



OZURDEX[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA

Implante Biodegradável para Uso Oftálmico

Cada implante contém 0,7 mg de dexametasona

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



Ozurdex®

dexametasona 0,7 mg

APRESENTAÇÕES

Implante biodegradável para uso oftálmico (intravítreo).

Embalagem contendo um aplicador de uso único contendo um implante em forma de bastão de 0,7 mg de dexametasona.

VIA OFTÁLMICA INTRAVÍTREA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada implante contém: 0,7 mg de dexametasona.

Sistema de liberação: matriz de polímero biodegradável [Novadur™; poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo) PLGA].

Aplicador de uso único, estéril, sem conservantes, carregado com um implante para ser injetado por via intravítreia.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) é indicado para:

- Tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC).
- Tratamento de processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como a uveítis de origem não infecciosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) foi avaliada em três estudos multicêntricos, duplo-mascarados, randomizados, de controle simulado e grupos paralelos. Os dois primeiros incluíram 853 pacientes que receberam tratamento com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) ou o controle, para tratamento do edema macular após oclusão de ramo de veia



retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC), e, o terceiro em 225 pacientes que receberam as mesmas preparações para tratamento de uveítis não infecciosas afetando o segmento posterior do olho.

Resultados no tratamento do edema macular após ORVR OU OVRC:

Após uma única injeção foi demonstrado que OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) foi eficaz no tratamento do edema macular com base no tempo para atingir melhora de ≥ 15 letras na acuidade visual corrigida para melhor e na porcentagem de pacientes com melhora da acuidade visual corrigida para melhor de ≥ 15 letras.

Em cada estudo de fase III e na análise conjunta dos resultados, o tempo para atingir melhora de ≥ 15 letras (3 linhas) nas curvas de índice de resposta cumulativa da acuidade visual corrigida para melhor foi significativamente diferente com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) comparado com os controles ($p \leq 0,009$), sendo que os pacientes tratados com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) atingiram melhora de 3 linhas mais precocemente do que os pacientes do grupo controle. Os índices de resposta cumulativa dos pacientes que atingiram melhora de 3 linhas foram consistentemente maiores com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) a partir do dia 30, posteriormente separados no dia 60, e a diferença do tratamento foi mantida até o final do dia 180 após o tratamento inicial.

No dia 90, a porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 15 letras em relação à avaliação basal na acuidade visual corrigida para melhor no olho estudado foi de 21,2% com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) vs. 13,8% para o controle ($p = 0,039$) no Estudo 1; 22,4% com OZURDEX® vs. 12,4% para o controle ($p = 0,009$) no Estudo 2; e 21,8% com OZURDEX® vs. 13,1% para o controle ($p < 0,001$) na análise conjunta dos resultados dos dois estudos. A porcentagem de pacientes com ≥ 15 letras de melhora foi relativamente estável com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) no decorrer do tempo, diminuindo em apenas 0,3% a partir do 90º dia até o 180º dia.

Resultados no tratamento de uveítis intermediárias ou posteriores:

Foi demonstrado que OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) apresentou efeito rápido, acentuado mantido e definitivo, no tratamento de pacientes com uveítis não infecciosas intermediárias ou posteriores. O tratamento com o produto foi clinicamente e estatisticamente superior ao tratamento simulado já na terceira semana e esse efeito continuou até a semana 26 em diversos parâmetros de avaliação final de eficácia. A proporção de pacientes com escore de opacidade vítreo de 0 no olho estudado na semana 8 (variável principal de eficácia), foi 4 vezes maior com a dose de 700 mcg (46,8%) em comparação com o controle (11,8%), $p < 0,001$. De modo geral, as curvas dos índices de resposta cumulativa foram significativamente diferentes para o grupo tratado com a dose de 700 mcg em



comparação com o grupo que recebeu tratamento simulado ($p<0,001$) sendo que os pacientes tratados com dexametasona apresentaram início mais precoce e maior resposta ao tratamento. A proporção de pacientes com melhora de pelo menos uma unidade no escore de opacidade vítreia em relação à avaliação basal no olho estudado na semana 8 (variável secundária de eficácia) foi de aproximadamente 95% com dexametasona 700 mcg, ou seja, duas vezes maior do que no grupo controle (44,7%), $p<0,001$. A proporção de pacientes com melhora de pelo menos duas unidades no escore de opacidade vítreia em relação à avaliação basal no olho estudado na semana 8 (variável secundária de eficácia) foi de aproximadamente 44,2% com dexametasona 700 mcg, ou seja, quatro vezes maior do que no grupo controle (11,8%), $p<0,001$. O escore médio da opacidade vítreia no olho estudado na semana 8 foi de aproximadamente uma unidade a menos com a dexametasona 700 mcg (0,47) comparada com o tratamento simulado (1,44), $p<0,001$. A alteração média no escore de opacidade vítreia em relação à avaliação basal foi mais de uma unidade maior com dexametasona 700 mcg (-1,60) em comparação dom o controle (-0,57), $p<0,001$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

OZURDEX® é um sistema aplicador de implante de dexametasona em uma matriz biodegradável. O implante apresenta aproximadamente 0,45 mm de diâmetro e até 6,5 mm de comprimento. O implante em forma de bastonete é embutido em uma agulha durante o processo de fabricação, montado no aplicador e embalado em um envelope e finalmente esterilizado por radiação gama. Assim, OZURDEX® é um implante inserido em aplicador plástico de uso único, estéril, que facilita a injeção do implante diretamente no humor vítreo.

A dexametasona é um glicocorticosteroide sintético com ação anti-inflamatória. Esta formulação é apropriada para uso oftalmico intravítreo. Quimicamente, a dexametasona corresponde à pregn-1,4-dieno-3,20-diona, 9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metil-, (11 beta, 16 alfa). A dexametasona ocorre como um pó cristalino de coloração creme, de odor discreto, e praticamente insolúvel em água e muito solúvel em álcool.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: a dexametasona é um potente corticosteróide que suprime a inflamação através da inibição de múltiplas citocinas inflamatórias, resultando em redução do edema, da deposição de fibrina, da dilatação capilar e da migração de células inflamatórias. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma citocina que é expressa em concentrações aumentadas no local do edema macular. Ele é um potente indutor da permeabilidade vascular. Foi demonstrado que os corticosteroides impedem a



liberação de prostaglandinas, algumas das quais foram identificadas como sendo mediadoras do edema macular cistoide.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas foram obtidas de um subgrupo de 21 pacientes nos dois estudos clínicos de eficácia de 6 meses, antes da administração e nos dias 7, 30, 60 e 90 após a aplicação de implante intravítreo contendo 0,35mg ou 0,7mg de dexametasona. Noventa e cinco por cento dos valores da concentração plasmática de dexametasona para o grupo tratado com 0,35mg e 86% para o grupo tratado com 0,7mg estavam abaixo do limite de quantificação (0,05ng/ml). O valor mais elevado da concentração plasmática de 0,094ng/ml foi observado em um indivíduo do grupo tratado com 0,7mg. A concentração plasmática da dexametasona não parece ser relacionada com a idade, peso corporal ou sexo dos pacientes. Em um estudo experimental sobre vitrectomia de um mês em coelhos, após uma única injeção intravítreia de OZURDEX® tanto em olhos de coelhos vitrectomizados quanto não vitrectomizados, a farmacocinética ocular da dexametasona entre olhos vitrectomizados e não vitrectomizados foi semelhante.

Em um estudo de seis meses em macacos, após uma única injeção intravítreia de OZURDEX®, a ordem da concentração de dexametasona foi: retina > iris > corpo ciliar > humor vítreo > humor aquoso > plasma. A dexametasona foi liberada no humor vítreo em macacos por até 6 meses.

Em um estudo de metabolismo *in vitro*, após incubação de dexametasona-[¹⁴C] com tecidos humanos de córnea, corpo ciliar-íris, coroide, retina, humor vítreo e esclera durante 18 horas, não foram observados metabólitos. Isto é compatível com os resultados de estudos sobre metabolismo ocular em coelhos e macacos.

A matriz de OZURDEX® sofre lenta degradação em ácido láctico e glicólico através de hidrólise simples e depois se degrada em dióxido de carbono e água.

Toxicologia não clínica

Não foram realizados estudos adequados em animais para determinar o potencial carcinogênico de OZURDEX® ou da dexametasona. Embora não tenham sido realizados estudos adequados para determinar o potencial mutagênico de OZURDEX®, foi demonstrado que a dexametasona não foi mutagênica nos testes *in vitro* com bactérias e células de mamíferos, ou, no teste *in vivo* micronuclear em camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas incluindo a maioria das infecções virais da córnea e conjuntiva, como ceratite epitelial ativa por herpes simples (ceratite dendrítica), vacínia, varicela, infecções por micobactérias e doenças fúngicas.



- Hipersensibilidade à dexametasona ou a outros corticosteroides, ou qualquer dos componentes deste produto.
- Pacientes com glaucoma avançado.
- Pacientes afálicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino.
- Pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior (ACIOL) e ruptura da cápsula posterior do cristalino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OZURDEX® é para ser utilizado somente por injeção intravítreia.

Efeitos da injeção intravítreia

Injeções intravítreas foram associadas com endoftalmite, inflamação ocular, aumento da pressão intraocular e deslocamentos de retina. Técnicas de injeção assépticas apropriadas devem ser sempre utilizadas. Além disso, os pacientes devem ser monitorados após a injeção para possibilitar o tratamento precoce, caso ocorra uma infecção ou aumento da pressão intraocular. Os pacientes devem ser orientados a relatar quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer um dos eventos acima mencionados, sem demora.

Os pacientes nos quais a cápsula posterior da lente está ausente ou possui um rasgo (por exemplo, que ocorre após a cirurgia de catarata) correm o risco de migração do implante na câmara anterior. O acompanhamento regular desses pacientes permite o diagnóstico precoce em caso de migração do dispositivo.

Efeitos potenciais dos corticosteroides

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma e pode intensificar a instalação de infecções oculares secundárias por bactérias, fungos ou vírus. Corticosteroides devem ser utilizados com cautela em pacientes com antecedentes de herpes simples ocular e não devem ser utilizados em infecção ocular ativa por herpes simples.

Gestação e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

A segurança do uso de OZURDEX® em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não foi estabelecida. Não há estudos adequados sobre o uso da dexametasona em mulheres grávidas.

Efeitos teratogênicos: Os corticosteroides geralmente são teratogênicos em animais de laboratório quando administrados por via sistêmica em doses relativamente baixas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos não é conhecido.



Não se sabe se a administração intraocular de corticosteroides pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite humano. Foram detectados baixos níveis de dexametasona após a administração intraocular de OZURDEX® em animais não gestantes.

OZURDEX® deve ser utilizado durante a gestação apenas se o potencial benefício para a mãe justificar os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de segurança e eficácia entre pacientes idosos e adultos.

Pacientes pediátricos

A eficácia e segurança de OZURDEX® não foram estabelecidas na população pediátrica.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes podem apresentar borramento transitório da visão após receber a injeção intravítreia. Nestes casos, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OZURDEX® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, deve ser utilizado imediatamente.

OZURDEX® é um implante de dexametasona biodegradável de **uso único**, que deve ser descartado após o uso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo correto do preparo, manuseio e aplicação:

O procedimento de injeção intravítreia deve ser realizado sob condições controladas assépticas, que incluem o uso de luvas esterilizadas, campo cirúrgico estéril, e espéculo palpebral estéril (ou equivalente). Antes da injeção devem ser administrados anestésico adequado e antibiótico de amplo espectro.



Retirar o envelope do cartucho e examinar quanto à presença de danos. Em um campo estéril, abrir o envelope e colocar delicadamente o aplicador sobre uma bandeja estéril. Cuidadosamente retirar a tampa do aplicador. Segurar o aplicador com uma das mãos e puxar o lacre de segurança em linha reta. **Não torcer nem dobrar o lacre.** Com o bisel da agulha voltado para fora da esclera, avançar a agulha cerca de 1mm dentro da esclera e redirecionar para o centro do olho na cavidade vítreo até que a luva de silicone esteja contra a conjuntiva. Lentamente pressionar o botão de disparo até que seja ouvido um clique. Antes de retirar o aplicador do olho, assegurar-se de que o botão de disparo foi pressionado totalmente e esteja travado nivelado com a superfície do aplicador. A velocidade de injeção da dexametasona é proporcional à velocidade com que o botão é pressionado. Retirar a agulha na mesma direção utilizada para penetrar no humor vítreo.

Após a injeção intravítreo, os pacientes devem ser monitorados e podem ser tratados com antibióticos. A monitoração pode consistir de verificação da perfusão da extremidade proximal do nervo óptico imediatamente após a injeção, tonometria dentro de 30 minutos após a injeção e biomicroscopia entre dois a sete dias após a injeção.

Cada aplicador apenas pode ser utilizado para o tratamento de um olho. Se o olho contralateral requerer tratamento, um novo aplicador deve ser utilizado. Antes de administrar OZURDEX® no outro olho, deve-se substituir todo o material cirúrgico [campo estéril, seringa, luvas, compressas e espéculo palpebral].

Doses e duração do tratamento:

OZURDEX® se destina exclusivamente a uso oftálmico intravítreo.

A posologia recomendada é de 0.7mg de dexametasona (1 implante de OZURDEX®) por olho, tanto para o tratamento de edema macular (ORVR ou OVRC) quanto para processos inflamatórios da parte posterior do olho.

Estudos clínicos controlados demonstraram que a melhora da acuidade visual devido à ação do medicamento inicia dentro dos 2 primeiros meses após a aplicação e dura aproximadamente 30 a 90 dias após seu início segundo a evolução do paciente. Portanto a re-aplicação é recomendada a critério médico segundo a evolução do paciente – recorrência do edema macular ou do processo inflamatório ou aproximadamente a cada 6 meses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Considerando que os estudos clínicos são realizados sob condições amplamente variadas, os índices de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparados diretamente com os índices de estudos clínicos de uma outra droga, e, podem não refletir os índices observados na prática.



Tratamento do edema de mácula:

As informações da Tabela 1 se baseiam nos resultados de estudos clínicos combinados do período mascarado dos 6 meses iniciais de dois estudos multicêntricos, duplo-mascarados, randomizados, com controle simulado, de grupos paralelos, incluindo 844 pacientes que receberam tratamento com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) ou o controle simulado. Mais de 95% dos pacientes (401) completaram o período inicial de tratamento de 180 dias com OZURDEX®.

Tabela 1. Reações adversas relatadas pelos pacientes na parte inicial mascarada de dois estudos clínicos.

Termo MeDRA	OZURDEX® N = 421	CONTROLE N = 423
Reações muito comuns (>1/10)		
Pressão ocular aumentada *	106 (25,2%)	5 (1,2%)
Hemorragia conjuntival *	85 (20,2%)	63 (14,9%)
Reações comuns (>1/100 e <1/10)		
Dor ocular *	31 (7,4%)	16 (3,8%)
Hiperemia conjuntival *	28 (6,7%)	20 (4,7%)
Hipertensão ocular *	17 (4,0%)	3 (0,7%)
Catarata *	15 (3,6%)	6 (1,4%)
Descolamento de vítreo *	12 (2,9%)	8 (1,9%)
Aumento do lacrimejamento **	7 (1,7%)	4 (0,9%)
Catarata subcapsular **	7 (1,7%)	3 (0,7%)
Distúrbios visuais **	7 (1,7%)	3 (0,7%)
Reações incomuns (>1/1000 e <1/100)		
Oclusão de veia retiniana **	4 (1,0%)	1 (0,2%)
Opacificação do vítreo **	4 (1,0%)	0 (0,0%)
Reações não oculares		
Cefaleia *	14 (3,3%)	7 (1,7%)

* Reações adversas relatadas por mais de 2% dos pacientes

** Reações adversas relatadas por ≥ 1% e < 2% dos pacientes

Outros eventos adversos relatados e considerados devidos ao procedimento incluíram hemorragia vítreia e edema conjuntival.

Não foram sugeridos para OZURDEX® efeitos sistêmicos ou ausência de resposta à dose. O perfil de eventos adversos para os pacientes portadores de oclusão de ramos de veia retiniana foi semelhante ao dos



pacientes com oclusão de veia retiniana central e à população como um todo. A incidência global de eventos adversos foi superior para o subgrupo de pacientes com oclusão de veia retiniana central.

A pressão intraocular aumentada com OZURDEX® atingiu o pico no 60º dia e retornou aos valores basais por volta do 180º dia. As elevações da PIO não requereram tratamento ou foram tratadas com medicamentos redutores da pressão intraocular tópicos. Durante o período inicial do tratamento, 0,7% (3/421) dos pacientes que receberam OZURDEX® requereram laser ou procedimentos cirúrgicos para o tratamento da PIO elevada no olho estudado em comparação com 0,2% (1/423) dos pacientes do grupo controle.

Tratamento da uveítes:

As informações da Tabela 2 se baseiam nos resultados de um estudo multicêntrico, mascarado e randomizado, fase 3 de 26 semanas, para o tratamento de uveítes não infeciosa afetando o segmento posterior do olho. Um total de 151 pacientes receberam tratamento com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) ou o controle simulado.

Tabela 2. Reações adversas relatadas no estudo clínico fase 3

Termo MeDRA	OZURDEX® N = 76	CONTROLE N = 75
Reações muito comuns (>1/10)		
Aumento da pressão intraocular	19 (25.0%)	5 (6.7%)
Catarata	9 (11.8%)	4 (5.3%)
Reações comuns (>1/100 e <1/10)		
Miodesopsia (moscas volantes)	6 (7.9%)	5 (6.7%)
Opacificação do vítreo	3 (3.9%)	1 (1.3%)
Blefarite	3 (3.9%)	0 (0.0%)
Hiperemia da esclera	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Deficiência visual	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Sensação anormal nos olhos	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Prurido palpebral	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Reações não oculares		
Cefaleia	2 (2.6%)	0 (0.0%)

A proporção de pacientes tratados com OZURDEX® que tiveram pressão intraocular aumentada (≥ 25 mmHg) teve pico na semana 3 e retornou ao valor basal na semana 26.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos



adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

A administração de superdose de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) não foi relatada nos estudos clínicos e não é esperada devido ao método de administração do produto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0176

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport - Irlanda

Registrado por: ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Importado e Distribuído por: ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Guarulhos, São Paulo

® Marcas Registradas de Allergan, Inc.

SAC: 0800-17-4077 Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

CCDS 4.0 Jan2013_V. RA01_13

© 2013 Allergan, Inc

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/07/2010.