellos, un 87% en el grupo **OZURDEX**[®] y 83,9% en el grupo placebo tuvieron opacidad preexistente del cristalino. La

incidencia de catarata (catarata nuclear, catarata subcapsular, opacidades del cristalino y catarata) en pacientes que tenían el ojo en estudio fáquico fue mayor en el grupo **OZURDEX**[®] (67,9%) en comparación con el grupo placebo (20,4%). El 59,2% de los pacientes tratados con **OZURDEX**[®] y que tenían el ojo en estudio fáquico necesitaron una cirugía de cataratas en comparación al 7,2% de los pacientes del grupo placebo, con la mayoría de las cirugías de cataratas reportadas en el segundo y tercer año.

En el grupo **OZURDEX**[®], la tasa de eventos adversos de PIO elevada no aumentó de un año al otro. La PIO media en el ojo del estudio al inicio del estudio fue la misma en ambos grupos de tratamiento (15,3 mm Hg). El aumento medio de la línea de base no superó los 3,2 mm Hg en todas las visitas en el grupo tratado con **OZURDEX**[®], con un pico promedio de IOP observado en la visita de 1,5 meses después de la inyección y volviendo aproximadamente a los niveles basales al mes 6 después de cada inyección.

Los aumentos de PIO fueron más frecuentes en el grupo **OZURDEX**[®] que en el grupo placebo. En general, 3,5% de los pacientes necesitaron medicamentos para disminuir la PIO al valor basal. En total, la proporción conjunta de los pacientes a quienes se les prescribió medicamentos tópicos para disminuir la PIO en cualquier momento durante el primer año, fue de 32,9%; porcentaje que disminuyó a 29,5% y 28,7% durante los períodos de estudio de los años 2 y 3, respectivamente. En el último control de la población es estudio, al 21,5% se le prescribió medicamentos para disminuir la PIO.

Sólo un paciente del grupo **OZURDEX**[®] necesitó una cirugía incisional (trabeculectomía) para controlar el aumento de la PIO inducida por esteroides.

Tres pacientes del grupo **OZURDEX**[®] y uno del grupo placebo, tuvieron procedimientos simultáneos en el ojo en estudio para el tratamiento de la PIO elevada. Un paciente tuvo se sometió a trabeculectomía debido a que la fibrina de la cámara anterior bloqueaba el flujo de humor acuoso, lo que conduciendo a un aumento de PIO, 2 pacientes tuvieron una iridectomía (1 grupo **OZURDEX**[®] y 1 grupo placebo) y 1 tuvo una iridotomía. Ningún paciente requirió la remoción del implante por vitrectomía para controlar la PIO.

En resumen, en el grupo **OZURDEX**[®], la incidencia de eventos adversos elevados de presión intraocular no aumentó con el tiempo, la magnitud de la elevación de la PIO después del tratamiento con DEX 700 no aumentó con la inyección repetida y la proporción de pacientes que usaron medicamentos que reducen la PIO en el ojo del estudio se mantuvo similar de un año a otro. Estos datos sugieren que no hay efecto acumulativo de la PIO con **OZURDEX**[®]. la tasa de evento adverso de incremento de PIO no aumenta año a año

Experiencia Post Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de **OZURDEX**[®] en la práctica clínica (Documentos de soporte, 2011, 2012, 2018). Debido a que la información post comercialización de estas reacciones es voluntaria y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre resulta posible calcular confiablemente la frecuencia de las reacciones. Se han elegido las reacciones debido a la combinación de frecuencia de informe y/o posible conexión causal con **OZURDEX**[®].

- Trastornos Oculares:

Endoftalmitis

Hipotonía ocular (asociada con pérdida de vítreo debida a la inyección)

Desprendimiento de retina

Coriorretinopatía serosa central.

- Trastornos Generales y Cuadros en el Sitio de Administración:

Complicación de la inserción del dispositivo, resultando en daño al tejido ocular (mal

posicionamiento del implante)
Luxación del dispositivo con o sin edema corneal.

8. ¿Qué debe hacer en caso de sobredosis?

No han sido reportados casos de sobredosis con **OZURDEX**[®] en los ensayos clínicos y los mismos no deberían ser esperables debido a su método de administración.

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658- 7777; 4654-6648

9 ¿Cuál es la presentación de OZURDEX[®]?

Aplicador plástico de un solo uso conteniendo un implante biodegradable de 0,7 mg de dexametasona y provisto en un blíster de aluminio.

10. ¿Cómo se debe almacenar OZURDEX[®]?

Mantener a temperatura ambiente controlada (15°C - 30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-151837945 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.27 08:25:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.27 08:25:11 -03:00