ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OZURDEX 700 microgrammi impianto intravitreale in applicatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un impianto contiene 700 microgrammi di desametasone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto intravitreale in applicatore.

Dispositivo per iniezione monouso, contenente un impianto a forma di cilindretto, non visibile dall'esterno. L'impianto ha le seguenti misure approssimative: diametro 0,46 mm, lunghezza 6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

OZURDEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidea.
- Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO) (vedere paragrafo 5.1).
- Infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

OZURDEX deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Posologia
La dose raccomandata è di un impianto di OZURDEX somministrato per via intravitreale nell'occhio interessato. Si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi (vedere paragrafo 4.4).

DME
Per i pazienti trattati con OZURDEX che hanno manifestato una risposta iniziale e che, secondo l'opinione del medico, possono trarre beneficio da un ritrattamento senza essere esposti a rischio significativo, si deve considerare un ulteriore trattamento.

Il ritrattamento può essere effettuato dopo circa 6 mesi, se il paziente presenta riduzione della capacità visiva e/o aumento dello spessore retinico, secondario a edema maculare diabetico ricorrente o a peggioramento dello stesso.

Attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia o sulla sicurezza di somministrazioni ripetute nel DME oltre i 7 impianti.

RVO e uveite
Se il paziente manifesta una perdita dell'acuità visiva dopo la risposta al trattamento e se, a giudizio del medico, può beneficiare da un ritrattamento senza essere esposto a rischio significativo, si deve considerare un ulteriore trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento non deve essere ripetuto nei pazienti nei quali si verifica e permane un miglioramento della vista. Il trattamento non deve essere ripetuto neanche nei pazienti che mostrano un peggioramento della visione non rallentato da OZURDEX.

Ci sono solo informazioni molto limitate sul trattamento ripetuto ad intervalli di tempo inferiori a 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Per informazioni sui dati di sicurezza attualmente disponibili relativi al trattamento ripetuto per più di 2 volte nell'uveite non infettiva del segmento posteriore e nella Occlusione Venosa Retinica, vedere paragrafo 4.8.

Dopo l'iniezione è necessario monitorare i pazienti, al fine di poter intervenire rapidamente in caso di infezione o di aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (da 65 anni di età)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale
OZURDEX non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale, comunque per questa popolazione non è necessaria alcuna considerazione particolare.

Insufficienza epatica
OZURDEX non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica, comunque per questa popolazione non è necessaria alcuna considerazione particolare.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di OZURDEX nella popolazione pediatrica con:
- edema maculare diabetico
- edema maculare secondario ad Occlusione Venosa Retinica di Branca (BRVO) o ad Occlusione Venosa Retinica Centrale (CRVO).

La sicurezza e l'efficacia di OZURDEX nell'uveite nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
OZURDEX è un impianto intravitreale monouso in applicatore esclusivamente per uso intravitreale. Ogni singolo applicatore può essere utilizzato solo per il trattamento di un singolo occhio.

La procedura di iniezione intravitreale deve essere eseguita in condizioni asettiche controllate comprendenti l'uso di guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente).

Il paziente deve essere istruito ad autosomministrarsi un collirio antimicrobico ad ampio spettro ogni giorno per 3 giorni prima e dopo ciascuna iniezione. Prima dell'iniezione, è necessario disinfettare la superficie oculare, palpebrale e cutanea perioculare (utilizzando ad esempio gocce di soluzione di iodio povidone al 5% sulla congiuntiva come effettuato nelle sperimentazioni cliniche per l'approvazione di OZURDEX) e praticare un'anestesia locale adeguata. Rimuovere la busta dalla scatola e verificare l'assenza di danni (vedere paragrafo 6.6). Quindi aprire la busta in un campo sterile e posizionare con delicatezza l'applicatore su un vassoio sterile. Rimuovere con attenzione il tappo dall'applicatore. Una volta aperta la busta, l'applicatore deve essere utilizzato immediatamente.

Tenere l'applicatore in una mano e tirare la linguetta di sicurezza. Non girare o flettere la linguetta. Con la parte smussata dell'ago rivolta verso l'alto, inserire l'ago nella sclera per circa 1 mm e dirigerlo verso il centro dell'occhio in camera vitreale fino a portare il manicotto di silicone a contatto con la congiuntiva. Premere lentamente il pulsante di attivazione fino a sentire un chiaro clic. Prima di estrarre l'applicatore dall'occhio, accertarsi che il pulsante di attivazione sia stato premuto a fondo, bloccandosi a livello della superficie dell'applicatore. Rimuovere l'ago nella stessa direzione seguita per inserirlo nell'occhio.

Per le istruzioni sulla somministrazione dell'impianto intravitreale, vedere il paragrafo 6.6

Immediatamente dopo l'iniezione di OZURDEX, eseguire un'oftalmoscopia indiretta nel quadrante di iniezione per verificare che la procedura d'inserimento dell'impianto sia stata eseguita correttamente. La visualizzazione è possibile nella grande maggioranza dei casi. Qualora l'impianto non sia visibile, utilizzare un bastoncino di cotone sterile per esercitare una leggera pressione nel punto d'iniezione così da riuscire a vedere l'impianto.

Dopo l'iniezione intravitreale, è necessario continuare il trattamento dei pazienti con un antimicrobico ad ampio spettro.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni oculari o perioculari attive o sospette, fra le quali la maggior parte delle patologie virali della cornea e della congiuntiva, compresi i casi di cheratite epiteliale da herpes simplex (cheratite dendritica) in corso, infezione da virus vaccinico, varicella, infezione da micobatteri e patologie fungine.
- Glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.
- Occhi afachici con rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Occhi con lente intraoculare per camera anteriore (*Anterior Chamber Intraocular Lens*, ACIOL), lente intraoculare a fissazione iridea o transclerale e rottura della capsula posteriore del cristallino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle di OZURDEX, possono essere associate a endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare e distacco della retina. È necessario utilizzare sempre tecniche di iniezione asettiche appropriate. Inoltre, dopo l'iniezione è necessario monitorare i pazienti, al fine di poter intervenire rapidamente in caso di infezione o di aumento della pressione intraoculare. Il monitoraggio può richiedere un controllo della perfusione della testa del nervo ottico subito dopo l'iniezione, una tonometria entro 30 minuti dall'iniezione e un esame biomicroscopico da due a sette giorni dopo l'iniezione.

Ai pazienti deve essere spiegato di segnalare immediatamente qualsiasi sintomo che indichi la presenza di una endoftalmite o di uno degli eventi sopra menzionati, ad esempio dolore oculare visione offuscata, ecc. (vedere paragrafo 4.8).

Tutti i pazienti con capsula posteriore del cristallino che presenta lacerazione come quelli con lente per camera posteriore (ad esempio a causa di intervento alla cataratta) e/o quelli che hanno un' apertura dell'iride nella cavità vitrea (ad esempio a causa di iridectomia) con o senza anamnesi di vitrectomia, sono a rischio di migrazione dell'impianto nella camera anteriore. La migrazione dell'impianto nella camera anteriore può determinare edema corneale. L'edema corneale grave e persistente può progredire fino a richiedere trapianto corneale. Ad eccezione dei pazienti che presentano controindicazioni (vedere paragrafo 4.3), per cui OZURDEX non deve essere utilizzato, OZURDEX deve essere impiegato con cautela e solo dopo aver eseguito un'attenta valutazione del rischio-beneficio. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per consentire una diagnosi ed una gestione precoce della migrazione del dispositivo.

L'uso di corticosteroidi, incluso OZURDEX, può indurre cataratte (incluse cataratte subcapsulari posteriori), aumento della IOP, glaucoma indotto da steroidi e può provocare infezioni oculari secondarie.

Negli studi clinici sul DME della durata di 3 anni il 59% dei pazienti con occhio fachico in studio trattati con OZURDEX è stato sottoposto a intervento chirurgico di cataratta nell'occhio in studio (vedere paragrafo 4.8).

Dopo la prima iniezione l'incidenza di cataratta appare maggiore nei pazienti con uveite non infettiva del segmento posteriore rispetto ai pazienti BRVO/CRVO. Negli studi clinici su BRVO/CRVO, casi di cataratta sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti fachici che ricevevano una seconda iniezione (vedere paragrafo 4.8). Solo un paziente su 368 ha richiesto un intervento chirurgico di cataratta durante il primo trattamento e tre pazienti su 302 durante il secondo trattamento. Nello studio sull'uveite non infettiva, 1 paziente sui 62 pazienti fachici è stato sottoposto a chirurgia della cataratta dopo una singola iniezione.

La prevalenza di emorragia congiuntivale nei pazienti con uveite non infettiva del segmento posteriore sembra essere maggiore rispetto ai BRVO/CRVO e DME. Ciò può essere attribuibile alla procedura di iniezione intravitreale o all'uso concomitante di corticosteroidi o farmaci antinfiammatori non steroidei topici e/o sistemici. Non è richiesto alcun trattamento in quanto si verifica una risoluzione spontanea.

Come atteso con la somministrazione di steroidi oculari e iniezioni intravitreali, è possibile riscontrare un aumento della pressione intraoculare (IOP). L'aumento della IOP è di regola gestibile con l'uso di farmaci che riducono la IOP (vedere paragrafo 4.8). Tra i pazienti che hanno segnalato casi di aumento della IOP maggiore o uguale a 10 mmHg rispetto al basale, la maggior parte di questi ha mostrato tale aumento tra i 45 e i 60 giorni dopo l'iniezione. Pertanto, è necessario un regolare monitoraggio della IOP, indipendentemente dalla IOP basale, e ogni eventuale aumento dopo l'iniezione deve essere gestito nel modo più opportuno. I pazienti di età inferiore a 45 anni con edema maculare successivo a occlusione della vena retinica o a infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da uveite non infettiva sono più facilmente soggetti all'aumento della IOP.

Nei pazienti con anamnesi di infezione virale oculare (ad es. herpes simplex), i corticosteroidi devono essere impiegati con cautela e non vanno utilizzati in presenza di herpes simplex oculare attivo.

La sicurezza e l'efficacia di OZURDEX somministrato simultaneamente in entrambi gli occhi non sono ancora state valutate. Per questo motivo si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi.

OZURDEX non è stato studiato in pazienti con edema maculare secondario a RVO con una significativa ischemia retinica. OZURDEX è quindi sconsigliato per questi pazienti.

In studi di fase 3 un numero limitato di soggetti affetti da diabete di tipo 1 è stato esaminato e la risposta a OZURDEX in tali soggetti non è stata significativamente diversa rispetto a quelli affetti da diabete di tipo 2.

Nello studio di pazienti con RVO la terapia con anticoagulanti è stata usata nel 2% dei pazienti trattati con OZURDEX; in questi pazienti non sono stati segnalati casi di eventi avversi di natura emorragica. Nello studio di pazienti con DME la terapia anticoagulante è stata utilizzata nell'8% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno utilizzato terapia anticoagulante, la frequenza di eventi avversi emorragici è stata simile nel gruppo trattato con OZURDEX rispetto a quello sottoposto a trattamento di simulazione (29% vs. 32%). Tra i pazienti che non hanno utilizzato terapia anticoagulante, il 27% dei pazienti trattati con OZURDEX ha riferito eventi avversi emorragici rispetto al 20% di quelli nel gruppo sottoposto a trattamento di simulazione. È stata riferita emorragia vitreale in una percentuale superiore di pazienti trattati con OZURDEX che hanno assunto terapia anticoagulante (11%) rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta (6%).

Medicinali antipiastrinici, come ad esempio clopidogrel, sono stati utilizzati in alcune fasi degli studi clinici fino al 56% dei pazienti. Per i pazienti che hanno utilizzato farmaci concomitanti e antipiastrinici, sono stati riferiti eventi avversi emorragici in una percentuale leggermente superiore di pazienti a cui era stato somministrato OZURDEX (fino al 29%) rispetto al gruppo sottoposto a trattamento di simulazione (fino al 23%), a prescindere dall'indicazione terapeutica o dal numero di trattamenti. L'evento avverso emorragico più comune riferito è stato l'emorragia congiuntivale (fino al 24%).

OZURDEX deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che assumono medicinali anticoagulanti o antipiastrinici.

Disturbi visivi
Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riportati disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, considerare di valutare le possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state riportate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.
L'assorbimento sistemico è minimo e non sono previste interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Gli studi eseguiti su animali hanno mostrato effetti teratogeni in seguito a somministrazione topica oftalmica (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati adeguati relativamente all'uso di desametasone somministrato alle gestanti per via intravitreale. Il trattamento sistemico a lungo termine con glucocorticosteroidi durante la gravidanza aumenta il rischio di ritardo di crescita intrauterina e di insufficienza surrenalica nel neonato. Quindi, sebbene l'esposizione sistemica a desametasone attesa in seguito a trattamento locale intraoculare sia molto bassa, OZURDEX non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio al feto.

Allattamento
Il desametasone viene escreto nel latte materno. A seguito di questa via di somministrazione, e ai conseguenti livelli sistemici, non sono previsti effetti sul bambino. Comunque, OZURDEX non è raccomandato durante l'allattamento, a meno che non sia espressamente necessario.

Fertilità
Non sono disponibili dati in relazione alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

OZURDEX può alterare moderatamente la capacità di guidare e usare macchinari. Dopo la somministrazione di OZURDEX tramite iniezione intravitreale, i pazienti possono riportare una temporanea riduzione della visione (vedere paragrafo 4.8). Essi devono pertanto evitare di guidare o utilizzare macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
Gli eventi avversi più comunemente segnalati dopo il trattamento con OZURDEX sono quelli frequentemente osservati con la terapia steroidea oftalmica o con le iniezioni intravitreali (rispettivamente aumento della IOP, formazione di cataratta ed emorragia congiuntivale o vitreale).

Reazioni avverse segnalate meno frequentemente, ma più gravi, includono endoftalmite, retinite necrotizzante, distacco retinico e lacerazione retinica.

A eccezione della cefalea e dell'emicrania, non sono state identificate reazioni avverse al farmaco sistemiche con l'uso di OZURDEX.

Tabella contenente l'elenco delle reazioni avverse
Le reazioni avverse ritenute correlate al trattamento con OZURDEX osservate nelle sperimentazioni cliniche di fase III (DME, BRVO/CRVO e uveite) e segnalate spontaneamente sono elencate nella tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA, in base alla seguente convenzione:

Molto comune (≥ 1/10), comune (≥1/100 , <1/10), non comune (≥1/1 000 , <1/100), raro (≥1/10 000 , <1/1 000), molto raro (<1/10 000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classe per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Emicrania
Patologie dell'occhio	Molto comune	Aumento della pressione intraoculare**, cataratta**, emorragia congiuntivale*
	Comune	Ipertensione oculare, cataratta subcapsulare, emorragia vitreale**, riduzione dell'acuità visiva*, disturbi/riduzione della capacità visiva, distacco del vitreo*, corpi mobili vitreali*, opacità del vitreo*, blefarite, dolore oculare*, fotopsia*, edema congiuntivale*, iperemia congiuntivale*
	Non comune	Retinite necrotizzante, endoftalmite*, glaucoma, distacco della retina*, lacerazione della retina*, ipotonia dell'occhio*, infiammazione della camera anteriore*, cellule/bagliori della camera anteriore*, sensazione anomala nell'occhio*, prurito palpebrale, iperemia sclerale*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Dislocazione del dispositivo* (migrazione dell'impianto) con o senza edema corneale (vedere anche paragrafo 4.4), complicazione dell'inserimento del dispositivo che risulta in una lesione del tessuto oculare* (mal posizionamento del dispositivo)

* indica reazioni avverse considerate correlate alla procedura di iniezione intravitreale (la frequenza di queste reazioni avverse è proporzionale al numero di trattamenti somministrati)
** in uno studio osservazionale di *real world* di 24 mesi sul trattamento dell'edema maculare dopo RVO e uveite non infettiva a carico del segmento posteriore dell'occhio questi eventi avversi sono stati riferiti più spesso nei pazienti sottoposti a >2 iniezioni rispetto ai pazienti sottoposti a ≤2 iniezioni; formazione di cataratta (24,7% vs. 17,7%), progressione di cataratta (32,0% vs. 13,1%), emorragia vitreale (6,0% vs. 2,0%) e aumento della IOP (24% vs. 16,6%).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Edema maculare diabetico

La sicurezza clinica di OZURDEX nei pazienti affetti da edema maculare diabetico è stata valutata in due studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso un trattamento di simulazione. In

entrambi gli studi è stato randomizzato un totale di 347 pazienti ai quali è stato somministrato OZURDEX, mentre 350 pazienti hanno ricevuto trattamento di simulazione.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate durante l'intero periodo di studio, nell'occhio in studio di pazienti sottoposti al trattamento con OZURDEX, sono state cataratta e aumento della IOP (vedere di seguito).

Negli studi clinici sul DME della durata di 3 anni, al basale l'87% dei pazienti con occhio fachico in studio trattato con OZURDEX presentava un certo grado di opacizzazione del cristallino/inizio di cataratta. Negli studi di 3 anni, l'incidenza di tutti i tipi di cataratta osservati (ovvero cataratta corticale, cataratta diabetica, cataratta nucleare, cataratta subcapsulare, cataratta lenticolare, cataratta) nei pazienti con un occhio fachico in studio trattati con OZURDEX era del 68% Il 59% dei pazienti con occhio in studio fachico necessitava di intervento chirurgico di cataratta entro la visita finale del 3° anno; la maggior parte eseguiti nel 2° e 3° anno.

La IOP basale media nell'occhio in studio era la stessa in entrambi i gruppi di trattamento (15,3 mmHg). Nel gruppo trattato con OZURDEX, l'aumento medio dalla IOP basale non superava i 3,2 mmHg a tutte le visite, con picco della IOP media alla visita effettuata dopo 1,5 mesi dopo l'iniezione, con il ritorno approssimativamente ai livelli basali entro il 6° mese dopo ciascuna iniezione. Il tasso e l'entità dell'aumento della IOP successivo al trattamento con OZURDEX non sono aumentati con il ripetersi dell'iniezione di OZURDEX.

Il 28% dei pazienti trattati con OZURDEX presentava un aumento della IOP ≥10 mmHg rispetto al basale a una o più visite durante lo studio. Al basale il 3% dei pazienti necessitava di farmaco(i) per la riduzione della IOP. Nel complesso, negli studi a 3 anni, il 42% dei pazienti ha richiesto a un certo punto farmaci per la riduzione della IOP nell'occhio in studio, con la maggior parte dei pazienti che ha necessitato di più di un medicinale. Il picco d'uso (33%) si è verificato durante i primi 12 mesi ed è rimasto simile di anno in anno.

Un totale di 4 pazienti (1%) trattati con OZURDEX è stato sottoposto ad interventi a carico dell'occhio in studio per il trattamento dell'aumento della IOP. Un paziente trattato con OZURDEX ha richiesto intervento chirurgico incisionale (trabeculectomia) per gestire l'aumento della IOP indotto da steroidi, 1 paziente è stato sottoposto a trabeculectomia a causa della formazione di fibrina nella camera anteriore che bloccava il deflusso acquoso determinando un aumento della IOP, 1 paziente è stato sottoposto a iridotomia a causa di glaucoma ad angolo chiuso e 1 paziente è stato sottoposto a iridectomia a causa di intervento di cataratta. Per nessun paziente è stata necessaria la rimozione dell'impianto tramite vitrectomia al fine di controllare la IOP.

BRVO/CRVO
La sicurezza clinica di OZURDEX in pazienti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica centrale o di branca è stata valutata in due studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, controllati verso un trattamento di simulazione. Nei due studi di fase III 427 pazienti sono stati randomizzati a ricevere OZURDEX e 426 a ricevere un trattamento di simulazione. In totale, 401 (94%) pazienti randomizzati e trattati con OZURDEX hanno completato il periodo di trattamento iniziale (fino al giorno 180).

In totale, il 47,3% dei pazienti riportava almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei pazienti che erano stati sottoposti al trattamento con OZURDEX sono state l'aumento della pressione intraoculare (24,0%) e l'emorragia congiuntivale (14,7%).

Il profilo delle reazioni avverse per i pazienti con casi di BRVO è risultato simile a quello osservato per i pazienti con CRVO, sebbene l'incidenza complessiva delle reazioni avverse sia risultata più elevata per il sottogruppo di pazienti con CRVO.

L'aumento della pressione intraoculare (IOP) con OZURDEX raggiunge il picco massimo al giorno 60, per poi tornare ai livelli del basale entro il giorno 180. L'innalzamento della IOP o non ha richiesto trattamenti o è stato gestito con l'uso temporaneo di terapia topica per il controllo della IOP.

Durante il periodo di trattamento iniziale, lo 0,7% (3/421) dei pazienti ai quali è stato somministrato OZURDEX ha richiesto procedure di intervento laser o chirurgico per gestire l'elevata IOP nell'occhio studiato, rispetto allo 0,2% (1/423) dei pazienti sottoposti a trattamento di simulazione.

Il profilo delle reazioni avverse su 341 pazienti analizzati dopo una seconda iniezione di OZURDEX si è rivelato simile a quello osservato con la prima iniezione. In totale, il 54% dei pazienti ha riportato almeno una reazione avversa. L'incidenza dell'aumento di IOP (24,9%) è risultato simile a quello registrato in seguito alla prima iniezione ed è similmente tornato al basale entro il giorno 180. L'incidenza complessiva di cataratta è stata più elevata dopo un anno rispetto ai primi sei mesi.

Uveite
La sicurezza clinica di OZURDEX in pazienti con infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da uveite non infettiva è stata valutata in uno studio singolo randomizzato, multicentrico, in cieco.

In totale, 77 pazienti sono stati randomizzati per ricevere OZURDEX, e 76 sottoposti a un trattamento di simulazione. In totale, 73 pazienti (95%) randomizzati e trattati con OZURDEX hanno completato lo studio di 26 settimane.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nell'occhio in studio di pazienti che erano stati sottoposti al trattamento con OZURDEX sono state l'emorragia congiuntivale (30,3%), l'aumento della pressione intraoculare (25,0%) e la cataratta (11,8%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, deve essere controllata la pressione intraoculare e, se ritenuto necessario dal medico, deve essere trattata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, antinfiammatori Codice ATC: S01BA01

È stato dimostrato che il desametasone, un potente corticosteroide, sopprime l'infiammazione riducendo l'edema, il deposito di fibrina, l'iperpermeabilità capillare e la migrazione fagocitaria della risposta infiammatoria. Il VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) è una citochina espressa in concentrazioni crescenti in caso di edema maculare, inoltre è un potente promotore della permeabilità vascolare. È stato dimostrato l'effetto inibente dei corticosteroidi sull'espressione del VEGF. Inoltre i corticosteroidi prevengono il rilascio di prostaglandine, alcune delle quali sono state identificate come mediatori dell'edema maculare cistoide.

Efficacia e sicurezza clinica

Edema maculare diabetico

L'efficacia di OZURDEX è stata valutata in due studi paralleli, multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati verso un trattamento di simulazione, con lo stesso disegno, della durata di 3 anni, che hanno incluso complessivamente 1 048 pazienti (studi 206207-010 e 206207-011). In totale,

351 pazienti sono stati randomizzati a OZURDEX, 347 a desametasone 350 µg e 350 pazienti a trattamento di simulazione.

I pazienti erano eleggibili al ritrattamento se presentavano uno spessore retinico del sottocampo centrale >175 micron rilevato con tomografia a coerenza ottica (OCT) o sulla base della valutazione dell'OCT, da parte degli sperimentatori, di una qualsiasi evidenza di residuo di edema retinico caratterizzato da cisti intraretiniche o di una qualsiasi regione con aumentato spessore retinico interno o esterno al sottocampo centrale. I pazienti sono stati sottoposti a un massimo di 7 trattamenti, a intervalli non inferiori a circa 6 mesi.

Una terapia alternativa è stata consentita a discrezione degli sperimentatori, in qualsiasi momento, ma determinava il successivo ritiro dagli studi.

In totale, il 36% dei pazienti trattati con OZURDEX ha interrotto la partecipazione allo studio per diverse ragioni durante lo studio, rispetto al 57% dei pazienti che hanno ricevuto trattamento di simulazione. I tassi di interruzione dovuta a eventi avversi sono stati simili per entrambi i gruppi sottoposti a trattamento effettivo e di simulazione (13% vs. 11%). L'interruzione a causa di mancanza di efficacia è stata inferiore nel gruppo trattato con OZURDEX rispetto a quello sottoposto a trattamento di simulazione (7% vs. 24%).

Nella tabella 2 sono presentati gli *endpoints* primari e i principali *endpoints* secondari degli studi 206207-010 e 011. Il miglioramento della vista nel gruppo trattato con DEX700 era ridotto a causa dalla formazione di cataratta. Il miglioramento della vista si ristabiliva dopo rimozione della cataratta.

Tabella 2. Efficacia negli studi 206207-010 e 20627-011 (popolazione ITT)

Endpoint	Studio 206207-010		Studio 206207-011		Studi aggregati 206207-010 e 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Trattamento di simulazione N = 165	DEX 700 N = 188	Trattamento di simulazione N = 185	DEX 700 N = 351	Trattamento di simulazione N = 350
Variazione media della BCVA media nel corso di 3 anni, approccio AUC (lettere)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
Valore P	0,016		0,366		0,023	
Miglioramento della BCVA ≥15 lettere dal basale all'anno 3/visita finale (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
Valore P	0,038		0,003		< 0,001	
Variazione media della BCVA dal basale all'anno 3/visita finale (lettere)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
Valore P	0,020		0,505		0,054	
Variazione media dello spessore retinico (valutato all'OTC) nel sottocampo centrale nel corso di 3 anni, approccio AUC (µm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
Valore P	<0,001		< 0,001		< 0,001	

Nella tabella 3 sono presentati gli *endpoints* primari e i principali *endpoints* secondari per l'analisi aggregata per i pazienti pseudofachici.

Tabella 3. Efficacia nei pazienti pseudofachici (studi aggregati 206207-010 e 206207-011)

Endpoint	DEX 700 N = 86	Trattamento di simulazione N = 101	Valore P
Variazione media della BCVA media nel corso di 3 anni, approccio AUC (lettere)	6,5	1,7	< 0,001
Miglioramento della BCVA ≥15 lettere dal basale all'anno 3/visita finale (%)	23,3	10,9	0,024
Variazione della BCVA media dal basale all'anno 3/visita finale	6,1	1,1	0,004
Variazione media dello spessore retinico (valutato all'OTC) nel sottocampo centrale nel corso di 3 anni, approccio AUC (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Nella tabella 4 sono presentati gli *endpoint* primari e i principali *endpoint* secondari per l'analisi aggregata di pazienti sottoposti a qualsiasi trattamento precedente.

Tabella 4. Efficacia nei pazienti sottoposti a qualsiasi trattamento precedente (studi aggregati 206207-010 e 206207-011)

Endpoint	DEX 700 N = 247	Trattamento di simulazione N = 261	Valore P
Variazione media della BCVA media nel corso di 3 anni, approccio AUC (lettere)	3,2	1,5	0,024
Miglioramento della BCVA ≥15 lettere dal basale all'anno 3/visita finale (%)	21,5	11,1	0,002
Variazione della BCVA media dal basale all'anno 3/visita finale	2,7	0,1	0,055
Variazione media dello spessore retinico (valutato all'OTC) nel sottocampo centrale nel corso di 3 anni, approccio AUC (µm)	-126,1	-39,0	< 0,001

BRVO/CRVO
L'efficacia di OZURDEX è stata valutata in due studi multicentrici, con lo stesso disegno, in doppio cieco, randomizzati, in parallelo, controllati verso un trattamento di simulazione. In totale sono stati arruolati 1 267 pazienti che sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con impianti di desametasone 350 µg o 700 µg o un trattamento di simulazione (studi 206207-008 e 206207-009). In totale, 427 pazienti sono stati randomizzati a OZURDEX, 414 a desametasone 350 µg e 426 pazienti con trattamento di simulazione.

In base ai risultati dell'analisi aggregata, il trattamento con impianti di OZURDEX ha mostrato rispetto al controllo, un'incidenza superiore statisticamente significativa di *responder*, ($p < 0,001$), definiti come pazienti che raggiungevano un miglioramento in *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) ≥ 15 lettere rispetto al basale 90 giorni dopo l'iniezione di un singolo impianto.

La tabella 5 mostra la percentuale dei pazienti che raggiungevano il parametro di efficacia primaria con un miglioramento in BVCA ≥ 15 lettere rispetto al basale dopo l'iniezione di un singolo impianto. L'efficacia del trattamento è stata riscontrata dalla prima visita di controllo, al giorno 30. L'effetto massimo del trattamento è stato osservato al giorno 60 e la differenza di incidenza dei *responder* è stata statisticamente significativa per OZURDEX rispetto alla simulazione in tutte le visite di controllo fino a 90 giorni dopo l'iniezione. La percentuale dei *responder* con un miglioramento ≥ 15 lettere rispetto allaBCVA basale continuava ad essere maggiore nei pazienti trattati con OZURDEX rispetto a quelli con trattamento di simulazione anche al controllo del giorno 180.

Tabella 5. Percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 15 lettere rispetto alla BCVA basale nell'occhio in studio (dati aggregati, popolazione ITT)

Visita	OZURDEX N = 427	Trattamento di Simulazione N = 426
Giorno 30	21,3 % [a]	7,5%
Giorno 60	29,3% [a]	11,3%
Giorno 90	21,8% [a]	13,1%
Giorno 180	21,5%	17,6%

[a] Percentuale significativamente maggiore con OZURDEX rispetto al trattamento di simulazione (p < 0,001)

In tutte le visite di controllo, la variazione media in BCVA rispetto al basale è risultata significativamente più elevata con OZURDEX rispetto al trattamento di simulazione.

In ciascuno studio di fase III e nell'analisi aggregata, il tempo necessario per ottenere un miglioramento in BCVA ≥ 15 lettere (tre linee) nelle curve di risposta cumulativa è stato significativamente diverso con OZURDEX rispetto al trattamento di simulazione (p < 0,001); i pazienti trattati con OZURDEX mostravano un miglioramento di 3 linee in BCVA più rapidamente di quelli sottoposti a trattamento di simulazione.

OZURDEX si è dimostrato numericamente superiore rispetto al trattamento di simulazione nel prevenire la perdita della vista, come dimostrato dalla minore percentuale di pazienti nel gruppo OZURDEX che hanno riscontrato un peggioramento della vista ≥ 15 lettere durante il periodo di valutazione di 6 mesi.

In ciascuno degli studi di fase III e nell'analisi aggregata, al giorno 90, lo spessore retinico medio è risultato significativamente inferiore, così come la riduzione media rispetto al basale è stata significativamente maggiore, con OZURDEX (-207,9 micron) rispetto al trattamento di simulazione (-95,0 micron) (p < 0,001, dati aggregati). L'efficacia del trattamento valutata in termini di miglioramento in BCVA al giorno 90 è stata in tal modo supportata da questa evidenza anatomica.

Al giorno 180, la riduzione media dello spessore retinico (-119,3 micron) non era significativa rispetto al trattamento di simulazione.

Nella fase di estensione in aperto dello studio di fase III, erano idonei a ricevere un ulteriore trattamento con OZURDEX i pazienti con valori di BCVA < 84 lettere OPPURE uno spessore retinico > 250 micron valutato all'OCT (tomografia a coerenza ottica) per i quali, secondo l'opinione dello sperimentatore, il trattamento non rappresentava un rischio per il paziente.
Dei pazienti trattati nella fase in aperto, il 98% ha ricevuto una seconda iniezione di OZURDEX da 5 a 7 mesi dopo il trattamento iniziale.

Come per il trattamento iniziale, il picco di risposta è stato osservato al giorno 60 della fase in aperto. Durante l'intera fase in aperto, i tassi di risposta cumulativi sono stati maggiori nei pazienti che hanno ricevuto due iniezioni consecutive di OZURDEX rispetto a quelli che non avevano ricevuto l'iniezione di OZURDEX nella fase iniziale.

Se confrontata con il primo trattamento, la percentuale di *responder* ad ogni controllo è stata sempre maggiore dopo il secondo trattamento. Di contro, un ritardo di sei mesi nel trattamento comporta una minore percentuale di *responder* in tutte le visite di controllo durante la fase in aperto rispetto al numero di pazienti che hanno ricevuto una seconda iniezione di OZURDEX.

Uveite
L'efficacia clinica di OZURDEX è stata valutata in uno studio singolo randomizzato, multicentrico, in cieco per il trattamento dell'infiammazione non infettiva del segmento posteriore dell'occhio in pazienti adulti con uveite.

In totale, 229 pazienti sono stati randomizzati per ricevere l'impianto di 350 µg o 700 µg di desametasone o il trattamento di simulazione. Di questi, un totale di 77 pazienti è stato randomizzato a ricevere OZURDEX, 76 desametasone 350 µg e 76 pazienti sono stati sottoposti a trattamento di simulazione. In totale, il 95% dei pazienti ha completato lo studio di 26 settimane.

La proporzione di pazienti con un punteggio di opacizzazione del vitreo pari a 0 nell'occhio dello studio alla settimana 8 (*endpoint* primario) è stato 4 volte superiore con OZURDEX (46,8%) rispetto al trattamento di simulazione (11,8%), $p < 0,001$. La superiorità statistica è stata mantenuta fino alla settimana 26 inclusa ($p \leq 0,014$) come illustrato nella tabella 6.

Le curve della percentuale di risposta cumulativa (tempo fino al raggiungimento di un punteggio di opacizzazione del vitreo pari a 0) sono state significativamente diverse per il gruppo di OZURDEX rispetto al gruppo del trattamento di simulazione ($p < 0,001$), con i pazienti che ricevevano desametasone che hanno dimostrato una risposta al trattamento precoce e maggiore.

La riduzione dell'opacizzazione del vitreo è stata accompagnata da un miglioramento dell'acuità visiva. La proporzione di pazienti con un miglioramento di almeno 15 lettere dal BCVA basale nell'occhio dello studio alla settimana 8 è stato più di 6 volte superiore con OZURDEX (42,9%) rispetto al trattamento di simulazione (6,6%), $p < 0,001$. La superiorità statistica è stata raggiunta alla settimana 3 e mantenuta fino alla settimana 26 inclusa ($p \leq 0,001$) come illustrato nella tabella 6.

La percentuale di pazienti che ha richiesto farmaci aggiuntivi durante il periodo dal basale alla settimana 8 è stata circa 3 volte inferiore con OZURDEX (7,8%) rispetto alla simulazione (22,4%), $p = 0,012$.

Tabella 6. Percentuale di pazienti con un punteggio di opacizzazione del vitreo pari a zero e un miglioramento ≥ 15 lettere rispetto alla migliore acuità visiva corretta basale nell'occhio in studio (popolazione ITT)

Visita	Punteggio di opacizzazione del vitreo pari a zero		Miglioramento della BCVA dal basale di ≥15 lettere	
	DEX 700 N = 77	Trattamento di simulazione N = 76	DEX 700 N = 77	Trattamento di simulazione N = 76
Settimana 3	23,4%	11,8%	32,5%[a]	3.9%
Settimana 6	42,9%[a]	9,2%	41,6%[a]	7,9%
Settimana 8	46,8%[a]	11,8%	42,9%[a]	6,6%
Settimana 12	45,5%[a]	13,2%	41,6%[a]	13,2%
Settimana 16	40,3%[b]	21,1%	39,0%[a]	13,2%
Settimana 20	39,0%[c]	19,7%	40,3%[a]	13,2%
Settimana 26	31,2%[d]	14,5%	37,7%[a]	13,2%

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi sul trattamento dell'occlusione vascolare retinica e anche dell'edema maculare diabetico con

OZURDEX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In un sottogruppo di 21 pazienti, nei due studi di 6 mesi sull'efficacia in pazienti con RVO, sono state dosate le concentrazioni plasmatiche prima della somministrazione e dopo 7, 30, 60 e 90 giorni dall'iniezione intravitreale di un singolo impianto intravitreale contenente 350 µg o 700 µg di desametasone. Il 95% dei valori delle concentrazioni plasmatiche di desametasone per il gruppo da 350 µg e l'86% per il gruppo da 700 µg sono risultati al di sotto del limite inferiore di quantificazione (0,05 ng/ml). Il valore massimo di concentrazione nel plasma, pari a 0,094 ng/ml, è stato rilevato in un soggetto del gruppo da 700 µg. La concentrazione di desametasone nel plasma non sembra essere in relazione con altri fattori quali l'età, il peso o il sesso dei pazienti.

Le concentrazioni plasmatiche sono state ottenute da un sottogruppo dei pazienti partecipanti ai due studi *pivotal* sul DME, prima della somministrazione e dopo 1, 7 e 21 giorni e 1,5 e 3 mesi dall'iniezione intravitreale di un singolo impianto intravitreale contenente 350 µg o 700 µg di desametasone. Il 100% dei valori delle concentrazioni plasmatiche di desametasone per il gruppo da 350 µg e il 90% per il gruppo da 700 µg sono risultati al di sotto del limite inferiore di quantificazione (0,05 ng/mL). Il valore massimo di concentrazione nel plasma, pari a 0,102 ng/mL, è stato rilevato in un soggetto del gruppo da 700 µg. La concentrazione di desametasone nel plasma non sembrava essere in relazione con altri fattori quali l'età, il peso corporeo o il sesso dei pazienti.

In uno studio condotto su scimmie della durata di 6 mesi, in seguito a una singola iniezione intravitreale di OZURDEX, il valore C_{max} di desametasone nel vitreo era di 100 ng/ml al giorno 42 dopo l'iniezione e di 5,57 ng/mL al giorno 91. Il desametasone era rilevabile nel vitreo per sei mesi dopo l'iniezione. L'ordine dei valori di concentrazione di desametasone era retina > iride > corpo ciliare > vitreo > umor acqueo > plasma.

In uno studio *in vitro* sul metabolismo, a seguito dell'incubazione per 18 ore di [14C]-desametasone con tessuti umani provenienti da cornea, iride-corpo ciliare, coroide, retina, vitreo e sclera, non sono stati rilevati metaboliti. Ciò è coerente con i risultati ottenuti dagli studi sul metabolismo oculare di conigli e scimmie.

Il desametasone viene infine metabolizzato a lipidi e metaboliti solubili in acqua che possono essere escreti attraverso la bile e l'urina.

La matrice di OZURDEX si degrada lentamente ad acido lattico e acido glicolico attraverso la semplice idrolisi, degradandosi ulteriormente in biossido di carbonio e acqua.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a dosaggi considerati sufficientemente superiori alla dose massima per l'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Per OZURDEX non sono disponibili dati relativi a mutagenicità, carcinogenicità o tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Il desametasone ha mostrato essere teratogeno in topi e conigli dopo applicazioni topiche oftalmiche.

Nei conigli è stata osservata l'esposizione al desametasone a seguito della diffusione controlaterale nell'occhio sano/non trattato dopo l'inserimento di un impianto nella parte posteriore dell'occhio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- 50:50 poli D,L lattide coglicolide terminante in estere.
- 50:50 poli D,L lattide coglicolide terminante in acido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

Un impianto sterile a rilascio prolungato a forma di cilindretto contenente 700 microgrammi di desametasone, all'interno dell'ago (in acciaio inossidabile) di un applicatore monouso.

L'applicatore consiste in un pistone (in acciaio inossidabile) posto all'interno di un ago in cui si trova l'impianto mantenuto in posizione da un manicotto (in silicone). Il pistone è controllato da una leva posta lateralmente sul corpo dell'applicatore. L'ago è protetto da un tappo, mentre la leva è dotata di linguetta di sicurezza.

L'applicatore contenente l'impianto è confezionato in una busta sigillata contenente una bustina di essiccante.

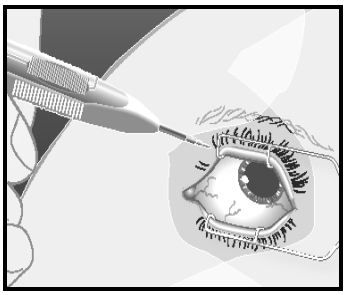
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

OZURDEX è esclusivamente monouso.
Un singolo applicatore può essere utilizzato solo per il trattamento di un singolo occhio.

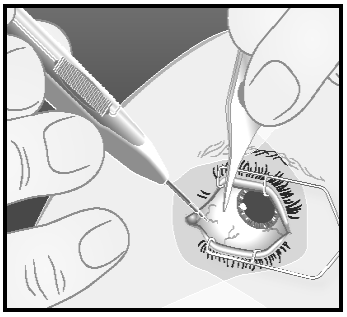
L'applicatore non deve essere utilizzato se il sigillo della busta contenente l'applicatore è danneggiato.
Una volta aperta la busta, l'applicatore deve essere utilizzato immediatamente.

Somministrazione di OZURDEX

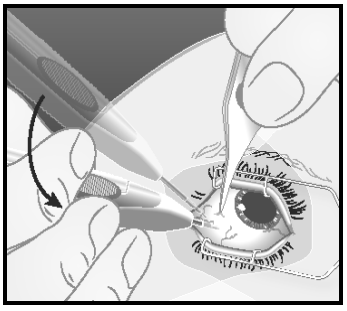
1) Tenere l'asse lungo dell'applicatore parallelo al limbus.



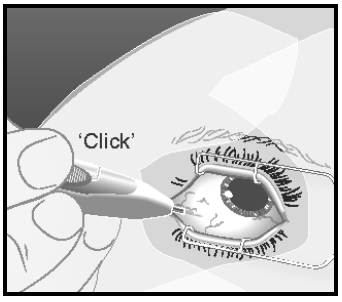
2) Appoggiare l'ago dell'applicatore alla sclera, tenendolo in posizione obliqua e con la parte smussata rivolta verso l'alto. Spingere la punta dell'ago nella sclera per circa 1 mm, tenendo l'ago parallelo al limbus.



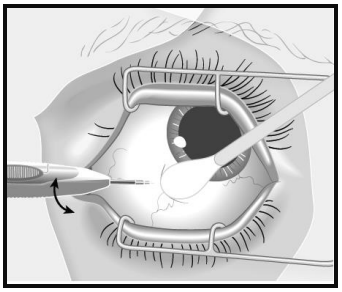
3) Dirigere l'ago verso il centro dell'occhio nella cavità vitreale. Questa procedura creerà un tunnel sclerale. Procedere fino a far entrare l'ago in camera vitrea. Non spingere l'ago oltre al punto in cui il manicotto in silicone entra in contatto con la congiuntiva.



4) Premere lentamente il pulsante di attivazione fino a sentire un "click".
Prima di estrarre l'applicatore dall'occhio, accertarsi che il pulsante di attivazione sia stato premuto a fondo, bloccandosi a livello della superficie dell'applicatore.



5) Rimuovere l'applicatore nella stessa direzione seguita per inserirlo nell'occhio.



6) Smaltire l'applicatore in modo sicuro subito dopo il trattamento.
OZURDEX è un applicatore solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/638/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Luglio 2010
Data del rinnovo più recente: 23 Marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato, presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date per la presentazione delloPSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio in ogni stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale educazionale finale con l'Autorità Nazionale Competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in seguito a discussione e accordo con le Autorità Nazionali Competenti di ogni stato membro in cui OZURDEX è

commercializzato, al momento e dopo l'immissione in commercio e, tutte le cliniche oftalmologhe, in cui è previsto l'utilizzo di OZURDEX, siano fornite di un pacchetto informativo aggiornato destinato al paziente.

Il pacchetto informativo per il paziente deve essere fornito sia come opuscolo informativo, sia come CD audio e deve contenere i seguenti elementi principali:

- Foglio informativo per il paziente
- Modalità di preparazione al trattamento con OZURDEX
- Fasi successive al trattamento con OZURDEX
- Segni e sintomi principali degli eventi avversi gravi, inclusi: peggioramento della visione dopo l'iniezione, dolore o fastidio all'interno o attorno all'occhio, arrossamento dell'occhio che continua a peggiorare, aumento dei corpi mobili o delle macchie nel campo visivo, secrezione dall'occhio
- Casi in cui richiedere l'intervento urgente del medico

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA ESTESA PER SCATOLA E BUSTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OZURDEX 700 microgrammi impianto intravitreale in applicatore
desametasone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un impianto contiene 700 microgrammi di desametasone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene
50:50 poli D,L lattide coglicolide terminante in estere.
50:50 poli D,L lattide coglicolide terminante in acido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un impianto intravitreale in applicatore.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso intravitreale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non utilizzare se il sigillo della busta è danneggiato.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperta la busta, utilizzare immediatamente l'applicatore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/638/001

13. NUMERO DEL LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille: accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER APPLICATORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

OZURDEX 700 microgrammi impianto intravitreale in applicatore
desametasone
Per uso intravitreale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DEL LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 impianto

6. ALTRO

AbbVie (come logo)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

OZURDEX 700 microgrammi impianto intravitreale in applicatore
desametasone

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è OZURDEX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare OZURDEX
3. Come usare OZURDEX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare OZURDEX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è OZURDEX e a che cosa serve

Il principio attivo di OZURDEX è il desametasone. Il desametasone appartiene a un gruppo di medicinali chiamati corticosteroidi.

OZURDEX è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti che sono già stati sottoposti ad intervento di cataratta, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad altri tipi di trattamenti. L'edema maculare diabetico consiste in un gonfiore dello strato fotosensibile posto sul retro dell'occhio denominato macula. Il DME è una patologia che interessa alcuni soggetti affetti da diabete.

- Perdita della vista in pazienti adulti causata dall'ostruzione delle vene all'interno dell'occhio. Questa ostruzione porta a un accumulo di fluidi che determina un rigonfiamento nell'area della retina (lo strato sensibile alla luce che si trova nella parte posteriore dell'occhio) chiamata macula.

  Il gonfiore della macula può provocare danni, con effetti sulla visione centrale usata per attività quali la lettura. OZURDEX agisce riducendo il gonfiore e aiutando così a ridurre o prevenire ulteriori danni alla macula.

- Infiammazione della parte posteriore dell'occhio. Questa infiammazione porta ad una riduzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio, (punti neri o linee sottili che si spostano nel campo visivo). L'azione di OZURDEX riduce questa infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare OZURDEX

Non usi OZURDEX

- se è allergico al desametasone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- in presenza di infezioni di qualsiasi tipo all'interno o attorno agli occhi (batteriche, virali o da funghi);

- in caso di glaucoma o di ipertensione all'interno dell'occhio non adeguatamente controllata con i medicinali già prescritti per questi disturbi.
- se l'occhio da sottoporre a trattamento è privo del cristallino e la parte posteriore della capsula del cristallino (il "sacco capsulare") ha subito una rottura.
- se l'occhio da sottoporre a trattamento ha subito intervento di cataratta e contiene una lente artificiale, impiantata nel compartimento anteriore dell'occhio (una lente intraoculare per camera anteriore) o è stata fissata alla parte bianca dell'occhio (sclera) o a quella colorata (iride) e la parte posteriore della capsula del cristallino (il "sacco capsulare") ha subito una rottura.

Avvertenze e precauzioni

Prima dell'iniezione di OZURDEX, comunichi al medico se:
- è stato sottoposto a chirurgia della cataratta, chirurgia dell'iride (la parte colorata dell'occhio che controlla la quantità di luce che entra all'interno dell'occhio) o intervento per rimuovere il gel (chiamato vitreo) dall'interno dell'occhio;
- assume medicinali per fluidificare il sangue;
- assume farmaci steroidei o antinfiammatori non steroidei per via orale o per applicazione oculare;
- in passato ha avuto un'infezione oculare da *herpes simplex* (un'ulcera dell'occhio che è durata a lungo, oppure ferite agli occhi).

Alcune volte l'iniezione di OZURDEX può causare infezione all'interno dell'occhio, dolore o arrossamento oculare oppure distacco o lacerazione della retina. È importante identificare e trattare questi disturbi il prima possibile.
Informi immediatamente il medico se riscontra aumento del dolore e/o del fastidio agli occhi, peggioramento del rossore agli occhi, bagliori e aumento improvviso di corpi mobili, visione parzialmente bloccata, riduzione della visione oppure aumento della sensibilità alla luce dopo l'iniezione.

In alcuni pazienti, la pressione dell'occhio può aumentare con possibile sviluppo di glaucoma. È un evento che può non essere notato dal paziente, per cui il medico eseguirà un monitoraggio regolare e, se necessario, prescriverà un trattamento per ridurre la pressione oculare.
Nella maggioranza dei pazienti che non si sono ancora sottoposti ad operazione della cataratta, può verificarsi un appannamento della lente naturale dell'occhio (cataratta) dopo trattamento ripetuto con OZURDEX. In tal caso, la visione si ridurrà ed è probabile che sia necessario eseguire l'intervento di cataratta. Il medico la aiuterà a decidere il momento migliore per eseguire tale operazione, ma è necessario sapere che fino all'operazione la visione può rimanere altrettanto scarsa oppure può essere peggiore rispetto a quanto fosse prima di iniziare a ricevere le iniezioni di OZURDEX.

L'impianto può spostarsi dalla parte posteriore a quella anteriore dell'occhio in pazienti con lacerazione della parte posteriore della capsula oculare e/o in quelli che presentano un'apertura nell'iride. Ciò può determinare gonfiore dello strato trasparente della parte anteriore dell'occhio e causare visione offuscata. Se tale condizione si prolunga nel tempo e non viene trattata, può essere necessario eseguire un trapianto tissutale.

L'iniezione simultanea di OZURDEX in entrambi gli occhi non è stata studiata ed è sconsigliata. Il medico non deve iniettare OZURDEX contemporaneamente in entrambi gli occhi.

Bambini e adolescenti
L'uso di OZURDEX su bambini e adolescenti non è stato studiato ed è quindi sconsigliato.

Altri medicinali e OZURDEX
Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento
I dati relativi all'uso di OZURDEX in donne in gravidanza o durante l'allattamento non esistono. OZURDEX non deve essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con OZURDEX. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con OZURDEX. Chieda consiglio al medico prima di usare qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dopo il trattamento con OZURDEX, è possibile un leggero calo della vista per brevi periodi. Se ciò accade, non guidi o non usi macchinari fino al completo ritorno della vista.

3. Come usare OZURDEX

Tutte le iniezioni di OZURDEX devono essere somministrate da un oculista appropriatamente qualificato.

La dose raccomandata è di un impianto tramite iniezione nell'occhio. Se l'effetto di questa iniezione tende a diminuire, è possibile iniettare nell'occhio un secondo impianto, se il medico lo ritiene necessario.

Al fine di prevenire eventuali infezioni agli occhi, il medico le prescriverà l'uso di colliri antibiotici ogni giorno per 3 giorni prima e dopo ciascuna iniezione. Segua attentamente tali istruzioni.

Il giorno dell'iniezione, il medico potrà applicare colliri antibiotici per prevenire possibili infezioni. Prima dell'iniezione, il medico eseguirà la pulizia dell'occhio e della palpebra. In occasione dell'iniezione, il medico le somministrerà anche un anestetico locale per ridurre o prevenire il dolore all'occhio. Durante l'iniezione di OZURDEX è possibile udire un clic sonoro; ciò è normale.

Istruzioni dettagliate per il medico su come eseguire l'iniezione di OZURDEX vengono fornite all'interno della confezione del medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con OZURDEX:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- aumento della pressione oculare
- appannamento del cristallino (cataratta), emorragia sulla superficie dell'occhio*

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- elevata pressione oculare
- appannamento della parte posteriore della lente naturale
- sanguinamento all'interno dell'occhio*
- peggioramento della visione*
- difficoltà a vedere chiaramente
- distacco dello strato gelatinoso all'interno dell'occhio dallo strato fotosensibile nella parte posteriore dell'occhio (distacco del vitreo)*

- sensazione di macchie nel campo visivo (compresi “corpi mobili”)*
- sensazione di guardare attraverso nebbia o foschia*
- infiammazione delle palpebre
- dolore oculare*
- lampi di luce*
- gonfiore dello strato sopra la parte bianca dell’occhio*
- arrossamento dell’occhio*
- cefalea

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infiammazione grave nella parte posteriore dell’occhio (di solito dovuta a infezione virale)
- infezione o infiammazione grave all'interno dell'occhio*
- glaucoma (una patologia oculare in cui l'aumento della pressione intraoculare è associato a danni al nervo ottico)
- distacco dello strato fotosensibile dalla parte posteriore dell’occhio* (distacco della retina)
- lacerazione dello strato fotosensibile nella parte posteriore dell'occhio (lacerazione della retina)*
- riduzione della pressione oculare associata a perdita dello strato gelatinoso (vitreo) dall'interno dell'occhio*
- infiammazione nella parte anteriore dell’occhio*
- aumento delle proteine e delle cellule nella parte anteriore dell’occhio a causa di infiammazione*
- sensazione anomala nell’occhio*
- prurito palpebrale
- rossore della parte bianca dell’occhio*
- migrazione dell’impianto OZURDEX dalla parte posteriore a quella anteriore dell’occhio che causa visione offuscata o ridotta e che può eventualmente causare gonfiore della parte trasparente dell’occhio (cornea)*
- involontario posizionamento incorretto dell’impianto OZURDEX*
- emicrania

**Questi effetti indesiderati possono essere causati dalla procedura dell’iniezione e non dall’impianto di OZURDEX stesso. Più iniezioni si eseguono, maggiore è il numero di effetti che si possono manifestare.*

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare OZURDEX

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico non deve utilizzare OZURDEX dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sulla busta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene OZURDEX
- Il principio attivo è il desametasone.
- Ogni impianto contiene 700 microgrammi di desametasone.
- Gli altri componenti sono: 50:50 poli D,L-lattide coglicolide terminante in estere e 50:50 poli D,L-lattide coglicolide terminante in acido.

Descrizione dell'aspetto di OZURDEX e contenuto della confezione
OZURDEX è un impianto a forma di cilindretto contenuto all'interno dell'ago di un applicatore. L'applicatore e una bustina di materiale essiccante sono sigillati in una busta chiusa all'interno di una scatola di cartone. Ogni scatola contiene un applicatore con un impianto da utilizzare una sola volta e gettare subito dopo l'uso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Produttore
Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel.: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30 20 28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel.: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel.: +49 (0) 611 / 1720-0

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 913840910

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel.: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/.

Per ascoltare o per richiedere una copia di questo foglio illustrativo in versione <Braille>, <a caratteri ingranditi> o <audio> contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

[Da fornire nella confezione]

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al personale medico o sanitario e includono i paragrafi numerati del RCP che contengono informazioni pratiche per l'uso del medicinale. Per le informazioni complete sul prodotto si prega di fare riferimento all'RCP.

INFORMAZIONI PER IL PERSONALE SANITARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OZURDEX 700 microgrammi impianto intravitreale in applicatore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

OZURDEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidea.
- edema maculare secondario ad Occlusione Venosa Retinica di Branca (BRVO) o ad Occlusione Venosa Retinica Centrale (CRVO) (vedere paragrafo 5.1 del RCP)
- infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva

4.2 Posologia e modo di somministrazione

OZURDEX deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Posologia
La dose raccomandata è di un impianto di OZURDEX somministrato per via intravitreale nell'occhio interessato. Si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi (vedere paragrafo 4.4 del RCP).

Dopo l'iniezione è necessario monitorare i pazienti, al fine di poter intervenire rapidamente in caso di infezione o di aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4 del RCP).

Popolazioni speciali
Pazienti anziani (da 65 anni di età)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione
OZURDEX è un impianto intravitreale monouso in applicatore esclusivamente per uso intravitreale. Ogni singolo applicatore può essere utilizzato solo per il trattamento di un singolo occhio.

La procedura di iniezione intravitreale deve essere eseguita in condizioni asettiche controllate comprendenti l'uso di guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente).

Il paziente deve essere istruito ad autosomministrarsi un collirio antimicrobico ad ampio spettro ogni giorno per 3 giorni prima e dopo ciascuna iniezione. Prima dell'iniezione, è necessario disinfettare la superficie oculare, palpebrale e cutanea perioculare (utilizzando ad esempio gocce di soluzione di iodio povidone al 5% sulla congiuntiva come effettuato nelle sperimentazioni cliniche per l'approvazione di OZURDEX) e praticare un'anestesia locale adeguata. Rimuovere la busta dalla scatola e verificare l'assenza di danni (vedere paragrafo 6.6 del RCP). Quindi aprire la busta in un

campo sterile e posizionare con delicatezza l'applicatore su un vassoio sterile. Rimuovere con attenzione il tappo dall'applicatore. Una volta aperta la busta, l'applicatore deve essere utilizzato immediatamente.

Tenere l'applicatore in una mano e tirare la linguetta di sicurezza. Non girare o flettere la linguetta. Con la parte smussata dell'ago rivolta verso l'alto, inserire l'ago nella sclera per circa 1 mm e dirigerlo verso il centro dell'occhio in camera vitreale fino a portare il manicotto di silicone a contatto con la congiuntiva. Premere lentamente il pulsante di attivazione fino a sentire un chiaro clic. Prima di estrarre l'applicatore dall'occhio, accertarsi che il pulsante di attivazione sia stato premuto a fondo, bloccandosi a livello della superficie dell'applicatore. Rimuovere l'ago nella stessa direzione seguita per inserirlo nell'occhio.

Per le istruzioni sulla somministrazione dell'impianto intravitreale, vedere il paragrafo 6.6

Immediatamente dopo l'iniezione di OZURDEX, eseguire un'oftalmoscopia indiretta nel quadrante di iniezione per verificare che la procedura d'inserimento dell'impianto sia stata eseguita correttamente. La visualizzazione è possibile nella grande maggioranza dei casi. Qualora l'impianto non sia visibile, utilizzare un bastoncino di cotone sterile per esercitare una leggera pressione nel punto d'iniezione così da riuscire a vedere l'impianto.

Dopo l'iniezione intravitreale, è necessario continuare il trattamento dei pazienti con un antimicrobico ad ampio spettro.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 del RCP.
- Infezioni oculari o perioculari attive o sospette, fra le quali la maggior parte delle patologie virali della cornea e della congiuntiva, compresi i casi di cheratite epiteliale da herpes simplex (cheratite dendritica) in corso, infezione da virus vaccinico, varicella, infezione da micobatteri e patologie fungine.
- Glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.
- Occhi afachici con rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Occhi con lente intraoculare per camera anteriore (*Anterior Chamber Intraocular Lens*, ACIOL), lente oculare a fissazione iridea o transclerale e rottura della capsula posteriore del cristallino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle di OZURDEX, possono essere associate a endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare e distacco della retina. È necessario utilizzare sempre tecniche di iniezione asettiche appropriate. Inoltre, dopo l'iniezione è necessario monitorare i pazienti, al fine di poter intervenire rapidamente in caso di infezione o di aumento della pressione intraoculare. Il monitoraggio può richiedere un controllo della perfusione della testa del nervo ottico subito dopo l'iniezione, una tonometria entro 30 minuti dall'iniezione e un esame biomicroscopico da due a sette giorni dopo l'iniezione.

Ai pazienti deve essere spiegato di segnalare immediatamente qualsiasi sintomo che indichi la presenza di una endoftalmite o di uno degli eventi sopra menzionati, ad esempio dolore oculare, vista offuscata, ecc. (vedere paragrafo 4.8 del RCP).

Tutti i pazienti con capsula posteriore del cristallino che presenta lacerazione, come quelli con lente per camera posteriore (ad esempio a causa di intervento alla cataratta) e/o quelli che hanno un'apertura dell'iride nella cavità vitrea (ad esempio a causa di iridectomia) con o senza anamnesi di vitrectomia, sono a rischio di migrazione dell'impianto nella camera anteriore. La migrazione dell'impianto nella camera anteriore può determinare edema corneale. L'edema corneale grave persistente può progredire fino a richiedere trapianto corneale. Ad eccezione dei pazienti che presentano controindicazioni (vedere paragrafo 4.3), per cui OZURDEX non deve essere utilizzato, OZURDEX deve essere

impiegato con cautela e solo dopo aver eseguito un'attenta valutazione del rischio-beneficio. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per consentire diagnosi e gestione precoci della migrazione del dispositivo.

L'uso di corticosteroidi, incluso OZURDEX, può indurre cataratte (incluse cataratte subcapsulari posteriori), aumento della IOP, glaucoma indotto da steroidi e può provocare infezioni oculari secondarie.

Negli studi clinici sul DME della durata di 3 anni il 59% dei pazienti con occhio fachico in studio trattati con OZURDEX è stato sottoposto a intervento chirurgico di cataratta nell'occhio in studio (vedere paragrafo 4.8 del RCP).

Dopo la prima iniezione l'incidenza di cataratta appare maggiore nei pazienti con uveite non infettiva del segmento posteriore rispetto ai pazienti BRVO/CRVO. Negli studi clinici su BRVO/CRVO, casi di cataratta sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti fachici che ricevevano una seconda iniezione (vedere paragrafo 4.8 del RCP). Solo un paziente su 368 ha richiesto un intervento chirurgico di cataratta durante il primo trattamento e tre pazienti su 302 durante il secondo trattamento. Nello studio sull'uveite non infettiva, 1 paziente sui 62 pazienti fachici è stato sottoposto a chirurgia della cataratta dopo una singola iniezione.

La prevalenza di emorragia congiuntivale nei pazienti con uveite non infettiva del segmento posteriore sembra essere maggiore rispetto ai BRVO/CRVO e DME. Ciò può essere attribuibile alla procedura di iniezione intravitreale o all'uso concomitante di corticosteroidi o farmaci antinfiammatori non steroidei topici e/o sistemici. Non è richiesto alcun trattamento in quanto si verifica una risoluzione spontanea.

Come atteso con la somministrazione di steroidi oculari e iniezioni intravitreali, è possibile riscontrare un aumento della pressione intraoculare (IOP). L'aumento della IOP è di solito gestibile con l'uso di farmaci che riducono la IOP (vedere paragrafo 4.8). Tra i pazienti che hanno segnalato casi di aumento della IOP maggiore o uguale a 10 mmHg rispetto al basale, la maggior parte di questi ha mostrato tale aumento tra i 45 e i 60 giorni dopo l'iniezione. Pertanto, è necessario un regolare monitoraggio della IOP, indipendentemente dalla IOP basale, e ogni eventuale aumento dopo l'iniezione deve essere gestito nel modo più opportuno. I pazienti di età inferiore a 45 anni con edema maculare successivo a occlusione della vena retinica o a infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da uveite non infettiva sono più facilmente soggetti all'aumento della IOP.

Nei pazienti con anamnesi di infezione virale oculare (ad es. herpes simplex), i corticosteroidi devono essere impiegati con cautela e non vanno utilizzati in presenza di herpes simplex oculare attivo.

La sicurezza e l'efficacia di OZURDEX somministrato simultaneamente in entrambi gli occhi non sono ancora state valutate. Per questo motivo si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi.

OZURDEX non è stato studiato in pazienti con edema maculare secondario a RVO con una significativa ischemia retinica. OZURDEX è quindi sconsigliato per questi pazienti.

Un numero limitato di soggetti affetti da diabete di tipo 1 è stato esaminato in studi di fase 3 e la risposta a OZURDEX in tali soggetti non è stata significativamente diversa dai soggetti affetti da diabete di tipo 2.

Nella RVO la terapia con anticoagulanti è stata usata nel 2% dei pazienti trattati con OZURDEX; in questi pazienti non sono stati segnalati casi di eventi avversi di natura emorragica. Nel DME è stata utilizzata terapia anticoagulante nell'8% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno utilizzato terapia anticoagulante, la frequenza di eventi avversi emorragici è stata simile nel gruppo trattato con OZURDEX rispetto a quello sottoposto a trattamento di simulazione (29% vs. 32%). Tra i pazienti che non hanno utilizzato terapia anticoagulante, il 27% dei pazienti trattati con OZURDEX ha riferito eventi avversi emorragici rispetto al 20% di quelli nel gruppo sottoposto a trattamento di simulazione.

è stata riferita emorragia vitreale in una percentuale superiore di pazienti trattati con OZURDEX che hanno assunto terapia anticoagulante (11%) rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta (6%).

Medicinali antipiastrinici, come ad esempio clopidogrel, sono stati utilizzati in alcune fasi degli studi clinici fino al 56% dei pazienti. Per i pazienti che hanno utilizzato farmaci concomitanti e antipiastrinici, sono stati riferiti eventi avversi emorragici in una percentuale leggermente superiore di pazienti a cui era stato somministrato OZURDEX (fino al 29%) rispetto al gruppo sottoposto a trattamento di simulazione (fino al 23%), a prescindere dall'indicazione terapeutica o dal numero di trattamenti. L'evento avverso emorragico più comune riferito è stato emorragia congiuntivale (fino al 24%).

OZURDEX deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che assumono medicinali anticoagulanti o antipiastrinici.

Disturbi visivi
Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riportati disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, considerare di valutare le possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state riportate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.
L'assorbimento sistemico è minimo e non sono previste interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Gli studi eseguiti su animali hanno mostrato effetti teratogeni in seguito a somministrazione topica oftalmica (vedere paragrafo 5.3 del RCP). Non sono disponibili dati adeguati relativamente all'uso di desametasone somministrato alle gestanti per via intravitreale. Il trattamento sistemico a lungo termine con glucocorticosteroidi durante la gravidanza aumenta il rischio di ritardo di crescita intrauterina e di insufficienza surrenalica nel neonato. Quindi, sebbene l'esposizione sistemica a desametasone attesa in seguito a trattamento locale intraoculare sia molto bassa, OZURDEX non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio al feto.

Allattamento
Il desametasone viene escreto nel latte materno. A seguito di questa via di somministrazione, e ai conseguenti livelli sistemici, non sono previsti effetti sul bambino. Comunque, OZURDEX non è raccomandato durante l'allattamento, a meno che non sia espressamente necessario.

Fertilità
Non sono disponibili dati in relazione alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

OZURDEX può alterare moderatamente la capacità di guidare e usare macchinari. Dopo la somministrazione di OZURDEX tramite iniezione intravitreale, i pazienti possono riportare una temporanea riduzione della visione (vedere paragrafo 4.8). Essi devono pertanto evitare di guidare o utilizzare macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza
Gli eventi avversi più comunemente segnalati dopo il trattamento con OZURDEX sono quelli frequentemente osservati con la terapia steroidea oftalmica o con le iniezioni intravitreali (rispettivamente aumento della IOP, formazione di cataratta ed emorragia congiuntivale o vitreale).

Reazioni avverse segnalate meno frequentemente, ma più gravi, includono endoftalmite, retinite necrotizzante, distacco retinico e lacerazione retinica.

A eccezione della cefalea e dell'emicrania, non sono state identificate reazioni avverse al farmaco sistemiche con l'uso di OZURDEX.
Tabella contenente l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse ritenute correlate al trattamento con OZURDEX osservate nelle sperimentazioni cliniche di fase III (DME, BRVO/CRVO e uveite) e segnalate spontaneamente sono elencate nella tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA, in base alla seguente convenzione:

Molto comune (≥ 1/10), comune (≥1/100 , <1/10), non comune (≥1/1 000 , <1/100), raro (≥1/10 000 , <1/1 000), molto raro (<1/10 000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classe per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Emicrania
Patologie dell'occhio	Molto comune	Aumento della pressione intraoculare**, cataratta**, emorragia congiuntivale*
	Comune	Ipertensione oculare, cataratta subcapsulare, emorragia vitreale**, riduzione dell'acuità visiva*, disturbi/riduzione della capacità visiva, distacco del vitreo*, corpi mobili vitreali*, opacità del vitreo*, blefarite, dolore oculare*, fotopsia*, edema congiuntivale*, iperemia congiuntivale*
	Non comune	Retinite necrotizzante, endoftalmite*, glaucoma, distacco della retina*, lacerazione della retina*, ipotonia dell'occhio*, infiammazione della camera anteriore*, cellule/bagliori della camera anteriore*, sensazione anomala nell'occhio*, prurito palpebrale, iperemia sclerale*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Dislocazione del dispositivo* (migrazione dell'impianto) con o senza edema corneale (vedere anche paragrafo 4.4), complicazione dell'inserimento del dispositivo che risulta in una lesione del tessuto oculare* (malposizionamento del dispositivo)

* indica reazioni avverse considerate correlate alla procedura di iniezione intravitreale (la frequenza di queste reazioni avverse è proporzionale al numero di trattamenti somministrati).
** in uno studio osservazionale di *real world* di 24 mesi sul trattamento dell'edema maculare dopo RVO e uveite non infettiva a carico del segmento posteriore dell'occhio questi eventi avversi sono stati riferiti più spesso nei pazienti sottoposti a >2 iniezioni rispetto ai pazienti sottoposti a ≤2 iniezioni; formazione di cataratta (24,7% vs. 17,7%), progressione di cataratta (32,0% vs. 13,1%), emorragia vitreale (6,0% vs. 2,0%) e aumento della IOP (24% vs. 16,6%).

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Edema maculare diabetico

La sicurezza clinica di OZURDEX nei pazienti affetti da edema maculare diabetico è stata valutata in due studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso un trattamento di simulazione. In entrambi gli studi è stato randomizzato un totale di 347 pazienti ai quali è stato somministrato OZURDEX, mentre 350 pazienti hanno ricevuto trattamento di simulazione.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate durante l'intero periodo di studio, nell'occhio in studio di pazienti sottoposti al trattamento con OZURDEX, sono state cataratta e aumento della IOP (vedere di seguito).

Negli studi clinici sul DME della durata di 3 anni, l'87% dei pazienti con occhio fachico in studio trattato con OZURDEX presentava al basale un certo grado di opacizzazione del cristallino/inizio di cataratta. L'incidenza di tutti i tipi di cataratta osservati (ovvero cataratta corticale, cataratta diabetica, cataratta nucleare, cataratta subcapsulare, cataratta lenticolare, cataratta) negli studi di 3 anni è stata del 68% nei pazienti trattati con OZURDEX con un occhio fachico in studio. Il 59% dei pazienti con occhio in studio fachico necessitava di intervento chirurgico di cataratta entro la visita finale del 3° anno; la maggior parte eseguiti nel 2° e 3° anno.

La IOP basale media nell'occhio in studio era la stessa in entrambi i gruppi di trattamento (15,3 mmHg). L'aumento medio dalla IOP basale non superava i 3,2 mmHg a tutte le visite nel gruppo trattato con OZURDEX, con picco della IOP media alla visita effettuata dopo 1,5 mesi dall'iniezione, con il ritorno approssimativamente ai livelli basali entro il 6° mese dopo ciascuna iniezione. La percentuale e l'entità dell'aumento della IOP successivo al trattamento con OZURDEX non sono aumentati con il ripetersi dell'iniezione di OZURDEX.

Il 28% dei pazienti trattati con OZURDEX presentava un aumento della IOP ≥10 mmHg rispetto al basale a una o più visite durante lo studio. Al basale il 3% dei pazienti necessitava di farmaco(i) per la riduzione della IOP. Nel complesso, il 42% dei pazienti ha richiesto a un certo punto farmaci per la riduzione della IOP nell'occhio in studio a un certo punto durante gli studi a 3 anni, con la maggioranza dei pazienti che ha necessitato di più di un medicinale. Il picco d'uso (33%) si è verificato durante i primi 12 mesi ed è rimasto simile di anno in anno.

Un totale di 4 pazienti, 1%, trattati con OZURDEX è stato sottoposto a interventi a carico dell'occhio in studio per il trattamento dell'aumento della IOP. Un paziente trattato con OZURDEX ha richiesto intervento chirurgico incisionale (trabeculectomia) per gestire l'aumento della IOP indotto da steroidi, 1paziente è stato sottoposto a trabeculectomia a causa della formazione di fibrina nella camera anteriore che bloccava il deflusso acquoso determinando un aumento della IOP, 1 paziente è stato sottoposto a iridotomia a causa di glaucoma ad angolo chiuso e 1 paziente è stato sottoposto a iridectomia a causa di intervento di cataratta. Per nessun paziente è stata necessaria la rimozione dell'impianto tramite vitrectomia al fine di controllare la IOP.

BRVO/CRVO
La sicurezza clinica di OZURDEX in pazienti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica centrale o di branca è stata valutata in due studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, controllati verso un trattamento di simulazione. Nei due studi di fase III 427 pazienti sono stati randomizzati a ricevere OZURDEX e 426 a ricevere un trattamento di simulazione. In totale, 401 (94%) pazienti randomizzati e trattati con OZURDEX hanno completato il periodo di trattamento iniziale (fino al giorno 180).

In totale, il 47,3 % dei pazienti riportava almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei pazienti che erano stati sottoposti al trattamento con OZURDEX sono state l'aumento della pressione intraoculare (24,0%) e l'emorragia congiuntivale (14,7%).

Il profilo delle reazioni avverse per i pazienti con casi di BRVO è risultato simile a quello osservato per i pazienti con CRVO, sebbene l'incidenza complessiva delle reazioni avverse sia risultata più elevata per il sottogruppo di pazienti con CRVO.

L'aumento della pressione intraoculare (IOP) con OZURDEX raggiunge il picco massimo al giorno 60, per poi tornare ai livelli del basale entro il giorno 180. L'innalzamento della IOP o non ha richiesto trattamenti o è stato gestito con l'uso temporaneo di terapia topica per il controllo della IOP. Durante il periodo di trattamento iniziale, lo 0,7% (3/421) dei pazienti ai quali è stato somministrato OZURDEX ha richiesto procedure di intervento laser o chirurgico per gestire l'elevata IOP nell'occhio studiato, rispetto allo 0,2% (1/423) dei pazienti sottoposti a trattamento di simulazione.

Il profilo delle reazioni avverse su 341 pazienti analizzati dopo una seconda iniezione di OZURDEX si è rivelato simile a quello osservato con la prima iniezione. In totale, il 54% dei pazienti ha riportato almeno una reazione avversa. L'incidenza dell'aumento di IOP (24,9%) è risultato simile a quello registrato in seguito alla prima iniezione ed è similmente tornato al basale entro il giorno 180. L'incidenza complessiva di cataratta è stata più elevata dopo un anno rispetto ai primi sei mesi.

Uveite
La sicurezza clinica di OZURDEX in pazienti con infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da uveite non infettiva è stata valutata in uno studio singolo randomizzato, multicentrico, in cieco.

In totale, 77 pazienti sono stati randomizzati per ricevere OZURDEX, e 76 sottoposti a un trattamento di simulazione. In totale, 73 pazienti (95%) randomizzati e trattati con OZURDEX hanno completato lo studio di 26 settimane.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nell'occhio in studio di pazienti che erano stati sottoposti al trattamento con OZURDEX sono state l'emorragia congiuntivale (30,3%), l'aumento della pressione intraoculare (25,0%) e la cataratta (11,8%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, deve essere controllata la pressione intraoculare e, se ritenuto necessario dal medico, deve essere trattata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a dosaggi considerati sufficientemente superiori alla dose massima per l'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Per OZURDEX non sono disponibili dati relativi a mutagenicità, carcinogenicità o tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Il desametasone ha mostrato essere teratogeno in topi e conigli dopo applicazioni topiche oftalmiche.

Nei conigli è stata osservata l'esposizione al desametasone a seguito della diffusione controlaterale nell'occhio sano/non trattato dopo l'inserimento di un impianto nella parte posteriore dell'occhio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

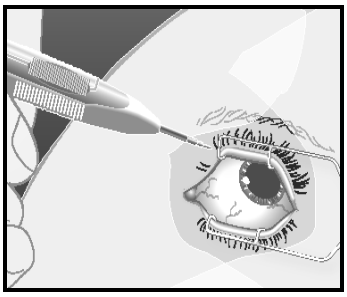
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

OZURDEX è esclusivamente monouso.
Un singolo applicatore può essere utilizzato solo per il trattamento di un singolo occhio.

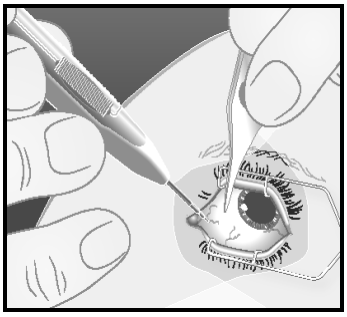
L'applicatore non deve essere utilizzato se il sigillo della busta contenente l'applicatore è danneggiato. Una volta aperta la busta, l'applicatore deve essere utilizzato immediatamente.

Somministrazione di OZURDEX

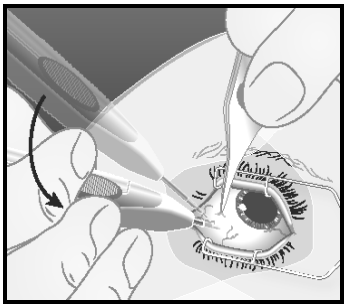
1) Tenere l'asse lungo dell'applicatore parallelo al limbus.



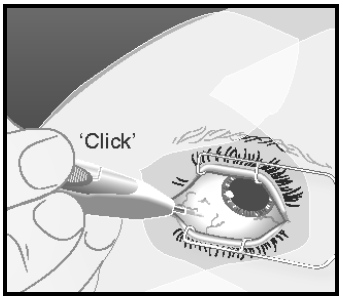
2) Appoggiare l'ago dell'applicatore alla sclera, tenendolo in posizione obliqua e con la parte smussata rivolta verso l'alto. Spingere la punta dell'ago nella sclera per circa 1 mm, tenendo l'ago parallelo al limbus.



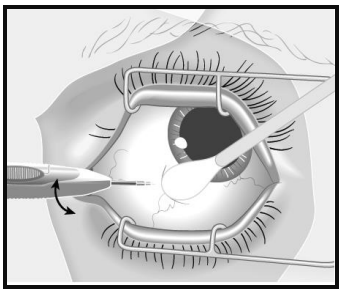
3) Dirigere l'ago verso il centro dell'occhio nella cavità vitreale. Questa procedura creerà un tunnel sclerale. Procedere fino a far entrare l'ago in camera vitrea. Non spingere l'ago oltre al punto in cui il manicotto in silicone entra in contatto con la congiuntiva.



4) Premere lentamente il pulsante di attivazione fino a sentire un "click".
Prima di estrarre l'applicatore dall'occhio, accertarsi che il pulsante di attivazione sia stato premuto a fondo, bloccandosi a livello della superficie dell'applicatore.



5) Rimuovere l'applicatore nella stessa direzione seguita per inserirlo nell'occhio.



6) Smaltire l'applicatore in modo sicuro subito dopo il trattamento.
OZURDEX è un applicatore solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.