

abbvie

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA

OZURDEX[®]
(dexametasona)

IMPLANTE OFTALMOLÓGICO

APLICADOR DE PLÁSTICO ESTÉRIL DE USO ÚNICO
CONTENDO 1 IMPLANTE BIODEGRADÁVEL DE 0,7 MG DE
DEXAMETASONA

+55 11 3598.6651

abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600

abbvie.com

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OZURDEX® **dexametasona**

APRESENTAÇÕES

OZURDEX® (dexametasona) implante biodegradável de 0,7 mg de dexametasona para uso oftálmico (via intravítrea). A embalagem contém um aplicador de plástico estéril de uso único contendo um implante biodegradável de 0,7 mg de dexametasona.

VIA INTRAVÍTREA **USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada implante contém:

dexametasona	0,7 mg
Excipientes* qsp	1 bastão

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

Aplicador de plástico: é de uso único, estéril, sem conservantes, carregado com um implante para ser injetado por via intravítrea.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OZURDEX® (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 uveíte de origem não infecciosa.
- Tratamento de edema macular diabético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de OZURDEX® (dexametasona) foi avaliada em estudos multicêntricos, duplo-mascarados, randomizados, de controle simulado e grupos paralelos. Para tratamento do edema macular após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC), foram avaliados 853 pacientes que receberam tratamento com OZURDEX® (dexametasona) ou o controle; 225 pacientes receberam as mesmas preparações para tratamento de uveíte não infecciosa afetando o segmento posterior do olho e 1.048 pacientes receberam até sete tratamentos durante um período de estudo de três anos para tratamento do edema macular diabético.

Resultados no tratamento do edema macular após ORVR OU OVRC:

Após uma única injeção foi demonstrado que OZURDEX® (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.^{1,2}

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® (dexametasona) comparado com os controles

($p \leq 0,009$), sendo que os pacientes tratados com OZURDEX[®] (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[®] (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.^{1,2}

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[®] (dexametasona) vs. 13,8% para o controle ($p=0,039$) no Estudo 1¹; 22,4% com OZURDEX[®] (dexametasona) vs. 12,4% para o controle ($p=0,009$) no Estudo 2²; e 21,8% com OZURDEX[®] (dexametasona) 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[®] (dexametasona) no decorrer do tempo, diminuindo em apenas 0,3% a partir do dia 90 até o dia 180.^{1,2}

Resultados no tratamento de uveítes intermediárias ou posteriores:

Foi demonstrado que OZURDEX[®] (dexametasona) apresentou efeito rápido, acentuado mantido e definitivo, no tratamento de pacientes com uveítes 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 vítrea 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 reposta 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 vítrea 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 vítrea 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 vítrea 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 vítrea em relação à avaliação basal foi mais de uma unidade maior com dexametasona 700 mcg (-1,60) em comparação com o controle (-0,57), $p < 0,001$.³

Resultados no tratamento de edema macular diabético:

A eficácia de OZURDEX[®] (dexametasona) para o tratamento de edema macular diabético foi avaliada em dois estudos multicêntricos, cegos, randomizados e de placebo-controlado em pacientes que receberam até sete tratamentos durante um período de estudo de três anos.^{4,5}

Os pacientes foram elegíveis para retratamento com base em uma espessura do subcampo central da retina > 175 microns, medida por tomografia de coerência óptica (OCT) ou na interpretação de um médico para qualquer evidência de edema retiniano residual consistindo em cistos intrarretiniais ou quaisquer regiões de aumento na espessura da retina dentro ou fora do subcampo central.^{4,5}

Na análise dos estudos individualmente, a proporção de pacientes com 15 ou mais pontos de melhoria na MAVC desde a linha basal foi significativamente mais alta com OZURDEX[®] (dexametasona) (22,1 % e 22,3 %) em comparação ao placebo (13,3 % e 10,8 %) na visita final do ano 3 ($p = 0,038$ e $0,003$), respectivamente. Na análise conjunta dos resultados dos dois estudos, a proporção de pacientes com 15

ou mais pontos de melhoria desde a linha basal foi significativamente mais alta com OZURDEX® (dexametasona) (22,2 %) em comparação ao placebo (12,0%) na visita final do terceiro ano (p < 0,001).^{4,5}

Na análise conjunta dos resultados dos estudos fase 3, no decorrer de um período de estudo de três anos, foi administrado um total de 1.080 retratamentos com OZURDEX® (dexametasona). Aproximadamente 80 % dos retratamentos foram administrados entre cinco e sete meses após o tratamento anterior: 37,8 % ocorreram entre cinco e seis meses, 42,0 % ocorreram entre seis e sete meses e 19,9 % ocorreram após sete meses.^{4,5}

¹ Allergan, Inc. CSR 206207-009 (6-month report – dated 17Nov08; 12-month report – dated 23Nov09): A Six-Month, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial (with Six-Month Open-Label Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion or Branch Retinal Vein Occlusion.

² Allergan, Inc. CSR 206207-008 (6-month report – dated 20Nov08; 12-month report – dated 23Nov09): A Six-Month, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial (with Six-Month Open-Label Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion or Branch Retinal Vein Occlusion.

³ Allergan, Inc. CSR 206207-014 (dated 22Sep09): An 8-Week, Multicenter, Masked, Randomized Trial (with an 18-Week Masked Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System Compared with Sham DEX PS DDS Applicator System in the Treatment of Non-Infectious Ocular Inflammation of the Posterior Segment in Patients with Intermediate or Posterior Uveitis.

⁴ Allergan, Inc. CSR 206207-010 (dated 20May13): A 3-Year, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Diabetic Macular Edema.

⁵ Allergan, Inc. CSR 206207-011 (dated 20May13): A 3-Year, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Diabetic Macular Edema.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

OZURDEX® (dexametasona) 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® (dexametasona) 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 oftálmico intravítreo. Quimicamente, a dexametasona corresponde à pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 9-fluoro-11,17,21-triidroxi-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 corticosteroide 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 0,35 mg ou 0,7 mg de dexametasona. Noventa e cinco por cento dos valores da concentração plasmática de dexametasona para o grupo tratado com 0,35 mg e 86% para o grupo tratado com 0,7 mg estavam abaixo do limite de quantificação (0,05 ng/ml). O valor mais elevado da concentração plasmática de 0,094 ng/ml foi observado em um indivíduo do grupo tratado com 0,7 mg. 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 intravítrea de OZURDEX® (dexametasona) 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 intravítrea de OZURDEX® (dexametasona), a ordem da concentração de dexametasona foi: retina > íris > 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, coróide, 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® (dexametasona) 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® (dexametasona), 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 afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino.
- Pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior (ACIOL), lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OZURDEX® (dexametasona) é para ser utilizado somente por injeção intravítrea.

Efeitos da injeção intravítrea

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

Injeções intravítreas foram associadas com endoftalmite, inflamação ocular, aumento da pressão intraocular e descolamento 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.

Risco de migração do implante

Pacientes com rotura de cápsula posterior do cristalino (por exemplo, devido cirurgia de catarata) ou que tenham uma abertura na íris para a cavidade do vítreo (por exemplo, devido a iridectomia) têm risco de migração do implante para a câmara anterior. A migração do implante para a câmara anterior pode levar à ocorrência de edema de córnea. O edema de córnea persistente e severo pode levar à necessidade de transplante de córnea. O acompanhamento regular desses pacientes permite o diagnóstico precoce no caso de migração do dispositivo.

Efeitos potenciais dos corticosteroides

O uso prolongado de corticosteroides foi associado com ocorrência de 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® (dexametasona) 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® (dexametasona) em animais não gestantes.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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[®] (dexametasona) 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 intravítrea. 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

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C).

OZURDEX[®] (dexametasona) implante intravítreo tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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[®] (dexametasona) é um implante de dexametasona biodegradável em forma de haste branco a esbranquiçado livre de partículas visíveis de **uso único**, que deve ser descartado após o uso. O sistema de entrega do medicamento dexametasona no segmento posterior (DEX PS DDS) está presente e contido em um aplicador que é selado em uma bolsa de alumínio com dessecante.

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 intravítrea deve ser realizado sob condições controladas assépticas, que incluem a desinfecção das mãos, uso de luvas esterilizadas, campo cirúrgico estéril, e espéculo palpebral estéril (ou equivalente). O histórico médico do paciente para reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliado antes de realizar o procedimento intravítreo. A pele periocular, pálpebra e superfície ocular devem ser desinfetadas (por exemplo, com gotas de solução de iodopovidona a 5% na conjuntiva). Antes da injeção devem ser administrados anestésico local adequado e antibiótico tópico de amplo espectro. A técnica asséptica deve ser mantida o tempo todo antes e durante o procedimento de injeção.

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 1 mm dentro da esclera e redirecionar para o centro do olho na cavidade vítrea 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 intravítrea, 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® (dexametasona) no outro olho, deve-se substituir todo o material cirúrgico [campo estéril, seringa, luvas, compressas e espéculo palpebral].

Doses e duração do tratamento:

OZURDEX® (dexametasona) se destina exclusivamente a uso oftálmico intravítreo.

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

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.

9.1 Tratamento do edema da mácula após ORVR ou OVRC

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® (dexametasona) ou o controle simulado.

Mais de 95% (401) completaram o período inicial de tratamento de 180 dias.

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 $\geq 1\%$ e $< 2\%$ dos pacientes

Outros eventos adversos relatados pouco frequentemente e considerados devidos ao procedimento incluíram hemorragia vítrea e edema conjuntival.

Não foram sugeridos para OZURDEX® (dexametasona) 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® (dexametasona) 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.

A segurança clínica de OZURDEX® (dexametasona) foi avaliada em um estudo observacional multicêntrico de 24 meses no mundo real para o tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana e uveíte não infecciosa da parte posterior dos olhos. As reações adversas mais frequentes observadas neste estudo foram consistentes com as reações adversas mais frequentes dos ensaios clínicos. As estratificações por frequência de injeção revelaram aumentos na incidência de reações adversas entre os pacientes que receberam mais de 2 injeções em comparação com os pacientes que receberam menos de 2 injeções. As reações adversas mais frequentes nos pacientes que receberam mais de 2 injeções incluíram catarata [(24,7%, 44/178) para a formação de cataratas e (32,0%, 57/178) para a progressão da catarata] com base nos olhos com estado de lente fática no início, hemorragia vítrea (6,0%, 17/283) e aumento da PIO (24,0%, 68/283).

9.2 Tratamento da uveíte

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 infecciosa afetando o segmento posterior do olho. Um total de 151 pacientes receberam tratamento com OZURDEX® (dexametasona) ou o controle simulado.

Tabela 2. Reações adversas relatadas no estudo clínico fase 3

Termo MedDRA	OZURDEX® (dexametasona) N = 76	CONTROLE N = 75
Reações muito comuns (>1/10)		
Aumento da pressão intraocular	19 (25,0%)	5 (6,7%)

AbbVie Farmacêutica LTDA

Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C

Santo Amaro

São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651

abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA

Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar

Brooklin

São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600

abbvie.com

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® (dexametasona) que tiveram pressão intraocular aumentada (≥ 25 mmHg) teve pico na semana 3 e retornou ao valor basal na semana 26.

9.3 Tratamento do edema macular diabético

As informações da Tabela 3 se baseiam nos resultados combinados de testes clínicos de dois estudos randomizados, placebo-controlado e duração de três anos realizados em pacientes com edema macular diabético.

Tabela 3. Reações adversas relatadas nos pacientes nos estudos

Termo MeDRA	OZURDEX® (dexametasona) N = 347	CONTROLE N = 350
Reações muito comuns (>1/10)		
Catarata	131 (37,8 %)	34 (9,7 %)
Catarata subcapsular	41 (11,8 %)	12 (3,4 %)
Aumento na pressão intraocular	107 (30,8 %)	12 (3,4 %)
Hemorragia na conjuntiva*	73 (21 %)	45 (12,9 %)
Reações comuns (>1/100 e <1/10)		
Catarata nuclear	18 (5,2 %)	8 (2,3 %)
Opacidade lenticular	16 (4,6 %)	4 (1,1 %)
Hipertensão ocular	21 (6,1 %)	5 (1,4 %)
Hemorragia no vítreo*	24 (6,9 %)	25 (7,1 %)
Dor ocular*	18 (5,2 %)	13 (3,7 %)
Descolamento do vítreo*	17 (4,9 %)	8 (2,3 %)
Flutuadores oculares (vítreo)*	17 (4,9 %)	7 (2 %)
Edema na conjuntiva*	15 (4,3 %)	4 (1,1 %)
Opacidade do vítreo*	11 (3,2 %)	3 (0,9 %)
Inflamação da câmara anterior*	6 (1,7%)	0 (0 %)
Redução da acuidade visual	29 (8,4 %)	14 (4 %)

* indica reações adversas consideradas como relacionadas ao procedimento de injeção intravítrea.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): endoftalmite (0,6%), glaucoma (0,9%) e retinite necrotizante (0,3%).

Em linha basal, a porcentagem de pacientes que tiveram um olho fático no estudo foi de 75,5 % (262/347) no grupo de OZURDEX® (dexametasona) e 71,8 % (250/348) no grupo de Placebo. Entre esses, 87 % no grupo de OZURDEX® (dexametasona) e 83,9 % no grupo de Placebo apresentaram uma opacificação pré-existente da lente. A incidência de catarata (ou seja, catarata cortical, catarata diabética, catarata nuclear, catarata subcapsular, opacidade lenticular, catarata) em pacientes que

apresentaram um olho fático no estudo foi mais alta no grupo de OZURDEX® (dexametasona) (67,9 %) em comparação ao grupo de Placebo (20,4 %). 59,2 % dos pacientes que apresentaram um olho fático no estudo tratado com OZURDEX® (dexametasona) precisaram de uma cirurgia de catarata em comparação aos 7,2 % dos pacientes tratados com placebo, com a maioria das cirurgias de catarata relatadas nos 2º e 3º anos.

O tempo médio de relato da catarata como um evento adverso foi de aproximadamente 16 meses no grupo de OZURDEX® (dexametasona) e de quase 10 meses no grupo de Placebo. Nos pacientes tratados com OZURDEX® (dexametasona) e com um olho fático em linha basal, a acuidade visual, atingida antes da catarata, foi restabelecida na remoção da catarata.

No grupo de OZURDEX® (dexametasona), a incidência de eventos adversos relacionados à elevação na pressão intraocular não aumentou de ano para ano.

A PIO média no olho estudado em linha basal foi a mesma para os dois grupos de tratamentos (15,3 mmHg). O aumento médio desde a linha basal não excedeu 3,2 mmHg em todas as visitas no grupo de OZURDEX® (dexametasona), com um pico médio da PIO observado na visita após um mês e meio de aplicação da injeção e retornando para próximo dos níveis da linha basal seis meses após cada injeção.

Elevações da PIO foram mais prevalentes no grupo OZURDEX® (dexametasona) do que no grupo placebo. No geral, 3,5% dos pacientes necessitavam de medicação(s) para redução da PIO na linha de base. No total, a proporção coletiva de pacientes que foram prescritos com medicação(s) tópica para redução da PIO em qualquer momento durante o primeiro ano foi de 32,9%, diminuindo para 29,5% e 28,7% nos períodos de acompanhamento dos anos 2 e 3, respectivamente. Da população do estudo na visita final, 21,5% haviam sido prescritos com medicação(s) para redução da PIO.

Um paciente do grupo OZURDEX® (dexametasona) necessitou de cirurgia incisional (trabeculectomia) para tratar a elevação de PIO induzida pelo esteroide. Três pacientes do grupo OZURDEX® (dexametasona) e um do grupo placebo realizaram procedimentos concomitantes no olho estudado para o tratamento da elevação da PIO. Um paciente foi submetido à trabeculectomia devido à obstrução da saída de humor aquoso por fibrina na câmara anterior, levando ao aumento da PIO; dois pacientes fizeram iridectomia (1 dexametasona e 1 placebo) e um paciente fez iridotomia. Nenhum paciente necessitou de remoção do implante por vitrectomia para controlar a PIO.

Em resumo, no grupo OZURDEX® (dexametasona), a incidência de eventos adversos de elevação da pressão intraocular não aumentou ao longo do tempo, a magnitude da elevação da PIO após tratamento com OZURDEX® (dexametasona) não se intensificou após injeções repetidas, e a proporção de pacientes utilizando medicamentos para redução de PIO no olho do estudo permaneceu similar de ano a ano. Esses dados sugerem que não há efeito cumulativo do OZURDEX® (dexametasona) sobre a PIO.

Experiência pós comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na prática clínica pós-comercialização de OZURDEX® (dexametasona). Como a notificação pós-comercialização dessas reações é voluntária e de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a frequência dessas reações. As reações são uma combinação da frequência de notificação e/ou possível relação causal com dexametasona:

Distúrbios oculares: endoftalmite, hipotonia do olho (associada a um vazamento do vítreo devido à injeção), descolamento de retina e coriorretinopatia serosa central.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: complicação devido à inserção do dispositivo resultando em danos no tecido ocular (mau posicionamento do implante) e deslocamento do dispositivo com ou sem edema na córnea/descompensação corneana.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.



10. SUPERDOSE

A administração de superdose de OZURDEX® (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.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0020

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por:

Allergan Pharmaceuticals Ireland Unlimited Company – Westport, Irlanda

Registrado e Importado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo - SP

CNPJ: 15.800.545/0001-50



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

BU04



AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

**ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/12/2025	-	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	- Adequação as novas regulamentações de rotulagem RDC nº 768/2022, RDC nº 770/2022, IN nº200/2022 e IN 374/2025, - Inclusões de informações de segurança: VP: item 8 VPS item 9	VP VPS	0,7 mg
29/01/2024	0106660/24-1	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/23	1021468/23-1	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de	30/10/2023	Dizeres Legais	VP VPS	0,7 mg
18/05/2023	0506455/23-8	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	- Alterações editoriais: VPS itens 5, 7, 9 VP itens 4, 8 - Atualização de informação de segurança VPS item 9 VP item 8	VP VPS	0,7 mg



25/05/2021	2019193/21-6	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres legais	VP VPS	0,7 mg
13/04/2021	1411664/21-2	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de	VP VPS	0,7 mg
11/07/2018	0554125/18-5	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Reações Adversas	VP VPS	0,7 mg
25/05/2015	0457943/15-7	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2013	0994847/13-3	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	25/05/15	Indicação Resultados de Eficácia Advertências e Precauções	VP VPS	0,7 mg
22/05/2014	0401851/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	VP VPS	0,7 mg

AbbVie Farmacêutica LTDA
 Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
 Santo Amaro
 São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
 abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
 Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
 Brooklin
 São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
 abbvie.com