

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

OZURDEX 700 microgramas implante intravítreo em aplicador

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um implante contém 700 microgramas de dexametasona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Implante intravítreo em aplicador.

Dispositivo de injeção descartável contendo implante em forma de vareta, não visível. O implante tem aproximadamente 0,46 mm de diâmetro e 6 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

OZURDEX está indicado no tratamento de doentes adultos com:

- disfunção da visão devido a edema macular diabético (EMD) que são pseudofáquicos, ou que têm uma resposta considerada insuficiente à terapêutica não corticosteroide, ou nos quais esta terapêutica é inadequada
- edema macular após Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)
- inflamação do segmento posterior do olho apresentada como uveíte não infecciosa (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

OZURDEX tem de ser administrado por um oftalmologista qualificado experiente em injeções intravítreas.

Posologia

A dose recomendada é de um implante OZURDEX a ser administrado por via intravítrea no olho afetado. Não é recomendada a administração concomitante em ambos os olhos (ver secção 4.4).

EMD

Deverão ser considerados para novo tratamento os doentes tratados com OZURDEX que tenham tido uma resposta inicial e que, na opinião do médico, podem beneficiar de novo tratamento, sem que sejam expostos a um risco significativo.

Pode ser realizado um novo tratamento após aproximadamente 6 meses se o doente tiver uma diminuição da visão e/ou um aumento da espessura da retina, secundário a uma recorrência ou agravamento do edema macular diabético.

Atualmente, não há experiência relativamente à segurança ou eficácia de administrações repetidas para além de 7 implantes no EMD.

OVR e uveíte

Deve ser considerada a administração de doses repetidas sempre que o doente tenha uma resposta ao tratamento seguida de perda de acuidade visual e, na opinião do médico, exista benefício para o doente num novo tratamento, sem que este seja exposto a um risco significativo (ver secção 5.1).

Os doentes que verifiquem e mantenham a melhoria da visão não deverão ser tratados de novo. Os doentes que verifiquem uma deterioração da visão, a qual não é retardada pelo OZURDEX, não deverão ser tratados de novo.

A informação existente sobre intervalos de administração inferiores a 6 meses é ainda muito limitada (ver secção 5.1).

Para informações de segurança sobre a experiência atual de administrações repetidas de um número superior a 2 implantes na uveíte não infecciosa do segmento posterior e na Oclusão da Veia da Retina, consulte a secção 4.8.

Os doentes deverão ser monitorizados após a injeção, de forma a permitir o tratamento atempado em caso de infeção ou de ocorrência de aumento da pressão intraocular (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário o ajuste da dose em doentes idosos.

Disfunção renal

OZURDEX não foi estudado em doentes com disfunção renal; contudo, não são necessárias considerações especiais em relação a esta população.

Disfunção hepática

OZURDEX não foi estudado em doentes com disfunção hepática; contudo, não são necessárias considerações especiais em relação a esta população.

População pediátrica

Não existe relevância na utilização de OZURDEX na população pediátrica no:

- edema macular diabético
- edema macular após Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR).

A segurança e eficácia de OZURDEX na uveíte da população pediátrica não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

OZURDEX é um implante intravítreo em aplicador, para utilização única, exclusivamente para uso intravítreo.

Cada aplicador só pode ser utilizado para o tratamento de um olho.

O procedimento de injeção intravítrea deverá ser executado em condições assépticas controladas, que incluem a utilização de luvas esterilizadas, uma cortina esterilizada e um espéculo de pálpebra esterilizado (ou equivalente).

O doente deve receber instruções no sentido de autoadministrar um colírio antimicrobiano de largo espectro diariamente durante 3 dias antes e depois de cada injeção. Antes da injeção, a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular deverão ser desinfetadas (utilizando, por exemplo, a aplicação de gotas de solução de iodopovidona a 5% na conjuntiva, tal como efetuado nos ensaios clínicos para a aprovação de OZURDEX) e deverá ser administrada anestesia local adequada. Retire a bolsa metalizada da embalagem exterior e inspecione-a para verificar se apresenta danos (ver secção 6.6).

Em seguida, em campo esterilizado, abra a bolsa metalizada e coloque cuidadosamente o aplicador sobre um tabuleiro esterilizado. Retire cuidadosamente a tampa do aplicador. Uma vez aberta a bolsa metalizada, o aplicador deverá ser utilizado de imediato.

Segurando no aplicador com uma mão, puxe a patilha de segurança retirando-a totalmente do aplicador. Não torça nem dobre a patilha. Com o bisel da agulha voltado para cima na direção contrária à esclera, faça avançar a agulha cerca de 1 mm para dentro da esclera e, em seguida, redirecione no sentido do centro do olho para o interior da cavidade vítrea até a manga de silicone tocar na conjuntiva. Pressione lentamente o botão acionador até notar um clique audível. Antes de retirar o aplicador do olho, certifique-se de que o botão acionador está totalmente premido e permanece bloqueado à superfície do aplicador. Retire a agulha na mesma direção utilizada para penetrar no vítreo.

Imediatamente após injetar OZURDEX, utilize oftalmoscopia indireta no quadrante da injeção para confirmar o sucesso da implantação. A visualização é possível na grande maioria dos casos. Nos casos em que não seja possível visualizar o implante, utilize um cotonete esterilizado e pressione levemente o local da injeção para trazer o implante para o campo de visão.

Após a injeção intravítrea, os doentes deverão continuar o tratamento com um agente antimicrobiano de largo espectro.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infecção ocular ou periocular ativa ou suspeita, incluindo a maior parte das doenças virais da córnea e da conjuntiva, incluindo queratite por herpes epitelial simplex ativo (queratite dendrítica), varíola, varicela, infecções micobacterianas e doenças fúngicas.
- Glaucoma avançado que não possa ser adequadamente controlado apenas com medicamentos.
- Olhos afáquicos com rotura da cápsula posterior do cristalino.
- Olhos com Lente Intraocular de Câmara Anterior (LICA), lente intraocular com fixação na íris ou transescleral e rotura da cápsula posterior do cristalino.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As injeções intravítreas, incluindo as com OZURDEX, podem estar associadas a endoftalmite, inflamação intraocular, aumento da pressão intraocular e descolamento da retina. É obrigatório utilizar sempre técnicas adequadas de injeção asséptica. Para além disso, os doentes deverão ser monitorizados após a injeção, de forma a permitir o tratamento atempado em caso de infeção ou de ocorrência de aumento da pressão intraocular. A monitorização pode consistir numa verificação da perfusão da cabeça do nervo ótico imediatamente após a injeção, tonometria nos 30 minutos após a injeção e biomicroscopia dois a sete dias após a injeção.

Os doentes terão de ser instruídos no sentido de notificarem prontamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou de qualquer um dos acontecimentos acima indicados, p. ex., dor ocular, visão turva, etc. (ver secção 4.8).

Todos os doentes com cápsula posterior lacerada, tais como, doentes com uma lente posterior (p. ex., devido a cirurgia da catarata) e/ou que tenham uma íris com abertura para a cavidade vítrea (p. ex., devido a iridectomia) com ou sem antecedentes de vitrectomia, apresentam risco de migração do implante para a câmara anterior. A migração do implante para a câmara anterior pode originar edema da córnea. O edema da córnea grave persistente pode progredir para a necessidade de transplante da córnea. Noutros doentes para além daqueles em que está contraindicado (ver secção 4.3), e que não deverão usar OZURDEX, o OZURDEX deverá ser usado com precaução e apenas após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados de forma a permitir o diagnóstico precoce e o controlo da migração do dispositivo.

A utilização de corticosteroides, incluindo OZURDEX, pode induzir a formação de cataratas (incluindo catarata subcapsular posterior), o aumento da PIO, glaucoma induzido por esteroides e pode resultar em infecções oculares secundárias.

Nos estudos clínicos de 3 anos do EMD, 59% dos doentes com um olho fático em estudo tratados com OZURDEX foram submetidos a cirurgia da catarata no olho em estudo (ver secção 4.8).

Após a primeira injeção, a incidência de cataratas é aparentemente mais elevada em doentes com uveíte não infecciosa do segmento posterior, comparativamente com os doentes com ORVCR/OVCR. Em estudos clínicos de ORVCR/OVCR, a catarata foi mais frequentemente registada em doentes com cristalino fático que receberam uma segunda injeção (ver secção 4.8). Houve necessidade de recurso a cirurgia da catarata em apenas 1 de 368 doentes durante o primeiro tratamento e em 3 de 302 doentes durante o segundo tratamento. No estudo da uveíte não infecciosa, 1 de 62 doentes fáticos foi submetido a cirurgia da catarata após uma única injeção.

A prevalência de hemorragia conjuntival em doentes com uveíte não infecciosa do segmento posterior é aparentemente mais elevada, em comparação com ORVCR/OVCR e EDM. Isto pode ser atribuível ao procedimento de injeção intravítrea ou à utilização concomitante de corticosteroides tópicos e/ou sistémicos ou a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. O tratamento não é necessário, uma vez que ocorre a resolução espontânea.

Conforme é de esperar no tratamento ocular com esteroides e injeções intravítreas, poderá verificar-se o aumento da pressão intraocular (PIO). O aumento da PIO é normalmente controlável com medicação para reduzir a PIO (ver secção 4.8). Dos doentes que apresentaram um aumento da PIO ≥ 10 mmHg em relação aos valores iniciais, a maior proporção evidenciou este aumento da PIO entre 45 e 60 dias após a injeção. Assim, é necessária a monitorização regular da PIO, independentemente dos valores iniciais da PIO, e qualquer aumento deverá ser tratado de forma apropriada pós-injeção, conforme necessário. O aumento da PIO é mais provável em doentes com idade inferior a 45 anos e que sofram de edema macular após Oclusão de Veia da Retina ou inflamação do segmento posterior do olho apresentada como uveíte não infecciosa.

Os corticosteroides deverão ser usados cautelosamente em doentes com antecedentes de infeção ocular viral (herpes simplex) e não deverão ser usados no herpes ocular simplex ativo.

A segurança e a eficácia de OZURDEX administrado concomitantemente em ambos os olhos ainda não foram estudadas. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante em ambos os olhos.

OZURDEX não foi estudado em doentes com edema macular secundário a OVCR com isquemia retiniana significativa. Por conseguinte, a administração de OZURDEX não é recomendada.

Foi investigado um número limitado de doentes com diabetes tipo 1 nos estudos de Fase III e a resposta a OZURDEX nestes doentes não foi significativamente diferente da dos doentes com diabetes tipo 2.

Na OVR, foi utilizada terapêutica anticoagulante em 2% dos doentes tratados com OZURDEX; não houve notificações de efeitos adversos hemorrágicos nestes doentes. No EMD, foi utilizada terapêutica anticoagulante em 8% dos doentes. Entre os doentes que utilizaram terapêutica anticoagulante, a frequência de efeitos adversos hemorrágicos foi semelhante no grupo com OZURDEX e no grupo com tratamento simulado (29% vs 32%). Entre os doentes que não utilizaram terapêutica anticoagulante, 27% dos doentes tratados com OZURDEX notificaram efeitos adversos hemorrágicos, comparativamente com 20% no grupo com tratamento simulado. Foi notificada hemorragia vítrea numa proporção mais elevada de doentes tratados com OZURDEX que receberam terapêutica anticoagulante (11%), comparativamente com os que não receberam terapêutica anticoagulante (6%).

Em determinado momento dos estudos clínicos, foram utilizados medicamentos antiplaquetários, tal como o clopidogrel, em até 56% dos doentes. Em doentes que utilizaram medicação concomitante e

antiplaquetária, houve notificações de efeitos adversos hemorrágicos numa proporção ligeiramente mais elevada nos doentes injetados com OZURDEX (até 29%), comparativamente com o grupo com tratamento simulado (até 23%), independentemente da indicação ou do número de tratamentos. O efeito adverso hemorrágico mais frequentemente notificado foi hemorragia conjuntival (até 24%).

OZURDEX deverá ser usado com cuidado em doentes que estejam a tomar medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários.

Perturbações visuais

Podem ser observadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas como visão turva ou outras perturbações visuais, deve-se considerar a avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram observadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A absorção sistémica é mínima e não é de esperar a ocorrência de interações.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos após administração oftálmica tópica (ver secção 5.3). Não existem dados adequados relativos à utilização de dexametasona administrada por via intravítrea em grávidas. O tratamento de longa duração com glucocorticoides sistémicos durante a gravidez aumenta o risco de atraso no crescimento intrauterino e o de insuficiência adrenal do recém-nascido. Deste modo, e embora seja expectável uma exposição sistémica muito baixa à dexametasona após o tratamento intraocular local, não está recomendada a utilização de OZURDEX durante a gravidez salvo quando o potencial benefício justifique o risco potencial para o feto.

Amamentação

A dexametasona é excretada no leite materno. Não são previsíveis quaisquer efeitos na criança devido à via de administração e aos níveis sistémicos resultantes. Contudo, OZURDEX não é recomendado durante a fase de amamentação, salvo quando claramente necessário.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os possíveis efeitos de OZURDEX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes podem apresentar visão temporariamente reduzida após administração de OZURDEX por injeção intravítrea (ver secção 4.8). Neste caso, não deverão conduzir nem utilizar máquinas até à sua resolução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência após o tratamento com OZURDEX são as mais frequentemente observadas com o tratamento com esteroides oftálmicos ou com injeções intravítreas (PIO elevada, formação de cataratas e hemorragia conjuntival ou vítrea respetivamente).

As reações adversas notificadas com menor frequência, mas mais graves, incluem endoftalmite, retinite necrotizante, descolamento da retina e laceração da retina.

Com exceção de cefaleias e enxaquecas, não foram identificadas quaisquer reações adversas medicamentosas sistémicas com a utilização de OZURDEX.

Tabela resumo de reações adversas

As reações adversas consideradas relacionadas com o tratamento com OZURDEX nos ensaios clínicos de Fase III (EMD, ORVCR/OVCR e uveíte) e as notificações espontâneas encontram-se apresentadas na tabela abaixo de acordo com a Classe de sistema de órgãos do MedDRA, utilizando as seguintes convenções:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Enxaqueca
Afeções oculares	Muito frequentes	Aumento da pressão intraocular**, catarata**, hemorragia conjuntival*
	Frequentes	Hipertensão ocular, catarata subcapsular, hemorragia vítrea**, redução da acuidade visual*, perturbação/disfunção da visão, descolamento do vítreo*, moscas volantes no vítreo*, opacidades vítreas*, blefarite, dor ocular*, fotopsia*, edema conjuntival*, hiperemia conjuntival*
	Pouco frequentes	Retinite necrotizante, endoftalmite*, glaucoma, descolamento da retina*, laceração da retina*, hipotonia ocular*, inflamação da câmara anterior*, células/manchas na câmara anterior*, sensação anómala no olho*, prurido nas pálpebras, hiperemia da esclerótica*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Deslocação do implante* (migração do implante) com ou sem edema da córnea (ver também a secção 4.4), complicação na colocação do dispositivo resultando em lesões oculares* (colocação incorreta do implante)

* indica reações adversas consideradas relacionadas com o procedimento de injeção intravítrea (a frequência destas reações adversas é proporcional ao número de tratamentos administrados)

** num estudo observacional em contexto real de 24 meses no tratamento do edema macular após OVR e uveíte não infecciosa do segmento posterior do olho, estas reações adversas foram notificadas mais frequentemente por doentes que receberam > 2 injeções em comparação com doentes que receberam ≤ 2 injeções: formação de catarata (24,7% vs. 17,7%), progressão de catarata (32,0% vs. 13,1%), hemorragia vítrea (6,0% vs. 2,0%) e aumento da PIO (24,0% vs. 16,6%).

Descrição de reações adversas selecionadas

Edema Macular Diabético

A segurança clínica de OZURDEX em doentes com edema macular diabético foi avaliada em dois estudos com dupla ocultação, com controlo simulado, aleatórios de Fase III. Em ambos os estudos, um total de 347 doentes foram aleatoriamente selecionados e receberam OZURDEX e 350 doentes receberam tratamento simulado.

As reações adversas mais frequentemente notificadas ao longo de todo o período do estudo no olho em estudo de doentes que receberam OZURDEX foram cataratas e PIO elevada (ver abaixo).

Nos estudos clínicos de 3 anos do EMD, nos valores iniciais, 87% dos doentes com um olho fático em estudo tratados com OZURDEX tiveram algum grau de opacidade do cristalino/ catarata precoce. A incidência de todos os tipos de cataratas observados (ou seja, catarata cortical, catarata diabética, catarata nuclear, catarata subcapsular, catarata lenticular, catarata) foi de 68% nos doentes tratados com OZURDEX com um olho fático em estudo ao longo dos estudos de 3 anos. 59% dos doentes com um olho fático em estudo necessitou de ser sujeito a cirurgia da catarata na visita final dos 3 anos, tendo a maioria sido realizada no 2º e 3º anos.

A PIO média no olho em estudo nos valores iniciais foi a mesma em ambos os grupos de tratamento (15,3 mmHg). O aumento médio da PIO em relação aos valores iniciais não excedeu 3,2 mmHg em todas as visitas no grupo com OZURDEX, com a PIO média a atingir o seu valor máximo na visita do 1,5 mês pós-injeção, e regressando a níveis próximos dos valores iniciais ao 6º mês a seguir a cada injeção. A taxa e a magnitude da elevação da PIO a seguir ao tratamento com OZURDEX não aumentaram com a repetição da injeção de OZURDEX.

28% dos doentes tratados com OZURDEX tiveram um aumento da PIO ≥ 10 mmHg em relação aos valores iniciais numa ou mais visitas durante o estudo. Nos valores iniciais, 3% dos doentes necessitaram de medicação(ões) para reduzir a PIO. No geral, 42% dos doentes necessitaram de medicações para reduzir a PIO no olho em estudo em algum momento durante os estudos de 3 anos. O pico da sua utilização (33%) ocorreu durante os primeiros 12 meses e permaneceu idêntico de ano para ano.

Um total de 4 doentes (1%), tratados com OZURDEX, realizaram procedimentos no olho em estudo para o tratamento de elevação da PIO. Um doente tratado com OZURDEX necessitou de uma cirurgia incisional (trabeculectomia) para controlar a elevação da PIO induzida por esteroides, 1 doente realizou uma trabeculectomia pois a fibrina da câmara interior bloqueava o fluxo aquoso, causando o aumento da PIO, 1 doente realizou uma iridotomia para glaucoma de ângulo estreito e 1 doente realizou uma iridectomia devido a cirurgia da catarata. Nenhum doente necessitou de remover o implante por vitrectomia para controlar a PIO.

ORVCR/OVCR

A segurança clínica de OZURDEX em doentes com edema macular após oclusão de veia ou do ramo da veia central da retina foi avaliada em dois estudos com dupla ocultação, com controlo simulado, aleatórios de Fase III. Nos dois estudos de Fase III, foi aleatoriamente atribuído um total de 427 doentes a tratamento com OZURDEX e um total de 426 doentes a tratamento simulado. No total, 401 doentes (94%) aleatoriamente selecionados e tratados com OZURDEX completaram o período de tratamento inicial (até ao Dia 180).

No total, 47,3% dos doentes sofreram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes que receberam OZURDEX foram o aumento da pressão intraocular (24,0%) e hemorragia conjuntival (14,7%).

O perfil de reações adversas para doentes de ORVCR foi similar ao observado em doentes de OVCR, embora a incidência global de reações adversas tenha sido superior no subgrupo de doentes de OVCR.

O aumento da pressão intraocular (PIO) com OZURDEX atingiu o máximo no Dia 60 e regressou aos valores iniciais no Dia 180. Os aumentos da PIO ou não necessitaram de tratamento ou foram tratados com utilização temporária de medicamentos tópicos para baixar a PIO. Durante o período de tratamento inicial, 0,7% (3/421) dos doentes que receberam OZURDEX necessitaram de um procedimento laser ou cirúrgico para controlo da PIO elevada, no olho em estudo, comparativamente com 0,2% (1/423) no tratamento simulado.

O perfil de reações adversas de 341 doentes analisado após a segunda injeção de OZURDEX foi semelhante ao perfil analisado após a primeira injeção. No total, 54% dos doentes sofreram pelo menos uma reação adversa. A incidência de PIO elevada (24,9%) foi semelhante à observada após a primeira injeção, tendo igualmente regressado aos valores iniciais no Dia 180 da fase aberta. A incidência global de cataratas foi mais elevada após 1 ano quando comparada com a dos 6 meses iniciais.

Uveíte

A segurança clínica de OZURDEX em doentes com inflamação do segmento posterior do olho apresentada como uveíte não infecciosa foi avaliada num único estudo aleatório, multicêntrico e com ocultação.

Foi selecionado aleatoriamente um total de 77 doentes para receber tratamento com OZURDEX e 76 para receber tratamento simulado. No total, 73 doentes (95%) aleatoriamente selecionados e tratados com OZURDEX completaram o estudo de 26 semanas.

As reações adversas mais frequentemente notificadas no olho em estudo dos doentes que receberam tratamento com OZURDEX foram hemorragia conjuntival (30,3%), pressão intraocular aumentada (25,0%) e cataratas (11,8%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deverá ser monitorizada e tratada, se considerado necessário, pelo médico assistente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos, agentes anti-inflamatórios, Código ATC: S01BA01

Foi demonstrado que a dexametasona, um potente corticosteroide, suprime a inflamação inibindo o edema, a deposição de fibrina, o derrame capilar e a migração fagocítica da resposta inflamatória. O FCEV (fator de crescimento do endotélio vascular) é uma citocina que está presente em elevadas concentrações no contexto do edema macular. É um potente promotor da permeabilidade vascular. Verificou-se que os corticosteroides inibem a expressão do FCEV. Adicionalmente, os corticosteroides impedem a libertação de prostaglandinas, algumas das quais foram identificadas como fatores de mediação do edema macular cistoide.

Eficácia e segurança clínicas

Edema Macular Diabético

A eficácia de OZURDEX foi avaliada em dois estudos multicêntricos, com dupla ocultação, aleatórios, com controlo simulado, paralelos, de concepção idêntica, com a duração de 3 anos, que em conjunto eram constituídos por 1.048 doentes (estudos 206207-010 e 206207-011). No total, foram aleatoriamente selecionados 351 doentes para OZURDEX, 347 para dexametasona a 350 µg e 350 doentes para tratamento simulado.

Os doentes foram considerados elegíveis para novo tratamento com base na espessura da retina no subcampo central >175 micrómetros através de tomografia de coerência ótica (TCO) ou através da interpretação da TCO pelos investigadores para deteção de qualquer evidência de edema residual da retina, que consiste em quistos intraretinianos ou em quaisquer regiões de aumento da espessura da retina dentro ou fora do subcampo central. Os doentes receberam até 7 tratamentos com intervalos não inferiores a aproximadamente 6 meses.

Foi permitida a terapêutica de recurso a critério dos investigadores, em qualquer fase, o que levou a uma subsequente retirada do estudo.

Um total de 36% dos doentes tratados com OZURDEX descontinuou a sua participação no estudo por qualquer razão durante o estudo, comparativamente com 57% dos doentes com tratamento simulado. As taxas de descontinuação devido a efeitos adversos foram semelhantes entre grupos de tratamento e de tratamento simulado (13% versus 11%). A descontinuação devido a falta de eficácia foi mais reduzida no grupo com OZURDEX comparativamente com o tratamento simulado (7% versus 24%).

Os resultados principais e secundários chave para os estudos 206207-010 e 011 encontram-se apresentados na Tabela 2. A melhoria da visão no grupo com DEX700 foi prejudicada pela formação de cataratas. A melhoria da visão foi restabelecida após remoção da catarata.

Tabela 2. Eficácia nos estudos 206207-010 e 206207-011 (população ITT)

Resultado	Estudo 206207-010		Estudo 206207-011		Estudos globais 206207-010 e 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Tratamento simulado N = 165	DEX 700 N = 188	Tratamento simulado N = 185	DEX 700 N = 351	Tratamento simulado N = 350
Alteração média da MAVC durante 3 anos, abordagem AUC (letras)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
Valor <i>P</i>	0,016		0,366		0,023	
Melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC no 3.º ano/Visita final (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
Valor <i>P</i>	0,038		0,003		< 0,001	
Melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC no 3.º ano/Visita final (%)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
Valor <i>P</i>	0,020		0,505		0,054	
Alteração média da espessura da retina no subcampo central através de TCO durante 3 anos, abordagem AUC (μ m)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
Valor <i>P</i>	<0,001		< 0,001		< 0,001	

Os resultados principais e secundários chave para a análise global para doentes pseudofáquicos encontram-se apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia em doentes pseudofáquicos (estudos globais 206207-010 e 206207-011)

Resultado	DEX 700 N = 86	Tratamento simulado N = 101	Valor <i>P</i>
Alteração média da MAVC durante 3 anos, abordagem AUC (letras)	6,5	1,7	< 0,001
Melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC no 3.º ano/Visita final (%)	23,3	10,9	0,024
Alteração média em relação aos valores iniciais da MAVC no 3.º ano/Visita final	6,1	1,1	0,004
Alteração média da espessura da retina no subcampo central através de TCO durante 3 anos, abordagem AUC (μ m)	-131,8	-50,8	< 0,001

Os resultados principais e secundários chave para a análise global para doentes com algum tratamento anterior encontram-se apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Eficácia em doentes com algum tratamento anterior (estudos globais 206207-010 e 206207-011)

Resultado	DEX 700 N = 247	Tratamento simulado N = 261	Valor P
Alteração média da MAVC durante 3 anos, abordagem AUC (letras)	3,2	1,5	0,024
Melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC no 3.º ano/Visita final (%)	21,5	11,1	0,002
Alteração média em relação aos valores iniciais da MAVC no 3.º ano/Visita final	2,7	0,1	0,055
Alteração média da espessura da retina no subcampo central através de TCO durante 3 anos, abordagem AUC (μm)	-126,1	-39,0	< 0,001

ORVCR/OVCR

A eficácia de OZURDEX foi avaliada em dois estudos multicêntricos, com dupla ocultação, aleatórios, com controlo simulado, paralelos, de conceção idêntica que, em conjunto, envolveram 1.267 doentes aleatoriamente selecionados para receber tratamento com implantes de dexametasona a 350 μg ou 700 μg ou tratamento simulado (estudos 206207-008 e 206207-009). Foram aleatoriamente selecionados 427 doentes para OZURDEX, 414 para a dexametasona a 350 μg e 426 doentes para tratamento simulado.

Com base nos resultados da análise global, o tratamento com implantes OZURDEX mostrou uma incidência de respostas superior, estatisticamente relevante, expressa pela obtenção pelos doentes de uma melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC aos 90 dias após a injeção de um implante, comparativamente com o tratamento simulado ($p < 0,001$).

A proporção de doentes que atingiram a principal medição de eficácia de melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais para a MAVC, após a injeção de um implante, é ilustrada na Tabela 5. Foi observado um efeito do tratamento no primeiro ponto temporal de observação ao Dia 30. O efeito máximo do tratamento foi observado ao Dia 60 e a diferença em termos da incidência de indivíduos que responderam ao tratamento foi estatisticamente relevante a favor de OZURDEX, comparativamente com o tratamento simulado em todos os pontos temporais, até ao Dia 90 após a injeção. Continuou a existir uma proporção numericamente superior de respostas com melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC em doentes com OZURDEX, comparativamente com tratamento simulado ao Dia 180.

Tabela 5. Proporção de doentes com melhoria \geq 15 letras em relação aos valores iniciais da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) no olho em estudo (população ITT, global)

Visita	OZURDEX N = 427	Tratamento simulado N = 426
Dia 30	21,3% ^a	7,5%
Dia 60	29,3% ^a	11,3%
Dia 90	21,8% ^a	13,1%
Dia 180	21,5%	17,6%

^a Proporção significativamente superior com OZURDEX, em comparação com a do tratamento simulado ($p < 0,001$)

A alteração média em relação aos valores iniciais da MAVC foi significativamente superior com OZURDEX, comparativamente com o tratamento simulado em todos os pontos temporais.

Em cada estudo de Fase III e na análise global, os tempos para obtenção de melhoria \geq 15 letras (3 linhas) nas curvas de respostas cumulativas de MAVC foram significativamente diferentes com

OZURDEX em comparação com o tratamento simulado ($p < 0,001$), com os doentes tratados com OZURDEX a obter uma melhoria de 3 linhas na MAVC mais precocemente que os doentes com tratamento simulado.

OZURDEX foi numericamente superior ao tratamento simulado na prevenção da perda de visão, conforme demonstrado por uma proporção inferior de doentes com deterioração da visão ≥ 15 letras no grupo com OZURDEX, durante todo o período de 6 meses de avaliação.

Em cada um dos estudos de Fase III e na análise global, a espessura média da retina foi significativamente inferior e a redução média em relação aos valores iniciais foi significativamente superior com OZURDEX (-207,9 microns), comparada com o tratamento simulado (-95,0 microns) ao Dia 90 ($p < 0,001$, dados globais). O efeito do tratamento, conforme avaliação da MAVC ao Dia 90, foi assim corroborado por este resultado anatómico. Ao Dia 180, a redução da espessura média da retina (-119,3 microns), comparada com o tratamento simulado, não era significativa.

Os doentes que apresentaram uma classificação de MAVC < 84 ou uma espessura retiniana > 250 microns através de tomografia de coerência ótica (TCO) e que, na opinião do investigador, não seriam colocados em risco pelo tratamento, foram considerados elegíveis para receberem o tratamento com OZURDEX numa extensão de fase aberta. Dos doentes que foram tratados na fase aberta, 98% receberam uma injeção de OZURDEX entre os 5 e os 7 meses após o tratamento inicial.

Relativamente ao tratamento inicial, a resposta máxima foi observada no Dia 60 da fase aberta. As taxas de resposta cumulativas foram superiores durante toda a fase aberta nos doentes que receberam duas injeções de OZURDEX consecutivas, em comparação com os doentes que não tinham recebido uma injeção de OZURDEX na fase inicial.

A proporção de respostas em cada ponto temporal foi sempre maior após o segundo tratamento do que após o primeiro tratamento. Do mesmo modo, o atraso do tratamento em 6 meses resulta numa proporção de respostas inferior em todos os pontos temporais na fase aberta, em comparação com os doentes que receberam uma segunda injeção de OZURDEX.

Uveíte

A eficácia clínica de OZURDEX foi avaliada num único estudo aleatório, multicêntrico e com ocultação, para o tratamento da inflamação ocular não-infecciosa do segmento posterior em doentes com uveíte.

Foram seleccionados aleatoriamente um total de 229 doentes para receber tratamento com implantes de dexametasona a 350 μg ou 700 μg ou tratamento simulado. Destes doentes, foram seleccionados aleatoriamente um total de 77 doentes para receber tratamento com OZURDEX, 76 doentes para dexametasona a 350 μg e 76 doentes para tratamento simulado. Um total de 95% dos doentes completou o estudo de 26 semanas.

A proporção de doentes com um grau de turvação vítrea de 0 no olho em estudo na semana 8 (resultado principal) quadruplicou com o OZURDEX (46,8%) em comparação com o tratamento simulado (11,8%), $p < 0,001$. A superioridade estatística foi mantida até à 26ª semana inclusive ($p \leq 0,014$) conforme demonstrado na Tabela 6.

As curvas das taxas de resposta cumulativas (tempo para o grau de turvação vítrea de 0) foram significativamente diferentes no grupo com OZURDEX em comparação com o grupo de tratamento simulado ($p < 0,001$), tendo os doentes tratados com dexametasona demonstrado uma ação mais rápida e uma melhor resposta ao tratamento.

A redução da turvação vítrea foi acompanhada por uma melhoria da acuidade visual. A proporção de doentes com melhoria de pelo menos 15 letras em relação aos valores iniciais da MAVC no olho em estudo na 8ª semana foi mais de 6 vezes superior com OZURDEX (42,9%) em comparação com tratamento simulado (6,6%), $p < 0,001$. A superioridade estatística foi alcançada na 3ª semana e mantida até à 26ª semana inclusive ($p < 0,001$) conforme demonstrado na Tabela 6.

A percentagem de doentes que necessitaram de medicações de recurso desde o início até à 8ª semana foi quase 3 vezes inferior com OZURDEX (7,8%) em comparação com o tratamento simulado (22,4%), $p = 0,012$.

Tabela 6. Proporção de doentes com grau de turvação vítrea de zero e melhoria ≥ 15 letras em relação aos valores iniciais da melhor acuidade visual corrigida no olho em estudo (população ITT)

Visita	Grau de turvação vítrea de zero		Melhoria da MAVC em relação aos valores iniciais ≥ 15 letras	
	DEX 700 N = 77	Tratamento simulado N = 76	DEX 700 N = 77	Tratamento simulado N = 76
3ª Semana	23,4%	11,8%	32,5% ^a	3,9%
6ª Semana	42,9% ^a	9,2%	41,6% ^a	7,9%
8ª Semana	46,8% ^a	11,8%	42,9% ^a	6,6%
12ª Semana	45,5% ^a	13,2%	41,6% ^a	13,2%
16ª Semana	40,3% ^b	21,1%	39,0% ^a	13,2%
20ª Semana	39,0% ^c	19,7%	40,3% ^a	13,2%
26ª Semana	31,2% ^d	14,5%	37,7% ^a	13,2%

^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,010$; ^c $p = 0,009$; ^d $p = 0,014$

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com OZURDEX em todos os subgrupos da população pediátrica para a oclusão vascular da retina e também para o edema macular diabético (ver secção 4.2 para obter informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As concentrações plasmáticas foram obtidas de um subconjunto de 21 doentes nos dois estudos de eficácia de 6 meses anteriormente à dosagem e nos dias 7, 30, 60 e 90 após a injeção intravítrea de um único implante intravítreo contendo dexametasona a 350 μg ou 700 μg . Noventa e cinco por cento dos valores de concentração plasmática de dexametasona para o grupo com a dose de 350 μg e 86% para o grupo com a dose de 700 μg encontravam-se abaixo do limite inferior de quantificação (0,05 ng/ml). O valor de concentração plasmática mais elevado de 0,094 ng/ml foi observado num indivíduo do grupo dos 700 μg . A concentração plasmática de dexametasona não pareceu estar relacionada com a idade, o peso corporal ou o sexo dos doentes.

As concentrações plasmáticas foram obtidas de um subgrupo de doentes nos dois estudos EMD piloto antes da administração e nos dias 1, 7 e 21 e nos meses 1,5 e 3 após a injeção intravítrea de um único implante intravítreo contendo dexametasona a 350 μg ou 700 μg . Cem por cento dos valores da concentração plasmática de dexametasona para o grupo com a dose de 350 μg e 90% para o grupo com a dose de 700 μg encontravam-se abaixo do limite inferior de quantificação (0,05 ng/ml). O valor mais elevado da concentração plasmática, 0,102 ng/ml, foi observado em 1 indivíduo do grupo dos 700 μg . A concentração plasmática de dexametasona não pareceu estar relacionada com a idade, o peso corporal ou o sexo dos doentes.

Num estudo realizado com macacos, com a duração de 6 meses, após uma única injeção intravítrea de OZURDEX, a C_{max} de dexametasona no humor vítreo era de 100 ng/ml no dia 42 pós-injeção e de 5,57 ng/ml no dia 91. A dexametasona permaneceu detetável no vítreo 6 meses pós-injeção. Por ordem decrescente de concentração de dexametasona, a sequência de locais foi retina > íris > corpo ciliar > humor vítreo > humor aquoso > plasma.

Num estudo de metabolismo *in vitro*, subsequente à incubação de dexametasona-[14C] com tecidos de córnea humana, íris-corpo ciliar, coróide, retina, humor vítreo e esclera durante 18 horas, não foram

observados metabolitos. Esta observação foi consistente com os resultados de estudos do metabolismo ocular em coelhos e macacos.

A dexametasona acaba por ser metabolizada em metabolitos solúveis em água e lípidos, que podem ser excretados na bÍlis ou na urina.

A matriz de OZURDEX degrada-se lentamente em ácido láctico e ácido glicólico através de hidrólise simples, com degradação posterior em dióxido de carbono e água.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clÍnicos com doses consideradas suficientemente excessivas em relação à dose máxima em seres humanos, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clÍnica.

Não estão disponÍveis dados sobre mutagenicidade, carcinogenicidade ou toxicidade no desenvolvimento ou reprodução relativos a OZURDEX. A dexametasona demonstrou ser teratogénica em ratinhos e coelhos após aplicação oftalmológica tÓpica.

Foi observada exposição à dexametasona do olho saudável/não tratado, via difusão contralateral, em coelhos, após a colocação do implante no segmento posterior do olho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 com terminação em ster.
Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 com terminação em cido.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservao

Este medicamento não necessita de quaisquer precaues especiais de conservao.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém:

Um implante em forma de vareta esterilizado, implantável, de libertao retardada, contendo 700 microgramas de dexametasona, localizado na agulha (ao inoxidável) de um aplicador descartável.

O aplicador é constituÍdo por um êmbolo (ao inoxidável) numa agulha na qual o implante é mantido no lugar por meio de uma manga (silicone). O êmbolo é controlado por uma alavanca na parte lateral do corpo do aplicador. A agulha está protegida por uma tampa e a alavanca por uma patilha de segurança.

O aplicador que contém o implante está acondicionado numa bolsa metalizada selada, que contém exsicante.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

OZURDEX destina-se a uma única utilização.

Cada aplicador só pode ser utilizado para tratamento de um olho.

Se o selo da bolsa metalizada que contém o aplicador estiver danificado, o aplicador não pode ser utilizado. Uma vez aberta a bolsa metalizada, o aplicador deverá ser utilizado de imediato.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road,
Co. Mayo
Westport
Ireland

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

EU/1/10/638/001

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

Data da primeira autorização: 27/07/2010

Data da última renovação: 23/03/2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Ireland

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

O titular da autorização de introdução no mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Se as datas para a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidirem com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Previamente ao lançamento em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá chegar a acordo com a Autoridade Competente Nacional sobre o material educacional final.

O Titular da AIM deverá assegurar, após acordo com a Autoridade Competente Nacional de cada Estado-Membro em que o OZURDEX seja comercializado, durante e após o lançamento, que todas as clínicas de oftalmologia onde se espera que o OZURDEX seja utilizado recebem documentação informativa atualizada para o médico, contendo os seguintes elementos:

- Informações para o médico
- Pictograma de procedimento de injeção intravítrea
- Documentação informativa para o doente

A documentação informativa para o médico deverá incluir os seguintes elementos principais:

- Resumo das Características do Medicamento
- Técnicas assépticas para minimizar o risco de infeção
- Utilização de antibióticos
- Técnicas para injeção intravítrea
- Monitorização do doente após a injeção IVT
- Principais sinais e sintomas da injeção IVT relacionados com efeitos adversos, incluindo aumento da pressão intraocular, glaucoma, hipertensão ocular, catarata, catarata traumática relacionada com a técnica de injeção, descolamento do vítreo, hemorragia vítrea, endoftalmite, descolamento da retina, laceração da retina, deslocação do implante e colocação incorreta do implante
- Os principais sinais e sintomas podem incluir: agravamento da visão após a injeção; dor ou desconforto no olho ou à volta do olho; vermelhidão no olho que se continua a agravar; aumento das moscas volantes ou das manchas na visão; secreção do olho
- O que fazer em caso de efeitos adversos relacionados com a injeção IVT

A documentação informativa para o doente deverá ser fornecida quer em formato de folheto informativo para o doente quer em CD de áudio, onde constem os seguintes elementos principais:

- Folheto informativo para o doente
- Preparação para o tratamento com OZURDEX
- Passos após o tratamento com OZURDEX
- Principais sinais e sintomas de efeitos adversos graves, incluindo agravamento da visão após a injeção; dor ou desconforto no olho ou à volta do olho; vermelhidão no olho que se continua a agravar; aumento das moscas volantes ou das manchas na visão; secreção do olho
- Quando procurar assistência urgente junto do respetivo profissional de cuidados de saúde

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO GRANDE DA EMBALAGEM EXTERIOR E DA BOLSA

1. NOME DO MEDICAMENTO

OZURDEX 700 microgramas implante intravítreo em aplicador dexametasona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um implante contém 700 microgramas de dexametasona

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém

Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 com terminação em éster.

Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 com terminação em ácido.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Um implante intravítreo em aplicador.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso intravítreo.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilize se o selo da bolsa metalizada estiver danificado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Uma vez aberta a bolsa, utilize o aplicador de imediato.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Ireland

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

EU/1/10/638/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

RÓTULO DO APLICADOR

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

OZURDEX 700 microgramas implante intravítreo em aplicador
dexametasona
Uso intravítreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 implante

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

OZURDEX 700 microgramas implante intravítreo em aplicador dexametasona

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver a secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é OZURDEX e para que é utilizado

A substância ativa de OZURDEX é a dexametasona. A dexametasona pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteroides.

O OZURDEX é utilizado no tratamento de doentes adultos com:

- Perda de visão devido a edema macular diabético (EMD) se já tiver sido submetido a cirurgia à catarata, ou se não tiver respondido anteriormente ou não for adequado a outros tipos de tratamento. O edema macular diabético é um inchaço da camada sensível à luz na parte posterior do olho, denominada mácula. O EMD é uma doença que afeta algumas pessoas com diabetes.
- Perda de visão em adultos, causada por um bloqueio das veias do olho. Este bloqueio origina a acumulação de fluidos, causando inchaço na área da retina (a camada sensível à luz na parte posterior do olho) denominada mácula.

O inchaço da mácula pode causar lesões, que afetam a visão central que é utilizada em certas tarefas, tais como a leitura. OZURDEX atua pela diminuição deste inchaço da mácula, ajudando a minimizar ou a evitar novas lesões da mácula.

- Inflamação na parte posterior do olho. Esta inflamação origina uma diminuição da visão e/ou a presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem pelo campo de visão). OZURDEX atua diminuindo esta inflamação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar OZURDEX

Não utilize OZURDEX

- se tem alergia à dexametasona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem uma infeção de qualquer tipo no olho ou à volta do mesmo (origem bacteriana, viral ou fúngica),

- se tem glaucoma ou pressão alta no interior do olho, que não esteja a ser adequadamente controlada através dos medicamentos que possa estar a aplicar,
- se o olho a tratar não tiver cristalino e se a parte de trás da cápsula do cristalino (“a bolsa”) tiver uma rotura,
- se o olho a tratar tiver sido submetido a cirurgia da catarata e tiver uma lente intraocular, que tenha sido implantada na parte da frente do olho (lente intraocular na câmara anterior) , ou com fixação na parte branca do olho (esclerótica) ou na parte colorida do olho (íris), e se a parte de trás da cápsula do cristalino (“a bolsa”) tiver uma rotura.

Advertências e precauções

Antes da injeção de OZURDEX, informe o seu médico se:

- Foi sujeito a uma cirurgia da catarata, cirurgia da íris (parte colorida do olho que controla a quantidade de luz que entra no olho) ou cirurgia para remover o gel (designado por vítreo) do olho.
- Está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais líquido (anticoagulantes).
- Está a tomar medicamentos anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides por via oral ou com aplicação nos olhos.
- Teve no passado uma infeção de herpes simplex ocular (uma úlcera no olho que existiu durante muito tempo ou feridas no olho).

Ocasionalmente, a injeção de OZURDEX pode causar uma infeção no interior do olho, dor ou vermelhidão no olho, ou um descolamento ou laceração da retina. É importante identificar e tratar estas reações o mais rapidamente possível.

Informe imediatamente o seu médico se sentir um aumento da dor no olho ou um aumento do desconforto, um agravamento da vermelhidão do seu olho, “flashes” de luz e aumento súbito de moscas volantes, visão parcialmente bloqueada, visão diminuída ou aumento da sensibilidade à luz após a injeção.

Em alguns doentes a pressão ocular pode aumentar, com o possível desenvolvimento de glaucoma. Isto é algo que poderá não notar, pelo que o seu médico irá monitorizá-lo regularmente, e se necessário irá prescrever-lhe o tratamento para baixar a pressão ocular.

Na maioria dos doentes que ainda não tenham sido operados às cataratas, pode ocorrer um enevoamento da lente natural (cristalino) do olho (catarata) após o tratamento repetido com OZURDEX. Se isto ocorrer, a sua visão diminuirá e pode precisar de ser operado para remover a catarata. O seu médico ajudá-lo-á a decidir qual a melhor altura para ser submetido a esta operação, mas deve estar ciente que até estar preparado para ser operado, a sua visão pode ser tão má ou pior do que antes de começar a receber as injeções de OZURDEX.

O implante pode deslocar-se da parte posterior para a parte anterior do olho em doentes com uma laceração na parte de trás da cápsula do cristalino e/ou nos doentes que tenham uma abertura na íris. Isto pode causar um inchaço da camada transparente na parte da frente do olho e causar visão turva. Se isto continuar durante muito tempo e se não for tratado, poderá ser necessário um transplante de tecidos.

A injeção de OZURDEX em ambos os olhos ao mesmo tempo não foi estudada e não é recomendada. O seu médico não deverá injetar OZURDEX em ambos os olhos ao mesmo tempo.

Crianças e adolescentes (abaixo dos 18 anos)

A utilização de OZURDEX em crianças e adolescentes não foi estudada, pelo que não é recomendado.

Outros medicamentos e OZURDEX

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação

Não existe qualquer experiência de utilização de OZURDEX em mulheres grávidas ou a amamentar. OZURDEX não deve ser utilizado durante a gravidez ou amamentação, salvo se o médico considerar ser claramente necessário. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de ser tratada com OZURDEX. Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Após o tratamento com OZURDEX, poderá sentir a sua visão reduzida durante um curto período de tempo. Se isto acontecer, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas até a visão melhorar.

3. Como utilizar OZURDEX

Todas as injeções de OZURDEX serão administradas por um médico oftalmologista devidamente qualificado.

A dose recomendada é de um implante administrado por injeção no interior do olho. Se o efeito da injeção passar, e o médico o recomendar, poderá ser-lhe injetado no olho outro implante.

O médico irá pedir-lhe que use diariamente durante 3 dias um colírio com antibiótico antes e após cada injeção, para prevenir qualquer infeção no olho. Siga cuidadosamente estas instruções.

No dia da injeção, o médico poderá usar um colírio com antibiótico para prevenir a infeção. Antes da injeção, o médico irá limpar o seu olho e a pálpebra. O médico irá igualmente administrar anestesia local para reduzir ou prevenir qualquer dor que possa ter durante a injeção. Poderá ouvir um «clique» durante a injeção de OZURDEX; esta situação é normal.

Na embalagem exterior do medicamento são apresentadas instruções detalhadas para o seu médico sobre como administrar OZURDEX.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Podem ser observados os seguintes efeitos secundários com OZURDEX:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

Aumento da pressão no olho, enevoamento do cristalino (catarata), hemorragia na superfície do olho*

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Pressão ocular elevada, enevoamento da parte posterior do cristalino, hemorragia para o interior do olho*, agravamento da visão*, dificuldade em ver nitidamente, descolamento da película gelatinosa no interior do olho da camada sensível à luz na parte posterior do olho (descolamento do vítreo)*, uma sensação de manchas na parte da frente do olho (incluindo “moscas volantes”)*, uma sensação de ver nevoeiro ou neblina*, inflamação da pálpebra, dor ocular*, “flashes” de luz*, inchaço da camada sobre a parte branca do olho*, vermelhidão do olho*, cefaleias

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Uma inflamação grave na parte posterior do olho (geralmente devido a infeção viral), infeção ou inflamação grave no interior do olho*, glaucoma (uma doença ocular em que o aumento da pressão intraocular está associado a lesões no nervo ótico), descolamento da camada sensível à luz da parte posterior do olho* (descolamento da retina), laceração da camada sensível à luz na parte posterior do olho (laceração da retina)*, uma diminuição da pressão ocular que está associada à saída de substância gelatinosa (vítreo) do interior do olho*, inflamação no interior da parte anterior do olho*, aumento da proteína e células na parte anterior do olho devido a inflamação*, sensação anómala no olho*, prurido na pálpebra, vermelhidão da parte branca do olho*, migração do implante OZURDEX da parte posterior para a parte anterior do olho, causando visão turva ou diminuída e que pode ou não causar o inchaço da parte transparente do olho (córnea)*, colocação acidental incorreta do implante OZURDEX*, enxaqueca

**Estes efeitos secundários podem ser causados pelo procedimento de injeção e não pelo próprio implante OZURDEX. Quanto maior o número de injeções administradas maior a possibilidade de estes efeitos poderem ocorrer.*

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar OZURDEX

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na bolsa metalizada após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de OZURDEX

- A substância ativa é a dexametasona.
- Cada implante contém 700 microgramas de dexametasona.
- Os outros componentes são: Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 com terminação em éster e Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 com terminação em ácido.

Qual o aspeto de OZURDEX e conteúdo da embalagem

OZURDEX é um implante em forma de vareta que se encontra no interior de uma agulha de um aplicador. O aplicador e uma embalagem de material secante estão selados numa bolsa metalizada, que se encontra dentro da embalagem exterior. A embalagem exterior contém um aplicador com um implante que irá ser utilizado uma única vez e deitado fora.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Ireland

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg/ Nederland**
Allergan n.v
Tél/Tel: +32 (0)2 351 24 24

Latvija
Allergan Baltics UAB
Tel: +371 676 60 831

България
Алерган България ЕООД
Тел.: +359 (0) 800 20 280

Lietuva
Allergan Baltics UAB
Tel: +37052 072 777

Česká republika
Allergan CZ s.r.o.
Tel: +420 800 188 818

Magyarország
Allergan Hungary Kft.
Tel.: +36 80 100 101

Danmark
Allergan Norden AB
Tlf: + 4580884560

Norge
Allergan Norden AB
Tlf: +47 80 01 04 97

Deutschland
Pharm-Allergan GmbH
Tel: +49 69 92038 1050

Österreich
Pharm-Allergan GmbH
Tel: +43 1 99460 6355

Eesti
Allergan Baltics UAB
Tel: + 372 634 6109

Polska
Allergan Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 256 3700

Ελλάδα/Κύπρος
Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 74 73 300

Portugal
Profarin Lda.
Tel: + 351 21 425 3242

España

Allergan S.A.
Tel: + 34 91 807 6130

France

Allergan France SAS
Tél: +33 (0)1 49 07 83 00

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: +385 1 6646 563

Ireland/Malta

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Tel: 1800 931 787 (IE)
+356 27780331 (MT)

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Allergan S.p.A
Tel: + 39 06 509 562 90

România

Allergan S.R.L.
Tel: +40 21 301 53 02

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 (0) 590 848 40

Slovenská republika

Allergan SK s.r.o.
Tel: +421 2 593 961 00

Suomi/Finland

Allergan Norden AB
Puh/Tel: + 358 800 115 003

Sverige

Allergan Norden AB
Tel: + 46859410000

United Kingdom

Allergan Ltd
Tel: +44 (0) 1628 494026

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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

[A fornecer na embalagem exterior]

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde e inclui as secções numeradas do RCM que fornecem informações práticas para a utilização do medicamento. Para obter informações completas sobre o medicamento, consulte o RCM.

INFORMAÇÕES PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. NOME DO MEDICAMENTO

OZURDEX 700 microgramas implante intravítreo em aplicador

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

OZURDEX está indicado no tratamento de doentes adultos com:

- disfunção da visão devido a edema macular diabético (EDM) que são pseudofáquicos, ou que têm uma resposta considerada insuficiente à terapêutica não corticosteroide, ou nos quais esta terapêutica é inadequada
- edema macular após Oclusão do Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)
- inflamação do segmento posterior do olho apresentada como uveíte não infecciosa. (ver secção 5.1 do RCM).

4.2 Posologia e modo de administração

OZURDEX tem de ser administrado por um oftalmologista qualificado experiente em injeções intravítreas.

Posologia

A dose recomendada é de um implante OZURDEX a ser administrado por via intravítrea no olho afetado. Não é recomendada a administração concomitante em ambos os olhos (ver secção 4.4 do RCM).

Os doentes deverão ser monitorizados após a injeção, de forma a permitir o tratamento atempado em caso de infeção ou de ocorrência de aumento da pressão intraocular (ver secção 4.4 do RCM).

Populações especiais

Idosos (≥65 anos)

Não é necessário o ajuste da dose em doentes idosos.

Modo de administração

OZURDEX é um implante intravítreo em aplicador, para utilização única, exclusivamente para uso intravítreo.

Cada aplicador só pode ser utilizado para o tratamento de um olho.

O procedimento de injeção intravítrea deverá ser executado em condições assépticas controladas, que incluem a utilização de luvas esterilizadas, uma cortina esterilizada e um espéculo de pálpebra esterilizado (ou equivalente).

O doente deve receber instruções no sentido de autoadministrar um colírio antimicrobiano de largo espectro diariamente durante 3 dias antes e depois de cada injeção. Antes da injeção, a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular deverão ser desinfetadas (utilizando, por exemplo, a aplicação de gotas de solução de iodopovidona a 5% na conjuntiva, tal como efetuado nos ensaios clínicos para a aprovação de OZURDEX) e deverá ser administrada anestesia local adequada. Retire a bolsa metalizada da embalagem exterior e inspecione-a para verificar se apresenta danos (ver secção 6.6 do RCM). Em seguida, em campo esterilizado, abra a bolsa metalizada e coloque cuidadosamente o aplicador sobre um tabuleiro esterilizado. Retire cuidadosamente a tampa do aplicador. Uma vez aberta a bolsa metalizada, o aplicador deverá ser utilizado de imediato.

Segurando no aplicador com uma mão, puxe a patilha de segurança retirando-a totalmente do aplicador. Não torça nem dobre a patilha. Com o bisel da agulha voltado para cima na direção contrária à esclera, faça avançar a agulha cerca de 1 mm para dentro da esclera e, em seguida, redirecione no sentido do centro do olho para o interior da cavidade vítrea até a manga de silicone tocar na conjuntiva. Pressione lentamente o botão acionador até notar um clique audível. Antes de retirar o aplicador do olho, certifique-se de que o botão acionador está totalmente premido e permanece bloqueado à superfície do aplicador. Retire a agulha na mesma direção utilizada para penetrar no vítreo.

Imediatamente após injetar OZURDEX, utilize oftalmoscopia indireta no quadrante da injeção para confirmar o sucesso da implantação. A visualização é possível na grande maioria dos casos. Nos casos em que não seja possível visualizar o implante, utilize um cotonete esterilizado e pressione levemente o local da injeção para trazer o implante para o campo de visão.

Após a injeção intravítrea, os doentes deverão continuar o tratamento com um agente antimicrobiano de largo espectro.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM.
- Infecção ocular ou periocular ativa ou suspeita, incluindo a maior parte das doenças virais da córnea e da conjuntiva, incluindo queratite por herpes epitelial simplex ativo (queratite dendrítica), varíola, varicela, infecções micobacterianas e doenças fúngicas.
- Glaucoma avançado que não possa ser adequadamente controlado apenas com medicamentos.
- Olhos afáquicos com rotura da cápsula posterior do cristalino.
- Olhos com Lente Intraocular de Câmara Anterior (LICA), lente intraocular com fixação na íris ou transescleral e rotura da cápsula posterior do cristalino.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As injeções intravítreas, incluindo as com OZURDEX, podem estar associadas a endoftalmite, inflamação intraocular, aumento da pressão intraocular e descolamento da retina. É obrigatório utilizar sempre técnicas adequadas de injeção asséptica. Para além disso, os doentes deverão ser monitorizados após a injeção, de forma a permitir o tratamento atempado em caso de infeção ou de ocorrência de aumento da pressão intraocular. A monitorização pode consistir numa verificação da perfusão da cabeça do nervo ótico imediatamente após a injeção, tonometria nos 30 minutos após a injeção e biomicroscopia dois a sete dias após a injeção.

Os doentes terão de ser instruídos no sentido de notificarem prontamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou de qualquer um dos acontecimentos acima indicados, p. ex., dor ocular, visão turva, etc. (ver secção 4.8 do RCM).

Todos os doentes com cápsula posterior lacerada tais como, por exemplo, os doentes com uma lente posterior (p. ex., devido a cirurgia da catarata) e/ou que tenham uma íris com abertura para a cavidade vítrea (p. ex., devido a iridectomia) com ou sem antecedentes de vitrectomia, apresentam risco de

migração do implante para a câmara anterior. A migração do implante para a câmara anterior pode originar edema da córnea. O edema da córnea grave persistente pode progredir para a necessidade de transplante da córnea. Noutros doentes para além daqueles em que está contraindicado (ver secção 4.3 do RCM), e que não deverão usar OZURDEX, o OZURDEX deverá ser usado com precaução e apenas após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados de forma a permitir o diagnóstico precoce e controlo da migração do dispositivo.

A utilização de corticosteroides, incluindo OZURDEX, pode induzir a formação de cataratas (incluindo catarata subcapsular posterior), o aumento da PIO, glaucoma induzido por esteroides e pode resultar em infeções oculares secundárias.

Nos estudos clínicos de 3 anos do EMD, 59% dos doentes com um olho fático em estudo tratados com OZURDEX foram submetidos a cirurgia da catarata no olho em estudo (ver secção 4.8 do RCM).

Após a primeira injeção, a incidência de cataratas é aparentemente mais elevada em doentes com uveíte não infecciosa do segmento posterior, comparativamente com os doentes com ORVCR/OVCR. Em estudos clínicos de ORVCR/OVCR, a catarata foi mais frequentemente registada em doentes com cristalino fático que receberam uma segunda injeção (ver secção 4.8 do RCM). Houve necessidade de recurso a cirurgia da catarata em apenas 1 de 368 doentes durante o primeiro tratamento e em 3 de 302 doentes durante o segundo tratamento. No estudo da uveíte não infecciosa, 1 de 62 doentes fáticos foi submetido a cirurgia da catarata após uma única injeção.

A prevalência de hemorragia conjuntival em doentes com uveíte não infecciosa do segmento posterior é aparentemente mais elevada, em comparação com ORVCR/OVCR e EDM. Isto pode ser atribuível ao procedimento de injeção intravítrea ou à utilização concomitante de corticosteroides tópicos e/ou sistémicos ou a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. O tratamento não é necessário, uma vez que ocorre a resolução espontânea.

Conforme é de esperar no tratamento ocular com esteroides e injeções intravítreas, poderá verificar-se o aumento da pressão intraocular (PIO). O aumento da PIO é normalmente controlável com medicação para reduzir a PIO (ver secção 4.8). Dos doentes que apresentaram um aumento da PIO ≥ 10 mmHg em relação aos valores iniciais, a maior proporção evidenciou este aumento da PIO entre 45 e 60 dias após a injeção. Assim, é necessária a monitorização regular da PIO, independentemente dos valores iniciais da PIO, e qualquer aumento deverá ser tratado de forma apropriada pós-injeção, conforme necessário. O aumento da PIO é mais provável em doentes com idade inferior a 45 anos e que sofram de edema macular após Oclusão de Veia da Retina ou inflamação do segmento posterior do olho apresentada como uveíte não infecciosa.

Os corticosteroides deverão ser usados cautelosamente em doentes com antecedentes de infeção ocular viral (herpes simplex) e não deverão ser usados no herpes ocular simplex ativo.

A segurança e a eficácia de OZURDEX administrado concomitantemente em ambos os olhos ainda não foram estudadas. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante em ambos os olhos.

OZURDEX não foi estudado em doentes com edema macular secundário a OVCR com isquemia retiniana significativa. Por conseguinte, a administração de OZURDEX não é recomendada.

Foi investigado um número limitado de doentes com diabetes tipo 1 nos estudos de Fase III e a resposta a OZURDEX nestes doentes não foi significativamente diferente da dos doentes com diabetes tipo 2.

Na OVR, foi utilizada terapêutica anticoagulante em 2% dos doentes tratados com OZURDEX; não houve notificações de efeitos adversos hemorrágicos nestes doentes. No EMD, foi utilizada terapêutica anticoagulante em 8% dos doentes. Entre os doentes que utilizaram terapêutica anticoagulante, a frequência de efeitos adversos hemorrágicos foi semelhante no grupo com OZURDEX e no grupo com

tratamento simulado (29% vs 32%). Entre os doentes que não utilizaram terapêutica anticoagulante, 27% dos doentes tratados com OZURDEX notificaram efeitos adversos hemorrágicos comparativamente com 20% no grupo com tratamento simulado. Foi notificada hemorragia vítrea numa proporção mais elevada de doentes tratados com OZURDEX que receberam terapêutica anticoagulante (11%) comparativamente com os que não receberam terapêutica anticoagulante (6%).

Em determinado momento dos estudos clínicos, foram utilizados medicamentos antiplaquetários, tal como o clopidogrel, em até 56% dos doentes. Em doentes que utilizaram medicação concomitante e antiplaquetária, houve notificações de efeitos adversos hemorrágicos numa proporção ligeiramente mais elevada nos doentes injetados com OZURDEX (até 29%), comparativamente com o grupo com tratamento simulado (até 23%) independentemente da indicação ou do número de tratamentos. O efeito adverso hemorrágico mais frequentemente notificado foi hemorragia conjuntival (até 24%).

OZURDEX deverá ser usado com cuidado em doentes que estejam a tomar medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários.

Perturbações visuais

Podem ser observadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas como visão turva ou outras perturbações visuais, deve-se considerar a avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram observadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A absorção sistémica é mínima e não é de esperar a ocorrência de interações.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos após administração oftálmica tópica (ver secção 5.3 do RCM). Não existem dados adequados relativos à utilização de dexametasona administrada por via intravítrea em grávidas. O tratamento de longa duração com glucocorticoides sistémicos durante a gravidez aumenta o risco de atraso no crescimento intrauterino e o de insuficiência adrenal do recém-nascido. Deste modo, e embora seja expectável uma exposição sistémica muito baixa à dexametasona após o tratamento intraocular local, não está recomendada a utilização de OZURDEX durante a gravidez salvo quando o potencial benefício justifique o risco potencial para o feto.

Amamentação

A dexametasona é excretada no leite materno. Não são previsíveis quaisquer efeitos na criança devido à via de administração e aos níveis sistémicos resultantes. Contudo, OZURDEX não é recomendado durante a fase de amamentação, salvo quando claramente necessário.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os possíveis efeitos de OZURDEX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes podem apresentar visão temporariamente reduzida após administração de OZURDEX por injeção intravítrea (ver secção 4.8 do RCM). Neste caso, não deverão conduzir nem utilizar máquinas até à sua resolução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência após o tratamento com OZURDEX são as mais frequentemente observadas com o tratamento com esteroides oftálmicos ou injeções intravítreas (PIO elevada, formação de cataratas e hemorragia conjuntival ou vítrea, respetivamente).

As reações adversas notificadas com menor frequência mas mais graves incluem endoftalmite, retinite necrotizante, descolamento da retina e laceração da retina.

Com exceção de cefaleias e enxaquecas, não foram identificadas quaisquer reações adversas medicamentosas sistémicas com a utilização de OZURDEX.

Tabela resumo de reações adversas

As reações adversas consideradas relacionadas com o tratamento com OZURDEX nos ensaios clínicos de Fase III (EMD, ORVCR/OVCR e uveíte) e as notificações espontâneas encontram-se apresentadas na tabela abaixo de acordo com a Classe de sistema de órgãos do MedDRA, utilizando as seguintes convenções:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Enxaqueca
Afeções oculares	Muito frequentes	Aumento da pressão intraocular**, catarata**, hemorragia conjuntival*
	Frequentes	Hipertensão ocular, catarata subcapsular, hemorragia vítrea**, redução da acuidade visual*, perturbação/disfunção da visão, descolamento do vítreo*, moscas volantes no vítreo*, opacidades vítreas*, blefarite, dor ocular*, fotopsia*, edema conjuntival*, hiperemia conjuntival*
	Pouco frequentes	Retinite necrotizante, endoftalmite*, glaucoma, descolamento da retina*, laceração da retina*, hipotonia ocular*, inflamação da câmara anterior*, células/manchas na câmara anterior*, sensação anómala no olho*, prurido nas pálpebras, hiperemia da esclerótica*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Deslocação do implante* (migração do implante) com ou sem edema da córnea (ver também a secção 4.4), complicação na colocação do dispositivo resultando em lesões oculares* (colocação incorreta do implante)

* indica reações adversas consideradas relacionadas com o procedimento de injeção intravítrea (a frequência destas reações adversas é proporcional ao número de tratamentos administrados).

** num estudo observacional em contexto real de 24 meses no tratamento do edema macular após OVR e uveíte não infecciosa do segmento posterior do olho, estas reações adversas foram notificadas mais frequentemente por doentes que receberam > 2 injeções em comparação com doentes que receberam ≤ 2 injeções: formação de catarata (24,7% vs. 17,7%), progressão de catarata (32,0% vs. 13,1%), hemorragia vítrea (6,0% vs. 2,0%) e aumento da PIO (24,0% vs. 16,6%).

Descrição de reações adversas selecionadas

Edema Macular Diabético

A segurança clínica de OZURDEX em doentes com edema macular diabético foi avaliada em dois estudos com dupla ocultação, com controlo simulado, aleatórios de Fase III. Em ambos os estudos, um total de 347 doentes foram aleatoriamente selecionados e receberam OZURDEX e 350 doentes receberam tratamento simulado.

As reações adversas mais frequentemente notificadas ao longo de todo o período do estudo no olho em estudo de doentes que receberam OZURDEX foram cataratas e PIO elevada (ver abaixo).

Nos estudos clínicos de 3 anos do EMD, nos valores iniciais, 87% dos doentes com um olho fático em estudo tratados com OZURDEX tiveram algum grau opacidade do cristalino/ catarata precoce. A incidência de todos os tipos de cataratas observados (ou seja, catarata cortical, catarata diabética, catarata nuclear, catarata subcapsular, catarata lenticular, catarata) foi de 68% nos doentes tratados com OZURDEX com um olho fático em estudo ao longo dos estudos de 3 anos. 59% dos doentes com um olho fático em estudo necessitou de ser sujeito a cirurgia da catarata na visita final dos 3 anos, tendo a maioria sido realizada no 2º e 3º anos.

A PIO média no olho em estudo nos valores iniciais foi a mesma em ambos os grupos de tratamento (15,3 mmHg). O aumento médio da PIO em relação aos valores iniciais não excedeu 3,2 mmHg em todas as visitas no grupo com OZURDEX, com a PIO média a atingir o seu valor máximo na visita do 1,5 mês pós-injeção, e regressando a níveis próximos dos valores iniciais ao 6º mês a seguir a cada injeção. A taxa e a magnitude da elevação da PIO a seguir ao tratamento com OZURDEX não aumentaram com a repetição da injeção de OZURDEX.

28% dos doentes tratados com OZURDEX tiveram um aumento da PIO ≥ 10 mmHg em relação aos valores iniciais numa ou mais visitas durante o estudo. Nos valores iniciais, 3% dos doentes necessitaram de medicação(ões) para reduzir a PIO. No geral, 42% dos doentes necessitaram de medicações para reduzir a PIO no olho em estudo em algum momento durante os estudos de 3 anos. O pico da sua utilização (33%) ocorreu durante os primeiros 12 meses e permaneceu idêntico de ano para ano.

Um total de 4 doentes (1%), tratados com OZURDEX, realizaram procedimentos no olho em estudo para o tratamento de elevação da PIO. Um doente tratado com OZURDEX necessitou de uma cirurgia incisional (trabeculectomia) para controlar a elevação da PIO induzida por esteroides, 1 doente realizou uma trabeculectomia pois a fibrina da câmara interior bloqueava o fluxo aquoso, causando o aumento da PIO, 1 doente realizou uma iridotomia para glaucoma de ângulo estreito e 1 doente realizou uma iridectomia devido a cirurgia da catarata. Nenhum doente necessitou de remover o implante por vitrectomia para controlar a PIO.

ORVCR/OVCR

A segurança clínica de OZURDEX em doentes com edema macular após oclusão de veia ou do ramo da veia central da retina foi avaliada em dois estudos com dupla ocultação, com controlo simulado, aleatórios de Fase III. Nos dois estudos de Fase III, foi aleatoriamente atribuído um total de 427 doentes a tratamento com OZURDEX e um total de 426 doentes a tratamento simulado. No total, 401 doentes (94%) aleatoriamente selecionados e tratados com OZURDEX completaram o período de tratamento inicial (até ao Dia 180).

No total, 47,3% dos doentes sofreram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes que receberam OZURDEX foram o aumento da pressão intraocular (24,0%) e hemorragia conjuntival (14,7%).

O perfil de reações adversas para doentes de ORVCR foi similar ao observado em doentes de OVCR, embora a incidência global de reações adversas tenha sido superior no subgrupo de doentes de OVCR.

O aumento da pressão intraocular (PIO) com OZURDEX atingiu o máximo no Dia 60 e regressou aos valores iniciais no Dia 180. Os aumentos da PIO ou não necessitaram de tratamento ou foram tratados com utilização temporária de medicamentos tópicos para baixar a PIO. Durante o período de tratamento inicial, 0,7% (3/421) dos doentes que receberam OZURDEX necessitaram de um procedimento laser ou cirúrgico para controlo da PIO elevada, no olho em estudo, comparativamente com 0,2% (1/423) no tratamento simulado.

O perfil de reações adversas de 341 doentes analisado após a segunda injeção de OZURDEX foi semelhante ao perfil analisado após a primeira injeção. No total, 54% dos doentes sofreram pelo menos uma reação adversa. A incidência de PIO elevada (24,9%) foi semelhante à observada após a primeira injeção, tendo igualmente regressado aos valores iniciais no Dia 180 da fase aberta. A incidência global de cataratas foi mais elevada após 1 ano quando comparada com a dos 6 meses iniciais.

Uveíte

A segurança clínica de OZURDEX em doentes com inflamação do segmento posterior do olho apresentada como uveíte não infecciosa foi avaliada num único estudo aleatório, multicêntrico e com ocultação.

Foi selecionado aleatoriamente um total de 77 doentes para receber tratamento com OZURDEX e 76 para receber tratamento simulado. No total, 73 doentes (95%) aleatoriamente selecionados e tratados com OZURDEX completaram o estudo de 26 semanas.

As reações adversas mais frequentemente notificadas no olho em estudo dos doentes que receberam tratamento com OZURDEX foram hemorragia conjuntival (30,3%), pressão intraocular aumentada (25,0%) e cataratas (11,8%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deverá ser monitorizada e tratada, se considerado necessário, pelo médico assistente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos com doses consideradas suficientemente excessivas em relação à dose máxima em seres humanos, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Não estão disponíveis dados sobre mutagenicidade, carcinogenicidade ou toxicidade no desenvolvimento ou reprodução relativos a OZURDEX. A dexametasona demonstrou ser teratogénica em ratinhos e coelhos após aplicação oftalmológica tópica.

Foi observada exposição à dexametasona do olho saudável/não tratado, via difusão contralateral, em coelhos, após a colocação do implante no segmento posterior do olho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

OZURDEX destina-se a uma única utilização.

Cada aplicador só pode ser utilizado para tratamento de um olho.

Se o selo da bolsa metalizada que contém o aplicador estiver danificado, o aplicador não pode ser utilizado. Uma vez aberta a bolsa metalizada, o aplicador deverá ser utilizado de imediato.

Os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.