

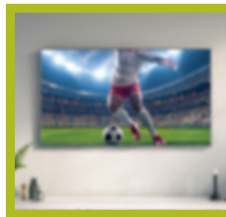
EDEMA MACULAR DIABÉTICO

- El EMD es una complicación de la diabetes que puede aparecer en el ojo
- Cuando tiene EMD, los vasos sanguíneos presentan filtraciones que causan inflamación, lo cual puede provocar pérdida de la visión o incluso ceguera

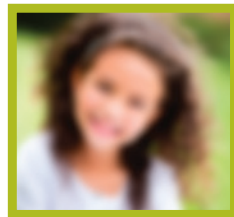
RANGO DE DISCAPACIDAD VISUAL DEBIDO AL EMD



Leve
visión borrosa



Moderado
visión borrosa



Grave
visión borrosa

SU TRATAMIENTO PARA EL EMD

- Existen varias opciones de tratamiento para el EMD, entre ellas, tratamiento con láser o inyecciones en el ojo. Su médico determinará qué opción es la más adecuada para usted
- El tratamiento suele comenzar con una inyección ocular mensual para reducir la inflamación de la retina
- El médico puede determinar que usted necesita algo diferente, como OZURDEX[®], para tratar el EMD



ESCANEE ESTE CÓDIGO CON LA CÁMARA DE SU TELÉFONO INTELIGENTE PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN.

Usos aprobados

OZURDEX[®] (implante intravítreo de dexametasona) es un medicamento recetado en la forma de un implante que se inyecta en el ojo (vítreo) y se utiliza:

- Para tratar a adultos con edema macular diabético
- Para tratar a adultos con inflamación de la mácula (edema macular) después de una oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVRC)
- Para tratar a adultos con inflamación no infecciosa de la úvea (uveítis) que afecta al segmento posterior del ojo

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

Cuándo no se debe usar OZURDEX[®]

No use OZURDEX[®] si tiene una infección de cualquier tipo en el ojo o alrededor de él, entre las que se incluyen la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluidas las infecciones virales en caso de herpes activo, vaccinia, varicela, infecciones micobacterianas y micosis.

No use OZURDEX[®] si tiene glaucoma que ha avanzado hasta una relación copa-disco superior a 0.8.

No use OZURDEX[®] si se ha roto la parte posterior de la cápsula del cristalino.

No use OZURDEX[®] si es alérgico a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones

Las inyecciones en el vítreo del ojo, incluidas las de OZURDEX[®], se asocian con infección ocular grave (endoftalmitis), inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular y desprendimiento de retina. Su oftalmólogo deberá realizar un seguimiento periódico después de la inyección.

Consulte más Información importante de seguridad en el reverso.

EL IMPLANTE OZURDEX[®]



- Un pequeño implante colocado en la parte posterior del ojo que libera el medicamento y **se disuelve con el tiempo**



- **Reduce la inflamación y la hinchazón** en la retina causada por el exceso de líquido



- Se ha demostrado que una dosis de OZURDEX[®] proporciona una **mejora de la visión que dura de 3 a 6 meses**

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE OZURDEX[®]*



- Con OZURDEX[®] puede producirse un aumento temporal de la presión intraocular, que suele desaparecer con el tiempo

– En algunos pacientes, pueden ser necesarios colirios diarios o, en casos muy raros, puede requerirse una intervención quirúrgica para reducir la presión intraocular alta



- El uso repetido de OZURDEX[®] puede provocar cataratas o turbiedad ocular, que pueden tratarse con un procedimiento quirúrgico ambulatorio

***Estos no son todos los riesgos asociados con el tratamiento. Para obtener más información sobre seguridad, hable con su médico y consulte la Información de prescripción completa.**

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD (continuación) Advertencias y precauciones (continuación)

El uso de corticosteroides, incluido OZURDEX[®], (implante intravítreo de dexametasona) puede producir cataratas subcapsulares posteriores, incremento de la presión intraocular, glaucoma y podría aumentar el establecimiento de infecciones oculares secundarias de origen bacteriano, fúngico o vírico. Informe a su médico si tiene antecedentes de herpes ocular simplex dado que no se recomienda el uso de corticosteroides en estos pacientes.

Efectos secundarios habituales en el edema macular diabético

Entre los efectos secundarios más frecuentes informados en pacientes con edema macular diabético se incluyen: cataratas, incremento de la presión intraocular, hemorragia subconjuntival, reducción de la agudeza visual, inflamación de la conjuntiva, moscas volantes en el campo visual, edema conjuntival, ojo seco, desprendimiento vítreo, opacidades vítreas, aneurisma en la retina, sensación de presencia de un cuerpo extraño, erosión corneal, inflamación de la córnea, inflamación de la cámara anterior, desgarro de la retina, párpado caído, hipertensión arterial y bronquitis.

Efectos secundarios habituales en la oclusión venosa retiniana y uveítis

Los efectos secundarios más frecuentes informados en pacientes con oclusión venosa retiniana y uveítis incluyen:

IMPLANTE* GRANO DE ARROZ



COMPARACIÓN DEL TAMAÑO DEL IMPLANTE OZURDEX[®]

- En dos ensayos clínicos de 3 años, 328 personas recibieron OZURDEX[®] y 328 personas recibieron tratamiento simulado (de control)
- Al final de los estudios, el 20 % de las personas tratadas con OZURDEX[®] recuperaron ≥ 15 letras en la tabla optométrica en comparación con el 11 % de las personas tratadas con el control
- Los resultados individuales que usted obtenga variarán; hable con su médico

aumento de la presión intraocular, hemorragia subconjuntival, dolor ocular, enrojecimiento ocular, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento vítreo y dolor de cabeza.

Información de asesoramiento para el paciente

Tras inyecciones repetidas de OZURDEX[®], puede producirse una catarata. Si fuera así, su visión disminuirá y tendrá que ser operado para quitar la catarata y recuperar la visión. Es posible que se produzca un incremento de la presión intraocular con OZURDEX[®] que tendrá que ser tratada con colirio y, raramente, con una intervención quirúrgica.

En los días posteriores a una inyección con OZURDEX[®], corre el riesgo de padecer posibles complicaciones, en particular, entre otras, el desarrollo de infección ocular grave o incremento de la presión intraocular. Si se produce enrojecimiento en el ojo, se vuelve sensible a la luz, le duele o se produce un cambio en la visión, deberá acudir inmediatamente a su oftalmólogo para que le atienda. Podría tener la visión borrosa temporalmente después de recibir una inyección y no deberá conducir ni utilizar maquinaria hasta que la visión se haya restablecido.

Consulte la Información de prescripción completa que se incluye.

OZURDEX®

(implante intravítreo de dexametasona) 0.7 mg

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar OZURDEX® de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de OZURDEX®.

OZURDEX® (implante intravítreo de dexametasona), para inyección intravítrea

Aprobación estadounidense inicial: 1958

INDICACIONES Y USO

OZURDEX® es un corticosteroide indicado para:

- El tratamiento de edema macular después de una oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central de la retina (OVCR) (1.1)
- El tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo (1.2)
- El tratamiento del edema macular diabético (1.3)

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Para inyección intravítrea oftálmica. (2.1)
- El procedimiento de inyección intravítrea deberá realizarse bajo condiciones asépticas controladas. (2.2)
- Tras la inyección intravítrea, deberá hacerse un seguimiento a los pacientes en caso de elevación de la presión intraocular y endoftalmitis. (2.2)

PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS

Y CONCENTRACIONES

Implante intravítreo que contiene 0.7 mg de dexametasona en el sistema de liberación de medicamentos de polímero sólido NOVADUR® (3)

CONTRAINDICACIONES

- Infecciones oculares o perioculares (4.1)
- Glaucoma (4.2)
- Parte posterior de la cápsula del cristalino rasgada o rota (4.3)
- Hipersensibilidad (4.4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han asociado las inyecciones intravítreas con endoftalmitis, inflamación ocular, aumento de la presión ocular y desprendimiento de retina. Deberá hacerse un seguimiento a los pacientes después de la inyección. (5.1)
- El uso de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior, incremento de la presión intraocular, glaucoma y podría aumentar el establecimiento de infecciones oculares secundarias, bacterianas, fúngicas o víricas. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

En estudios controlados, las reacciones adversas más frecuentes informadas por el 20–70% de los pacientes fueron cataratas, aumento de la presión intraocular y hemorragia conjuntival. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Allergan al 1-800-678-1605 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado el: 10/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Oclusión venosa retiniana
- 1.2 Uveítis del segmento posterior
- 1.3 Edema macular diabético

2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general sobre la dosis
- 2.2 Administración

3 PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Infecciones oculares o perioculares
- 4.2 Glaucoma
- 4.3 Parte posterior de la cápsula del cristalino rasgada o rota
- 4.4 Hipersensibilidad

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Efectos relacionados con la inyección del intravítreo
- 5.2 Efectos relacionados con el uso de esteroides

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se incluyen.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Oclusión venosa retiniana

OZURDEX[®] (implante intravítreo de dexametasona) está indicado para el tratamiento de edema macular después de una oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central de la retina (OVCR).

1.2 Uveítis del segmento posterior

OZURDEX[®] está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo.

1.3 Edema macular diabético

OZURDEX[®] está indicado para el tratamiento del edema macular diabético.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general sobre la dosis

Para inyección intravítrea oftálmica.

2.2 Administración

La inyección intravítrea debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas lo que incluye el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un espéculo estéril para el párpado (o equivalente). Se recomienda administrar antes de la inyección una anestesia adecuada y un colirio antimicrobiano de amplio espectro en la piel periocular, el párpado y la superficie ocular.

Extraiga la bolsa laminada de la caja y examínela para determinar si presenta daños. A continuación, abra la bolsa laminada sobre un campo estéril y deje caer con cuidado el aplicador sobre una bandeja estéril. Retire con cuidado el tapón del aplicador. Sostenga el aplicador con una mano y extraiga la lengüeta de seguridad del aplicador. **No gire ni flexione la lengüeta.** Debe mantener el eje largo del aplicador paralelo al limbo y debe alcanzarse la esclerótica en ángulo oblicuo con el bisel de la aguja hacia arriba (alejado de la esclerótica) para crear una vía esclerótica biselada. La punta de la aguja se avanza dentro de la esclerótica aproximadamente 1 mm (en paralelo al limbo), a continuación se redirige hacia el centro del ojo y se avanza hasta que se completa la penetración de la esclerótica y se entra en la cavidad vítrea. La aguja no deberá avanzar más allá del punto donde el manguito toca la conjuntiva.

Presione despacio el botón hasta percibir un chasquido sonoro. Antes de retirar el aplicador del ojo, asegúrese de que el botón se encuentre totalmente presionado y que se encuentre bloqueado a ras con la superficie del aplicador. Retire la aguja en la misma dirección que para su introducción en el vítreo.

Tras la inyección intravítrea, deberá hacerse un seguimiento a los pacientes en caso de elevación de la presión intraocular y endoftalmítis. El seguimiento podría consistir en el control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, tonometría en los 30 minutos siguientes a la inyección y biomicroscopía entre dos y siete días después de la inyección. Deberá indicarse a los pacientes que informen inmediatamente cualquier síntoma que pueda indicar endoftalmítis.

Cada aplicador solo puede usarse para el tratamiento de un solo ojo. Si hubiera que tratar el ojo contralateral, deberá utilizarse un aplicador nuevo, y deberán cambiarse el campo, la jeringa, los guantes, los paños y el espéculo estériles para el párpado antes de administrar **OZURDEX**[®] al otro ojo.

3 PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Implante intravítreo que contiene 0.7 mg de dexametasona en el sistema de liberación de medicamentos de polímero sólido **NOVADUR**[®].

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Infecciones oculares o perioculares

El uso de **OZURDEX**[®] (implante intravítreo de dexametasona) está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares activas o sospecha de su existencia, incluidas la mayoría de las enfermedades víricas de la córnea y la conjuntiva, incluidas la queratitis epitelial activa por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones microbacterianas y enfermedades fúngicas.

4.2 Glaucoma

El uso de **OZURDEX**[®] está contraindicado en pacientes con glaucoma, que presentan una relación copa-disco superior a 0.8.

4.3 Parte posterior de la cápsula del cristalino rasgada o rota

El uso de **OZURDEX**[®] está contraindicado en pacientes con la parte posterior de la cápsula del cristalino desgarrada o rota debido al riesgo de migración hacia la cámara anterior. La capsulotomía posterior con láser en pacientes pseudofáquicos no está contraindicada para el uso de **OZURDEX**[®].

4.4 Hipersensibilidad

El uso de **OZURDEX**[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto [consulte *Reacciones adversas (6)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Efectos relacionados con la inyección del intravítreo

Se han asociado las inyecciones intravítreas, incluidas las de **OZURDEX**[®], con endoftalmítis, inflamación ocular, aumento de la presión intraocular y desprendimiento de retina.

Deberá someterse a los pacientes a revisiones periódicas después de la inyección [consulte *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

5.2 Efectos relacionados con el uso de esteroides

El uso de corticosteroides, **OZURDEX**[®] incluido, puede producir catarata subcapsular posterior, aumento de la presión intraocular (PIO) y glaucoma. El uso de corticosteroides puede inducir el establecimiento de infecciones oculares secundarias debido a bacterias, hongos o virus [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

No se recomienda el uso de corticosteroides en pacientes con antecedentes de herpes ocular simple debido a la posible reactivación de infección viral.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas asociadas con esteroides oftálmicos, incluido **OZURDEX**[®], incluyen presión intraocular elevada, que puede asociarse con daño del nervio óptico, agudeza visual y defectos de campo, formación de catarata subcapsular posterior, infección ocular secundaria por patógenos, entre los que se incluye el herpes simple, y perforación del globo ocular donde se produce un adelgazamiento de la córnea o la esclerótica.

Oclusión venosa retiniana y uveítis del segmento posterior

La siguiente información se basa en los resultados combinados del ensayo clínico de 3 estudios iniciales aleatorizados controlados con tratamiento simulado de 6 meses de duración (2 para oclusión venosa retiniana y 1 para uveítis del segmento posterior):

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas por más del 2% de los pacientes

Término de MedDRA	OZURDEX [®] N=497 (%)	Tratamiento simulado N=498 (%)
Aumento de presión intraocular	125 (25%)	10 (2%)
Hemorragia conjuntival	108 (22%)	79 (16%)
Dolor ocular	40 (8%)	26 (5%)
Hiperemia conjuntival	33 (7%)	27 (5%)
Hipertensión ocular	23 (5%)	3 (1%)
Cataratas	24 (5%)	10 (2%)
Desprendimiento vítreo	12 (2%)	8 (2%)
Dolor de cabeza	19 (4%)	12 (2%)

El incremento de la PIO con **OZURDEX**[®] alcanzó su máximo aproximadamente en la semana 8. Durante el periodo de tratamiento inicial, el 1% (3/421) de los pacientes que recibieron **OZURDEX**[®] tuvieron que someterse a intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de la PIO elevada.

Tras una segunda inyección de **OZURDEX**[®] en casos en los que una segunda inyección estaba indicada, la incidencia general de las cataratas fue superior después de 1 año.

En un estudio de observación de 2 años, entre los pacientes que recibieron > 2 inyecciones, la reacción adversa más frecuente fue cataratas 54% (n= 96 de 178 ojos fáquicos en el momento inicial). Otras reacciones adversas frecuentes en los 283 ojos tratados, independientemente del estado del cristalino en el momento inicial, fueron aumento de la PIO, 24% (n=68), y hemorragia del vítreo, 6.0% (n=17).

Edema macular diabético

La siguiente información se basa en los resultados del ensayo clínico combinado de 2 estudios aleatorizados controlados con tratamiento simulado de 3 años en pacientes con edema macular diabético. Las tasas de abandono debido a reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2 fueron del 3% en el grupo de **OZURDEX**[®] y del 1% en el grupo de tratamiento simulado. Se muestran en las Tablas 2 y 3 las reacciones adversas no oculares y oculares (ojo del estudio) más frecuentes:

Tabla 2: Reacciones adversas oculares notificadas por ≥ 1% de los pacientes y reacciones adversas no oculares notificadas por ≥ 5% de los pacientes

Término de MedDRA	OZURDEX [®] N=324 (%)	Tratamiento simulado N=328 (%)
Ocular		
Cataratas ¹	166/243 ² (68%)	49/230 (21%)
Hemorragia conjuntival	73 (23%)	44 (13%)
Reducción de la agudeza visual	28 (9%)	13 (4%)
Conjuntivitis	19 (6%)	8 (2%)
Moscas volantes	16 (5%)	6 (2%)
Edema conjuntival	15 (5%)	4 (1%)
Ojo seco	15 (5%)	7 (2%)
Desprendimiento vítreo	14 (4%)	8 (2%)
Opacidades vítreas	11 (3%)	3 (1%)
Aneurisma de la retina	10 (3%)	5 (2%)
Sensación de cuerpo extraño	7 (2%)	4 (1%)
Erosión de la córnea	7 (2%)	3 (1%)
Queratitis	6 (2%)	3 (1%)
Inflamación de la cámara anterior	6 (2%)	0 (0%)
Desgarro de la retina	5 (2%)	2 (1%)
Ptosis palpebral	5 (2%)	2 (1%)

Tabla 2: Reacciones adversas oculares notificadas por $\geq 1\%$ de los pacientes y reacciones adversas no oculares notificadas por $\geq 5\%$ de los pacientes (continuación)

Término de MedDRA	OZURDEX® N=324 (%)	Tratamiento simulado N=328 (%)
No ocular		
Hipertensión	41 (13%)	21 (6%)
Bronquitis	15 (5%)	8 (2%)

¹ Incluye cataratas, cataratas nucleares, cataratas subcapsulares, opacidades lenticulares en pacientes fáquicos en el momento inicial. De entre estos pacientes, el 61% de los sujetos de **OZURDEX®** frente al 8% de los sujetos controlados con tratamiento simulado, se sometieron a cirugía de cataratas.

² 243 de los 324 sujetos de **OZURDEX®** eran fáquicos en el momento inicial; 230 de los 328 sujetos controlados con tratamiento simulado eran fáquicos en el momento inicial.

Aumento de la presión intraocular

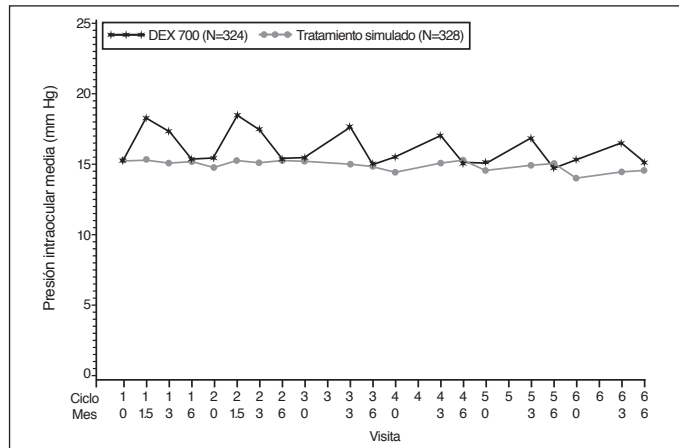
Tabla 3: Resumen de reacciones adversas relacionadas con presión intraocular (PIO) elevada

PIO	Tratamiento: N (%)	
	OZURDEX® N=324	Tratamiento simulado N=328
Elevación de PIO ≥ 10 mm Hg con respecto al momento inicial en cualquier visita	91 (28%)	13 (4%)
PIO ≥ 30 mm Hg en cualquier visita	50 (15%)	5 (2%)
Cualquier medicamento para bajar la PIO	136 (42%)	32 (10%)
Cualquier intervención quirúrgica para PIO elevado*	4 (1.2%)	1 (0.3%)

* **OZURDEX®**: 1 trabeculectomía quirúrgica para aumento de PIO inducida por esteroides, 1 trabeculectomía quirúrgica para neovascularización del iris, 1 iridotomía con láser, 1 iridectomía quirúrgica
Tratamiento simulado: 1 iridotomía con láser

Se observó un aumento en la PIO media con cada ciclo de tratamiento, y la PIO media generalmente volvió al valor inicial entre los ciclos de tratamiento (al final del periodo de 6 meses) que se muestran a continuación:

Figura 1: PIO media durante el estudio



Cataratas y cirugía de cataratas

243 de los 324 sujetos de **OZURDEX®** eran fáquicos en el momento inicial; 230 de los 328 sujetos controlados con tratamiento simulado eran fáquicos. La incidencia del desarrollo de cataratas en los pacientes que presentaban un ojo del estudio fáquico era superior en el grupo de **OZURDEX®** (68%) en comparación con el grupo de tratamiento simulado (21%). El tiempo medio para la notificación de cataratas como evento adverso fue de aproximadamente 15 meses en el grupo de **OZURDEX®** y de 12 meses en el grupo de tratamiento simulado. De estos pacientes, el 61% de los sujetos de **OZURDEX®** frente al 8% de los sujetos controlados con tratamiento simulado, se sometieron a cirugía de cataratas, por lo general entre el mes 18 y el mes 39 (mediana de mes 21 para el grupo de **OZURDEX®** y 20 para el grupo de placebo) de los estudios.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones durante el uso posterior a la comercialización de **OZURDEX®** en la práctica clínica. Debido a que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es posible hacer estimaciones de frecuencia. Las reacciones, que se han elegido para su inclusión debido o bien a su gravedad, frecuencia de la notificación, posible conexión causal con **OZURDEX®**, o una combinación de estos factores, incluyen: complicación al insertar el dispositivo resultando en una lesión en el tejido ocular que incluye la esclerótica, el área subconjuntival, el lente del ojo y la retina (colocación incorrecta del implante), desplazamiento del dispositivo con o sin edema corneal, endoftalmítis, hipotonía del ojo (asociada con fuga del vítreo debido a la inyección) y desprendimiento de retina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados de **OZURDEX®** en mujeres embarazadas. La administración oftálmica tópica de dexametasona en ratones y conejos durante el periodo de organogénesis produjo fisura palatina y muerte embrionofetal en ratones, y malformaciones de la pared abdominal/intestinos y riñones en conejos con dosis 4 y 5 veces superiores a la dosis oftálmica humana recomendada de **OZURDEX®** (0.7 miligramos de dexametasona), respectivamente.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos de animales

La administración ocular tópica de 0.15% de dexametasona (0.75 mg/kg/día) en los días 10 al 13 de gestación produjo mortalidad embrionofetal y una incidencia elevada de fisura palatina en ratones. Una dosis de 0.75 mg/kg/día en ratones corresponde a aproximadamente 5 veces una inyección de **OZURDEX**[®] en humanos (0.7 mg de dexametasona) por mg/m². En conejos, la administración ocular tópica de 0.1% de dexametasona durante la organogénesis (0.20 mg/kg/día, en el día 6 de la gestación seguidos de 0.13 mg/kg/día en los días 7 a 18 de la gestación) produjo anomalías intestinales, aplasia intestinal, gastrosquisis y riñones hipoplásicos. La dosis de 0.13 mg/kg/día en el conejo es de aproximadamente 4 veces una inyección de **OZURDEX**[®] en humanos (0.7 mg de dexametasona) por mg/m². No se identificó en los estudios con ratones o conejos un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Los corticosteroides administrados sistemáticamente están presentes en la leche humana y pueden suprimir el crecimiento e interferir en la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos no deseados. No hay información relativa a la presencia de dexametasona en la leche humana, los efectos en los bebés amamantados o los efectos en la producción de leche para informe del riesgo de **OZURDEX**[®] para el bebé durante la lactancia. Deberán considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de **OZURDEX**[®] de la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado de **OZURDEX**[®].

8.4 Uso pediátrico

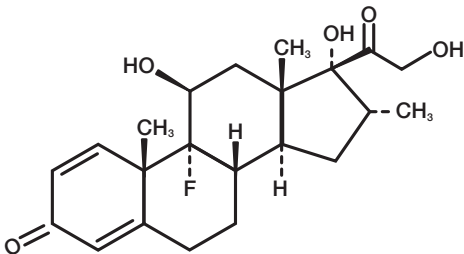
No se han establecido la seguridad y la efectividad de **OZURDEX**[®] en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

No se han observado diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

OZURDEX[®] es un implante intravítreo que contiene 0.7 mg (700 mcg) de dexametasona en el sistema de liberación de medicamentos de polímero sólido **NOVADUR**[®]. **OZURDEX**[®] se carga previamente en un aplicador **DDS**[®] de un solo uso para facilitar la inyección del implante en forma de varilla directamente en el vítreo. El sistema **NOVADUR**[®] contiene una matriz de polímero intravítreo de poli-(D,L-láctido-co-glicólido), PLGA, por sus siglas en inglés, sin conservante. El nombre químico de la dexametasona es Pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metil-, (11β,16α)-. Su fórmula estructural es:



MMR 392.47; la fórmula molecular es: C₂₂H₂₉FO₅

La dexametasona se presenta en forma de polvo cristalino de color entre blanco y crema con un olor sutil, es prácticamente insoluble en agua y muy soluble en alcohol.

La matriz de PLGA se degrada lentamente en ácido láctico y ácido glicólico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se ha observado que la dexametasona, un corticosteroide, suprime la inflamación al inhibir múltiples citocinas inflamatorias lo que resulta en una inhibición del edema, deposición de fibrina, fuga capilar y migración de células inflamatorias.

12.3 Farmacocinética

Se obtuvieron concentraciones de plasma de 21 pacientes con edema macular debido a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central de la retina (OVCR), y 21 pacientes con edema macular diabético (EMD) antes de la administración de la dosis y en 4 a 5 momentos adicionales después de la dosis los días 1, 7, 21, 30, 45, 60 y 90 tras la administración del primer implante intravítreo con 0.7 mg de dexametasona. En pacientes OVR y con EMD, la mayoría de las concentraciones de dexametasona en plasma estaban por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC = 50 pg/mL). Las concentraciones de dexametasona en plasma del 12% de las muestras fueron superiores al LIC, oscilando entre 52 pg/mL y 102 pg/mL. La concentración de dexametasona en plasma no pareció estar relacionada con la edad, el peso corporal o el sexo de los pacientes.

En un estudio de metabolismo *in vitro*, tras la incubación de [¹⁴C]-dexametasona con tejidos de córnea humana, iris-cuerpo ciliar, coroides, retina, humor vítreo y esclerótica durante 18 horas, no se observaron metabolitos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales para determinar si **OZURDEX**[®] (implante intravítreo de dexametasona) tiene potencial carcinogénico o mutagénico. No se han realizado estudios de fertilidad en animales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Oclusión venosa retiniana

Se evaluó la eficacia de **OZURDEX**® para el tratamiento de edema macular después de una oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central de la retina (OVCR) en dos estudios multicéntricos paralelos aleatorizados con doble enmascaramiento.

Tras una sola inyección, **OZURDEX**® demostró los siguientes resultados clínicos para el porcentaje de pacientes con ≥ 15 letras de mejora con respecto al momento inicial en la mejor agudeza visual corregida (AVC):

Tabla 4: Número (porcentaje) de pacientes con mejora de ≥ 15 letras con respecto al momento inicial en la mejor AVC

Día del estudio	Estudio 1			Estudio 2		
	OZURDEX® N=201	Tratamiento simulado N=202	Valor p*	OZURDEX® N=226	Tratamiento simulado N=224	Valor p*
Día 30	40 (20%)	15 (7%)	< 0.01	51 (23%)	17 (8%)	< 0.01
Día 60	58 (29%)	21 (10%)	< 0.01	67 (30%)	27 (12%)	< 0.01
Día 90	45 (22%)	25 (12%)	< 0.01	48 (21%)	31 (14%)	0.039
Día 180	39 (19%)	37 (18%)	0.780	53 (24%)	38 (17%)	0.087

*Los valores p se basan en la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

En cada estudio individual y en un análisis agrupado, el tiempo para alcanzar una mejora ≥ 15 letras (3 líneas) en curvas de índice de respuesta acumulada de mejor AVC fue significativamente más rápido con **OZURDEX**® en comparación con el grupo quirúrgico de referencia ($p < 0.01$), los pacientes tratados con **OZURDEX**® lograron una mejora de 3 líneas en la mejor AVC antes que los pacientes que recibieron tratamiento simulado.

El inicio de una mejora de ≥ 15 letras (3 líneas) en mejor AVC con **OZURDEX**® se produce dentro de los dos primeros meses después del implante en aproximadamente el 20-30% de los sujetos. La duración del efecto persiste durante aproximadamente uno a tres meses después del comienzo de este efecto.

Uveítis del segmento posterior

Se evaluó la eficacia de **OZURDEX**® en un estudio aleatorizado enmascarado multicéntrico individual de 153 pacientes con uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo.

Después de una inyección individual, el porcentaje de pacientes que obtuvieron una puntuación de 0 en opacidad del vítreo (donde una puntuación de 0 indica que no hay inflamación) fue estadísticamente superior en los pacientes que recibieron **OZURDEX**® frente a los que recibieron tratamiento simulado en la semana 8 (punto temporal primario) (47% frente a 12%). El porcentaje de los pacientes que logra una mejora de 3 líneas con respecto a la mejor AVC inicial fue del 43% para los pacientes que recibían **OZURDEX**® frente al 7% para el grupo de tratamiento simulado en la semana 8.

Edema macular diabético

Se evaluó la eficacia de **OZURDEX**® para el tratamiento de edema macular diabético en dos estudios multicéntricos, enmascarados y aleatorizados controlados con tratamiento simulado. Había que evaluar a los sujetos para determinar la elegibilidad para la repetición del tratamiento cada tres meses a partir del mes 6, pero solo podrían recibir tratamientos sucesivos separados al menos 6 meses entre sí. La repetición del tratamiento se basaba en el criterio del médico tras el examen que incluía una tomografía de coherencia óptica. Los pacientes del grupo de **OZURDEX**® recibieron un promedio de 4 tratamientos durante los 36 meses.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes con una mejora de 15 o más letras en la mejor AVC con respecto al momento inicial correspondiente al mes 39 o en la visita final para sujetos que salieron del estudio correspondiente al mes 36 o con anterioridad. Se incluyó la extensión del mes 39 para dar cabida a la evaluación de los resultados de seguridad y eficacia para sujetos que recibieron un nuevo tratamiento el mes 36. Solo el catorce por ciento de los pacientes del estudio completaron la visita del mes 39 (16.8% de **OZURDEX**® y 12.2% de los que recibieron tratamiento simulado).

Tabla 5: Resultados de agudeza visual correspondientes al mes 39 (todos los sujetos aleatorizados con última observación considerada^a)

Estudio	Resultados	OZURDEX®	Tratamiento simulado	Diferencia calculada (IC del 95%)
1 ^a	Mejor AVC inicial (letras) media (DE)	56 (10)	57 (9)	
	Mediana de mejor AVC inicial (letras) (rango)	59 (34-95)	58 (34-74)	
	Aumento de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	34 (21%)	19 (12%)	9.3% (1.4%, 17.3%)
	Pérdida de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	15 (9%)	17 (10%)	-1.1% (-7.5%, 5.3%)
	Cambio medio en mejor AVC (DE)	4.1 (13.9)	0.9 (11.9)	3.2 (0.4, 5.9)
2 ^b	Mejor AVC inicial (letras) media (DE)	55 (10)	56 (9)	
	Mediana de mejor AVC inicial (letras) (rango)	58 (34-72)	58 (36-82)	
	Aumento de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	30 (18%)	16 (10%)	8.4% (0.9%, 15.8%)
	Pérdida de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	30 (18%)	18 (11%)	7.1% (-0.5%, 14.7%)
	Cambio medio en mejor AVC (DE)	0.4 (17.5)	0.8 (13.6)	-0.7 (-4.1, 2.6)

^aEstudio 1: **OZURDEX**®, N=163; tratamiento simulado, N=165

^bEstudio 2: **OZURDEX**®, N=165; tratamiento simulado, N=163

^cEl 14% (16.8% de **OZURDEX**® y 12.2% de tratamiento simulado) de los pacientes presentaba un resultado de mejor AVC en el mes 39, para el resto de los pacientes, se usaron los datos correspondientes al mes 36 o anteriores.

Los resultados de agudeza visual en función del estado del cristalino (fáquico o pseudofáquico) se presentan en la Figura 2 y en la Figura 3. La aparición de cataratas afectó a la agudeza visual durante el estudio. La mejora de la agudeza visual con respecto al momento inicial aumenta durante un ciclo de tratamiento, alcanza su nivel máximo aproximadamente 3 meses después del tratamiento y disminuye a partir de ese momento. Los pacientes pseudofáquicos en el momento inicial lograron un cambio de mejor AVC medio superior con respecto al momento inicial en la visita final del estudio.

Figura 2: Proporción de sujetos con mejora de ≥ 15 letras con respecto a la mejor AVC inicial en el estudio del ojo

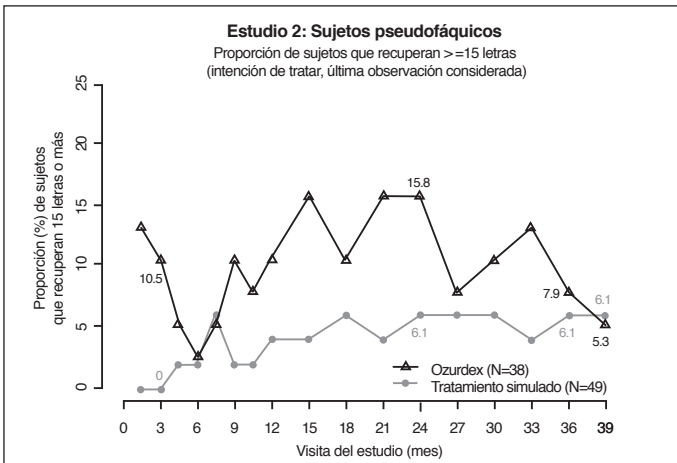
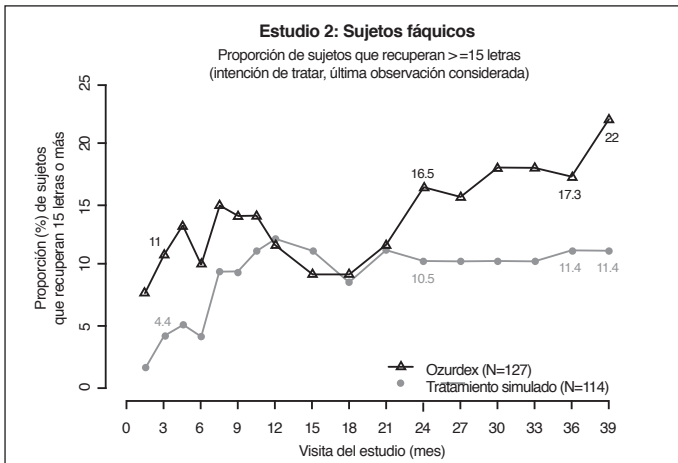
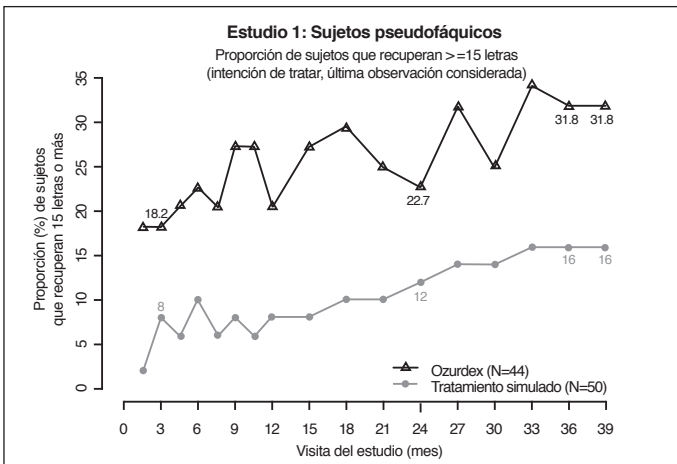
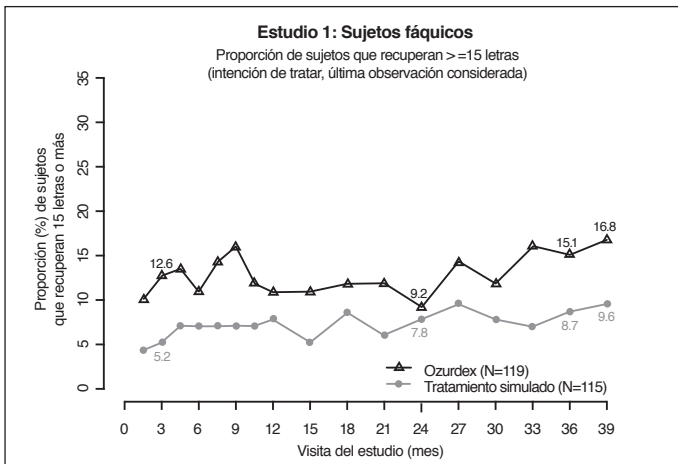
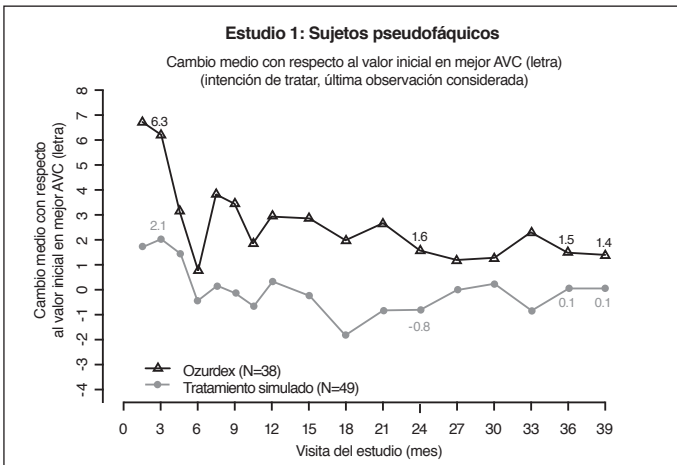
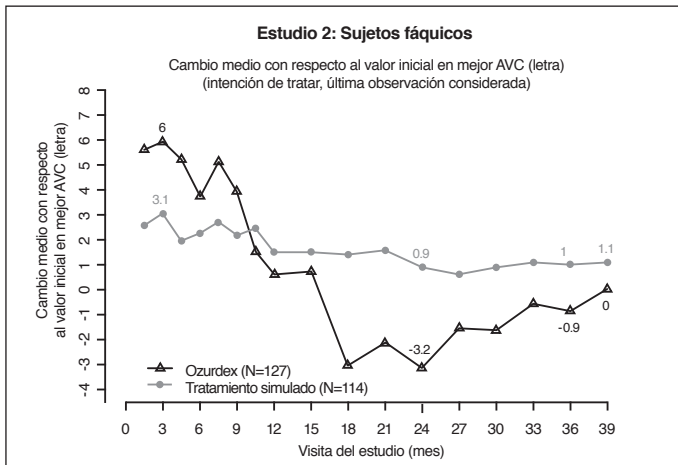
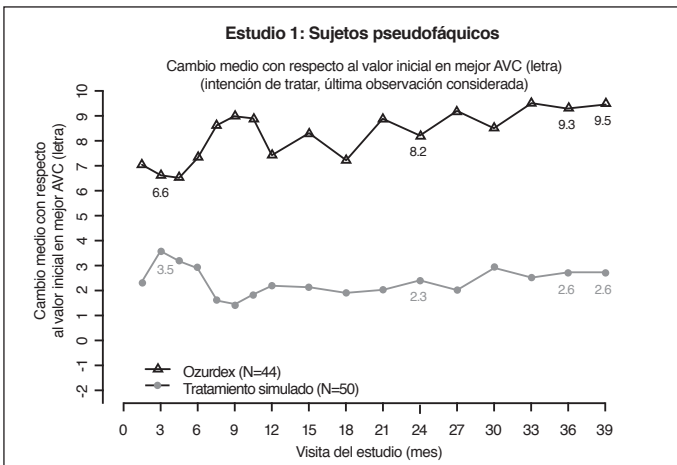
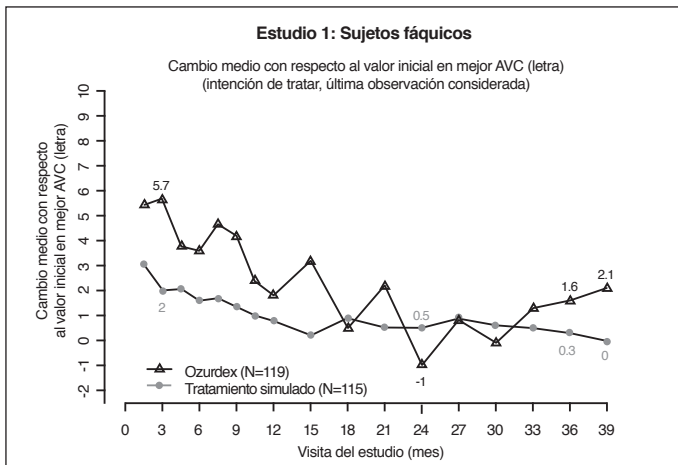


Figura 3: Cambio de mejor AVC media con respecto al momento inicial



Los mejores resultados de agudeza visual corregidos para los subgrupos pseudofáquicos y fáquicos de los Estudios 1 y 2 correspondientes al mes 39 se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de agudeza visual correspondientes al mes 39 (subgrupo para datos agrupados con última observación considerada^a)

Subgrupo (agrupado)	Resultados	OZURDEX [®]	Tratamiento simulado	Diferencia calculada (IC del 95%)
^a Pseudofáquico	Aumento de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	16 (20%)	11 (11%)	8.4% (-2.2%, 19.0%)
	Pérdida de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	4 (5%)	7 (7%)	-2.2% (-9.1%, 4.7%)
	Cambio medio en mejor AVC (DE)	5.8 (11.6)	1.4 (12.3)	4.2 (0.8, 7.6)
^b Fáquico	Aumento de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	48 (20%)	24 (11%)	9.0% (2.7%, 15.4%)
	Pérdida de ≥ 15 letras en mejor AVC (n(%))	41 (17%)	28 (12%)	4.4% (-1.9%, 10.7%)
	Cambio medio en mejor AVC (DE)	1.0 (16.9)	0.6 (12.9)	0.3 (-2.4, 3.0)

^aPseudofáquico: **OZURDEX[®]**, N=82; placebo, N=99

^bFáquico: **OZURDEX[®]**, N=246; tratamiento simulado, N=229

^cEl 14% (16.8% de **OZURDEX[®]** y 12.2% de tratamiento simulado) de los pacientes presentaba un resultado de mejor AVC en el mes 39, para el resto de los pacientes se usaron los datos correspondientes al mes 36 o anteriores para el análisis.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

OZURDEX[®] (implante intravítreo de dexametasona) 0.7 mg se suministra en una bolsa laminada con 1 aplicador de plástico de un solo uso, NDC 0023-3348-07.

Almacenamiento: Almacenar entre 15° C y 30° C (59° F y 86° F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Efectos relacionados con el uso de esteroides

Informe a los pacientes que podría producirse una catarata después del tratamiento reiterado con **OZURDEX[®]**. Si fuera así, informe a los pacientes de que su visión disminuirá y tendrán que ser operados para extraer la catarata y recuperar la visión.

Informe a los pacientes de que es posible que se produzca un incremento de la presión intraocular con el tratamiento con **OZURDEX[®]** y que el aumento de la PIO tendrá que tratarse con gotas oculares (colirio) y, raramente, con una intervención quirúrgica.

Efectos relacionados con la inyección del intravítreo

Informe a los pacientes de que en los días posteriores a una inyección intravítrea con **OZURDEX[®]**, los pacientes corren el riesgo de padecer posibles complicaciones, en particular, entre otras, el desarrollo de endoftalmitis o presión intraocular elevada.

Cuándo deberá buscar el asesoramiento de un médico

Informe a los pacientes que si se produce enrojecimiento en el ojo, se vuelve sensible a la luz, le duele o se produce un cambio en la visión, deberá acudir inmediatamente a su oftalmólogo para que le atienda.

Conducción y uso de máquinas

Informe a los pacientes que podrían experimentar visión borrosa temporalmente después de recibir una inyección intravítrea. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que esto se haya resuelto.

Distribuido por: Allergan USA, Inc.
Madison, NJ 07940

© 2020 Allergan. Todos los derechos reservados.

Todas las marcas comerciales son propiedad de sus respectivos titulares.

Patentado. Consulte: www.allergan.com/patents (contenido en inglés)



v2.0USPI3348

OZURDEX[®]

(dexamethasone intravitreal implant) 0.7 mg

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OZURDEX[®] safely and effectively. See full prescribing information for OZURDEX[®].

OZURDEX[®] (dexamethasone intravitreal implant), for intravitreal injection

Initial U.S. Approval: 1958

INDICATIONS AND USAGE

OZURDEX[®] is a corticosteroid indicated for:

- The treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion (BRVO) or central retinal vein occlusion (CRVO) (1.1)
- The treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye (1.2)
- The treatment of diabetic macular edema (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For ophthalmic intravitreal injection. (2.1)
- The intravitreal injection procedure should be carried out under controlled aseptic conditions. (2.2)
- Following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure and for endophthalmitis. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravitreal implant containing dexamethasone 0.7 mg in the NOVADUR[®] solid polymer drug delivery system. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Ocular or periocular infections (4.1)
- Glaucoma (4.2)
- Torn or ruptured posterior lens capsule (4.3)
- Hypersensitivity (4.4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Intravitreal injections have been associated with endophthalmitis, eye inflammation, increased intraocular pressure, and retinal detachments. Patients should be monitored following the injection. (5.1)
- Use of corticosteroids may produce posterior subcapsular cataracts, increased intraocular pressure, glaucoma, and may enhance the establishment of secondary ocular infections due to bacteria, fungi, or viruses. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

In controlled studies, the most common adverse reactions reported by 20–70% of patients were cataract, increased intraocular pressure and conjunctival hemorrhage. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allergan at 1-800-678-1605 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Retinal Vein Occlusion
- 1.2 Posterior Segment Uveitis
- 1.3 Diabetic Macular Edema

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Ocular or Periocular Infections
- 4.2 Glaucoma
- 4.3 Torn or Ruptured Posterior Lens Capsule
- 4.4 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Intravitreal Injection-related Effects
- 5.2 Steroid-related Effects

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Retinal Vein Occlusion

OZURDEX[®] (dexamethasone intravitreal implant) is indicated for the treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion (BRVO) or central retinal vein occlusion (CRVO).

1.2 Posterior Segment Uveitis

OZURDEX[®] is indicated for the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye.

1.3 Diabetic Macular Edema

OZURDEX[®] is indicated for the treatment of diabetic macular edema.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

For ophthalmic intravitreal injection.

2.2 Administration

The intravitreal injection procedure should be carried out under controlled aseptic conditions which include the use of sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent). Adequate anesthesia and a broad-spectrum microbicide applied to the periocular skin, eyelid and ocular surface are recommended to be given prior to the injection.

Remove the foil pouch from the carton and examine for damage. Then, open the foil pouch over a sterile field and gently drop the applicator on a sterile tray. Carefully remove the cap from the applicator. Hold the applicator in one hand and pull the safety tab straight off the applicator. **Do not twist or flex the tab.** The long axis of the applicator should be held parallel to the limbus, and the sclera should be engaged at an oblique angle with the bevel of the needle up (away from the sclera) to create a shelved scleral path. The tip of the needle is advanced within the sclera for about 1 mm (parallel to the limbus), then re-directed toward the center of the eye and advanced until penetration of the sclera is completed and the vitreous cavity is entered. The needle should not be advanced past the point where the sleeve touches the conjunctiva.

Slowly depress the actuator button until an audible click is noted. Before withdrawing the applicator from the eye, make sure that the actuator button is fully depressed and has locked flush with the applicator surface. Remove the needle in the same direction as used to enter the vitreous.

Following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure and for endophthalmitis. Monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head immediately after the injection, tonometry within 30 minutes following the injection, and biomicroscopy between two and seven days following the injection. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis without delay.

Each applicator can only be used for the treatment of a single eye. If the contralateral eye requires treatment, a new applicator must be used, and the sterile field, syringe, gloves, drapes, and eyelid speculum should be changed before **OZURDEX**[®] is administered to the other eye.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravitreal implant containing dexamethasone 0.7 mg in the **NOVADUR**[®] solid polymer drug delivery system.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Ocular or Periocular Infections

OZURDEX[®] (dexamethasone intravitreal implant) is contraindicated in patients with active or suspected ocular or periocular infections including most viral diseases of the cornea and conjunctiva, including active epithelial herpes simplex keratitis (dendritic keratitis), vaccinia, varicella, mycobacterial infections, and fungal diseases.

4.2 Glaucoma

OZURDEX[®] is contraindicated in patients with glaucoma, who have cup to disc ratios of greater than 0.8.

4.3 Torn or Ruptured Posterior Lens Capsule

OZURDEX[®] is contraindicated in patients whose posterior lens capsule is torn or ruptured because of the risk of migration into the anterior chamber. Laser posterior capsulotomy in pseudophakic patients is not a contraindication for **OZURDEX**[®] use.

4.4 Hypersensitivity

OZURDEX[®] is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any components of this product [see *Adverse Reactions* (6)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Intravitreal Injection-related Effects

Intravitreal injections, including those with **OZURDEX**[®], have been associated with endophthalmitis, eye inflammation, increased intraocular pressure, and retinal detachments.

Patients should be monitored regularly following the injection [see *Patient Counseling Information* (17)].

5.2 Steroid-related Effects

Use of corticosteroids including **OZURDEX**[®] may produce posterior subcapsular cataracts, increased intraocular pressure, and glaucoma. Use of corticosteroids may enhance the establishment of secondary ocular infections due to bacteria, fungi, or viruses [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Corticosteroids are not recommended to be used in patients with a history of ocular herpes simplex because of the potential for reactivation of the viral infection.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse reactions associated with ophthalmic steroids including **OZURDEX**[®] include elevated intraocular pressure, which may be associated with optic nerve damage, visual acuity and field defects, posterior subcapsular cataract formation, secondary ocular infection from pathogens including herpes simplex, and perforation of the globe where there is thinning of the cornea or sclera.

Retinal Vein Occlusion and Posterior Segment Uveitis

The following information is based on the combined clinical trial results from 3 initial, randomized, 6-month, sham-controlled studies (2 for retinal vein occlusion and 1 for posterior segment uveitis):

Table 1: Adverse Reactions Reported by Greater than 2% of Patients

MedDRA Term	OZURDEX [®] N=497 (%)	Sham N=498 (%)
Intraocular pressure increased	125 (25%)	10 (2%)
Conjunctival hemorrhage	108 (22%)	79 (16%)
Eye pain	40 (8%)	26 (5%)
Conjunctival hyperemia	33 (7%)	27 (5%)
Ocular hypertension	23 (5%)	3 (1%)
Cataract	24 (5%)	10 (2%)
Vitreous detachment	12 (2%)	8 (2%)
Headache	19 (4%)	12 (2%)

Increased IOP with **OZURDEX**[®] peaked at approximately week 8. During the initial treatment period, 1% (3/421) of the patients who received **OZURDEX**[®] required surgical procedures for management of elevated IOP.

Following a second injection of **OZURDEX**[®] in cases where a second injection was indicated, the overall incidence of cataracts was higher after 1 year.

In a 2-year observational study, among patients who received >2 injections, the most frequent adverse reaction was cataract 54% (n= 96 out of 178 phakic eyes at baseline). Other frequent adverse reactions from the 283 treated eyes, regardless of lens status at baseline, were increased IOP 24% (n=68) and vitreous hemorrhage 6.0% (n=17).

Diabetic Macular Edema

The following information is based on the combined clinical trial results from 2 randomized, 3-year, sham-controlled studies in patients with diabetic macular edema. Discontinuation rates due to the adverse reactions listed in Table 2 were 3% in the **OZURDEX**[®] group and 1% in the Sham group. The most common ocular (study eye) and non-ocular adverse reactions are shown in Tables 2 and 3:

Table 2: Ocular Adverse Reactions Reported by ≥ 1% of Patients and Non-ocular Adverse Reactions Reported by ≥ 5% of Patients

MedDRA Term	OZURDEX [®] N=324 (%)	Sham N=328 (%)
Ocular		
Cataract ¹	166/243 ² (68%)	49/230 (21%)
Conjunctival hemorrhage	73 (23%)	44 (13%)
Visual acuity reduced	28 (9%)	13 (4%)
Conjunctivitis	19 (6%)	8 (2%)
Vitreous floaters	16 (5%)	6 (2%)
Conjunctival edema	15 (5%)	4 (1%)
Dry eye	15 (5%)	7 (2%)
Vitreous detachment	14 (4%)	8 (2%)
Vitreous opacities	11 (3%)	3 (1%)
Retinal aneurysm	10 (3%)	5 (2%)
Foreign body sensation	7 (2%)	4 (1%)
Corneal erosion	7 (2%)	3 (1%)
Keratitis	6 (2%)	3 (1%)
Anterior Chamber Inflammation	6 (2%)	0 (0%)
Retinal tear	5 (2%)	2 (1%)
Eyelid ptosis	5 (2%)	2 (1%)

Table 2: Ocular Adverse Reactions Reported by ≥ 1% of Patients and Non-ocular Adverse Reactions Reported by ≥ 5% of Patients (continued)

MedDRA Term	OZURDEX® N=324 (%)	Sham N=328 (%)
Non-ocular		
Hypertension	41 (13%)	21 (6%)
Bronchitis	15 (5%)	8 (2%)

¹ Includes cataract, cataract nuclear, cataract subcapsular, lenticular opacities in patients who were phakic at baseline. Among these patients, 61% of **OZURDEX®** subjects vs. 8% of sham-controlled subjects underwent cataract surgery.

² 243 of the 324 **OZURDEX®** subjects were phakic at baseline; 230 of 328 sham-controlled subjects were phakic at baseline.

Increased Intraocular Pressure

Table 3: Summary of Elevated Intraocular Pressure (IOP) Related Adverse Reactions

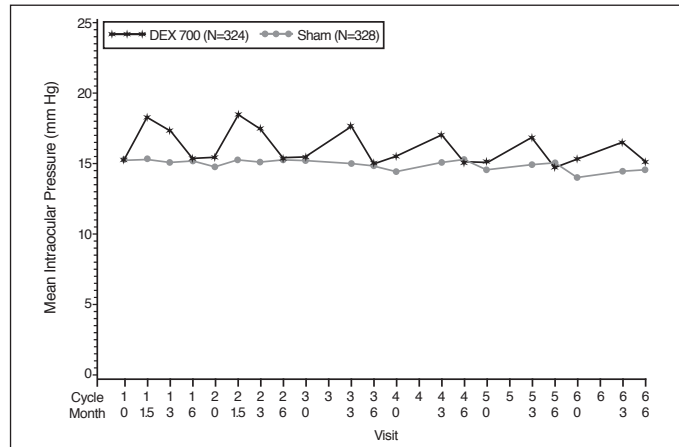
IOP	Treatment: N (%)	
	OZURDEX® N=324	Sham N=328
IOP elevation ≥10 mm Hg from Baseline at any visit	91 (28%)	13 (4%)
≥30 mm Hg IOP at any visit	50 (15%)	5 (2%)
Any IOP lowering medication	136 (42%)	32 (10%)
Any surgical intervention for elevated IOP*	4 (1.2%)	1 (0.3%)

* **OZURDEX®**: 1 surgical trabeculectomy for steroid-induced IOP increase, 1 surgical trabeculectomy for iris neovascularization, 1 laser iridotomy, 1 surgical iridectomy

Sham: 1 laser iridotomy

The increase in mean IOP was seen with each treatment cycle, and the mean IOP generally returned to baseline between treatment cycles (at the end of the 6 month period) shown below:

Figure 1: Mean IOP during the study



Cataracts and Cataract Surgery

At baseline, 243 of the 324 **OZURDEX®** subjects were phakic; 230 of 328 sham-controlled subjects were phakic. The incidence of cataract development in patients who had a phakic study eye was higher in the **OZURDEX®** group (68%) compared with Sham (21%). The median time of cataract being reported as an adverse event was approximately 15 months in the **OZURDEX®** group and 12 months in the Sham group. Among these patients, 61% of **OZURDEX®** subjects vs. 8% of sham-controlled subjects underwent cataract surgery, generally between Month 18 and Month 39 (Median Month 21 for **OZURDEX®** group and 20 for Sham) of the studies.

6.2 Postmarketing Experience

The following reactions have been identified during post-marketing use of **OZURDEX®** in clinical practice. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. The reactions, which have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, possible causal connection to **OZURDEX®**, or a combination of these factors, include: complication of device insertion resulting in ocular tissue injury including sclera, subconjunctiva, lens and retina (implant misplacement), device dislocation with or without corneal edema, endophthalmitis, hypotony of the eye (associated with vitreous leakage due to injection), and retinal detachment.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with **OZURDEX®** in pregnant women. Topical ocular administration of dexamethasone in mice and rabbits during the period of organogenesis produced cleft palate and embryofetal death in mice, and malformations of the

abdominal wall/intestines and kidneys in rabbits at doses 5 and 4 times higher than the recommended human ophthalmic dose (RHOD) of **OZURDEX**[®] (0.7 milligrams dexamethasone), respectively.

In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Topical ocular administration of 0.15% dexamethasone (0.75 mg/kg/day) on gestational days 10 to 13 produced embryofetal lethality and a high incidence of cleft palate in mice. A dose of 0.75 mg/kg/day in the mouse is approximately 5 times an **OZURDEX**[®] injection in humans (0.7 mg dexamethasone) on a mg/m² basis. In rabbits, topical ocular administration of 0.1% dexamethasone throughout organogenesis (0.20 mg/kg/day, on gestational day 6 followed by 0.13 mg/kg/day on gestational days 7-18) produced intestinal anomalies, intestinal aplasia, gastroschisis and hypoplastic kidneys. A dose of 0.13 mg/kg/day in the rabbit is approximately 4 times an **OZURDEX**[®] injection in humans (0.7 mg dexamethasone) on a mg/m² basis. A no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) was not identified in the mouse or rabbit studies.

8.2 Lactation

Risk Summary

Systemically administered corticosteroids are present in human milk and can suppress growth and interfere with endogenous corticosteroid production or cause other unwanted effects. There is no information regarding the presence of dexamethasone in human milk, the effects on the breastfed infants, or the effects on milk production to inform risk of **OZURDEX**[®] to an infant during lactation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered, along with the mother's clinical need for **OZURDEX**[®] and any potential adverse effects on the breastfed child from **OZURDEX**[®].

8.4 Pediatric Use

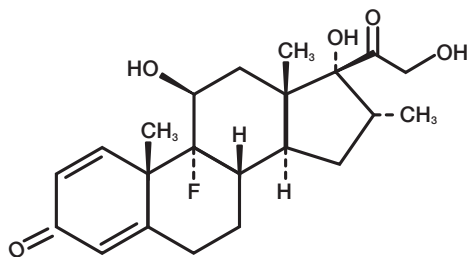
Safety and effectiveness of **OZURDEX**[®] in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

No overall differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and younger patients.

11 DESCRIPTION

OZURDEX[®] is an intravitreal implant containing 0.7 mg (700 mcg) dexamethasone in the **NOVADUR**[®] solid polymer sustained-release drug delivery system. **OZURDEX**[®] is preloaded into a single-use, **DDS**[®] applicator to facilitate injection of the rod-shaped implant directly into the vitreous. The **NOVADUR**[®] system contains poly (D,L-lactide-co-glycolide) PLGA intravitreal polymer matrix without a preservative. The chemical name for dexamethasone is Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methyl-, (11β,16α)-. Its structural formula is:



MW 392.47; molecular formula: C₂₂H₂₉FO₅

Dexamethasone occurs as a white to cream-colored crystalline powder having not more than a slight odor, and is practically insoluble in water and very soluble in alcohol.

The PLGA matrix slowly degrades to lactic acid and glycolic acid.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dexamethasone, a corticosteroid, has been shown to suppress inflammation by inhibiting multiple inflammatory cytokines resulting in decreased edema, fibrin deposition, capillary leakage and migration of inflammatory cells.

12.3 Pharmacokinetics

Plasma concentrations were obtained from 21 patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO), and 21 patients with diabetic macular edema (DME) prior to dosing and at 4 to 5 additional post-dose timepoints on Days 1, 7, 21, 30, 45, 60, and 90 following the administration of the first intravitreal implant containing 0.7 mg dexamethasone. In RVO and DME patients, the majority of plasma dexamethasone concentrations were below the lower limit of quantitation (LLOQ = 50 pg/mL). Plasma dexamethasone concentrations from 12% of samples were above the LLOQ, ranging from 52 pg/mL to 102 pg/mL. Plasma dexamethasone concentration did not appear to be related to age, body weight, or sex of patients.

In an *in vitro* metabolism study, following the incubation of [¹⁴C]-dexamethasone with human cornea, iris-ciliary body, choroid, retina, vitreous humor, and sclera tissues for 18 hours, no metabolites were observed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to determine whether **OZURDEX**[®] (dexamethasone intravitreal implant) has the potential for carcinogenesis or mutagenesis. Fertility studies have not been conducted in animals.

14 CLINICAL STUDIES

Retinal Vein Occlusion

The efficacy of **OZURDEX**[®] for the treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion (BRVO) or central retinal vein occlusion (CRVO) was assessed in two, multicenter, double-masked, randomized, parallel studies.

Following a single injection, **OZURDEX**[®] demonstrated the following clinical results for the percent of patients with ≥ 15 letters of improvement from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA):

Table 4: Number (Percent) of Patients with ≥ 15 Letters Improvement from Baseline in BCVA

Study Day	Study 1			Study 2		
	OZURDEX [®] N=201	Sham N=202	p-value*	OZURDEX [®] N=226	Sham N=224	p-value*
Day 30	40 (20%)	15 (7%)	< 0.01	51 (23%)	17 (8%)	< 0.01
Day 60	58 (29%)	21 (10%)	< 0.01	67 (30%)	27 (12%)	< 0.01
Day 90	45 (22%)	25 (12%)	< 0.01	48 (21%)	31 (14%)	0.039
Day 180	39 (19%)	37 (18%)	0.780	53 (24%)	38 (17%)	0.087

*P-values were based on the Pearson's chi-square test.

In each individual study and in a pooled analysis, time to achieve ≥ 15 letters (3-line) improvement in BCVA cumulative response rate curves were significantly faster with **OZURDEX**[®] compared to sham ($p < 0.01$), with **OZURDEX**[®] treated patients achieving a 3-line improvement in BCVA earlier than sham-treated patients.

The onset of a ≥ 15 letter (3-line) improvement in BCVA with **OZURDEX**[®] occurs within the first two months after implantation in approximately 20-30% of subjects. The duration of effect persists approximately one to three months after onset of this effect.

Posterior Segment Uveitis

The efficacy of **OZURDEX**[®] was assessed in a single, multicenter, masked, randomized study of 153 patients with non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye.

After a single injection, the percent of patients reaching a vitreous haze score of 0 (where a score of 0 represents no inflammation) was statistically significantly greater for patients receiving **OZURDEX**[®] versus sham at week 8 (primary time point) (47% versus 12%). The percent of patients achieving a 3-line improvement from baseline BCVA was 43% for patients receiving **OZURDEX**[®] versus 7% for sham at week 8.

Diabetic Macular Edema

The efficacy of **OZURDEX**[®] for the treatment of diabetic macular edema was assessed in two, multicenter, masked, randomized, sham-controlled studies. Subjects were to be evaluated for retreatment eligibility every three months starting from Month 6 but could only receive successive treatments at least 6 months apart. Retreatment was based on physician's discretion after examination including Optical Coherence Tomography. Patients in the **OZURDEX**[®] arm received an average of 4 treatments during the 36 months.

The primary endpoint was the proportion of patients with 15 or more letters improvement in BCVA from baseline at Month 39 or final visit for subjects who exited the study at or prior to Month 36. The Month 39 extension was included to accommodate the evaluation of safety and efficacy outcomes for subjects who received re-treatment at Month 36. Only fourteen percent of the study patients completed the Month 39 visit (16.8% from **OZURDEX**[®] and 12.2% from Sham).

Table 5: Visual Acuity outcomes at Month 39 (All randomized subjects with LOCF^a)

Study	Outcomes	OZURDEX [®]	Sham	Estimated Difference (95% CI)
1 ^a	Mean (SD) Baseline BCVA (Letters)	56 (10)	57 (9)	
	Median (range) Baseline BCVA (Letters)	59 (34-95)	58 (34-74)	
	Gain of ≥ 15 letters in BCVA (n(%))	34 (21%)	19 (12%)	9.3% (1.4%, 17.3%)
	Loss of ≥ 15 letters in BCVA (n(%))	15 (9%)	17 (10%)	-1.1% (-7.5%, 5.3%)
	Mean change in BCVA (SD)	4.1 (13.9)	0.9 (11.9)	3.2 (0.4, 5.9)
2 ^b	Mean (SD) Baseline BCVA (Letters)	55 (10)	56 (9)	
	Median (range) Baseline BCVA (Letters)	58 (34-72)	58 (36-82)	
	Gain of ≥ 15 letters in BCVA (n(%))	30 (18%)	16 (10%)	8.4% (0.9%, 15.8%)
	Loss of ≥ 15 letters in BCVA (n(%))	30 (18%)	18 (11%)	7.1% (-0.5%, 14.7%)
	Mean change in BCVA (SD)	0.4 (17.5)	0.8 (13.6)	-0.7 (-4.1, 2.6)

^aStudy 1: **OZURDEX**[®], N=163; Sham, N=165

^bStudy 2: **OZURDEX**[®], N=165; Sham, N=163

^c14% (16.8% from **OZURDEX**[®] and 12.2% from Sham) of patients had BCVA outcome at Month 39, for the remaining patients, the data at Month 36 or earlier was carried forward.

Visual acuity outcomes by lens status (Phakic or Pseudophakic) at different visits are presented in Figure 2 and Figure 3. The occurrence of cataracts impacted visual acuity during the study. The visual acuity improvement from baseline increases during a treatment cycle, peaks at approximately 3 Months posttreatment and diminishes thereafter. Patients who were pseudophakic at baseline achieved greater mean BCVA change from baseline at the final study visit.

Figure 2: Proportion of Subjects with ≥ 15 Letters Improvement from Baseline BCVA in the Study Eye

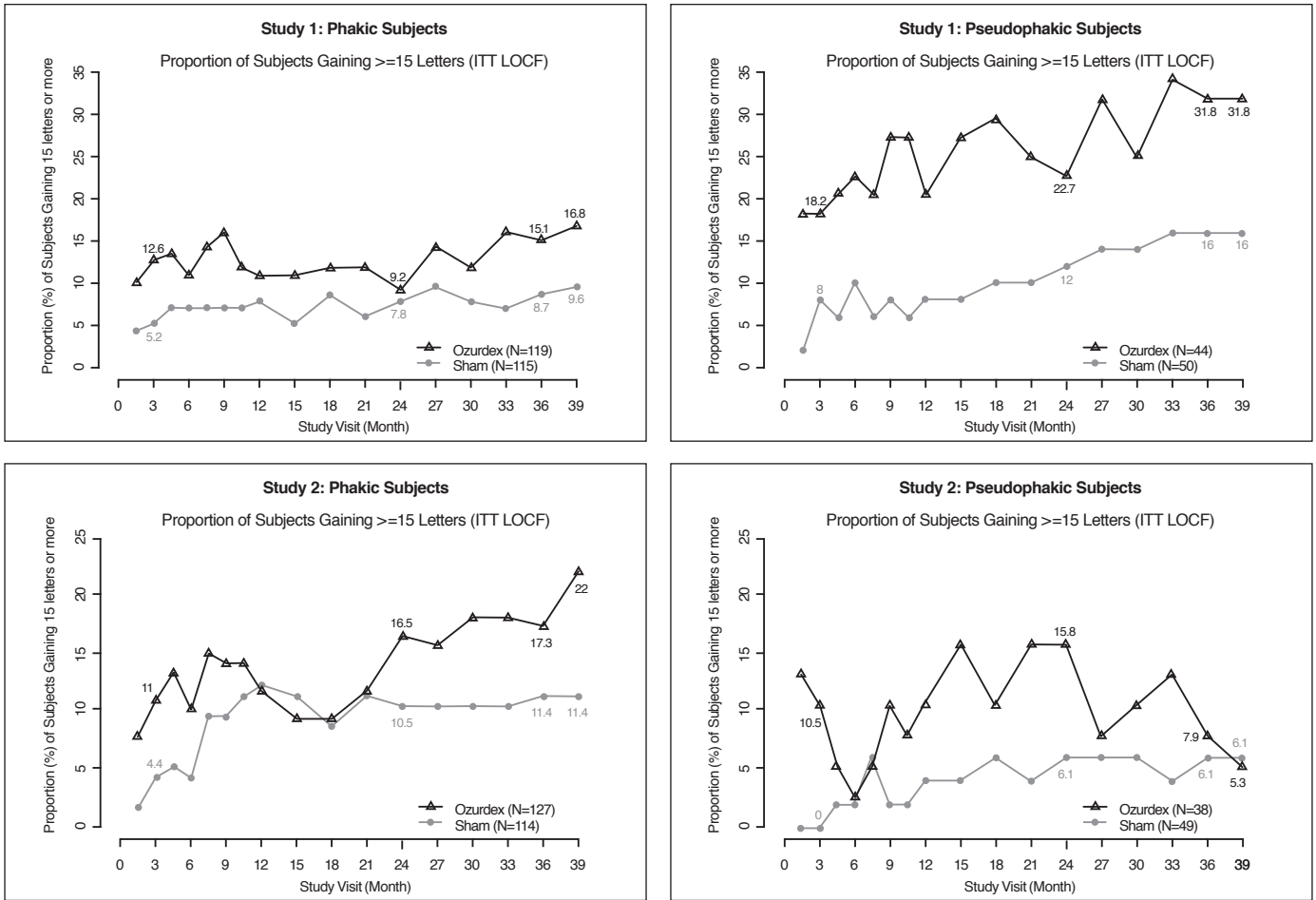
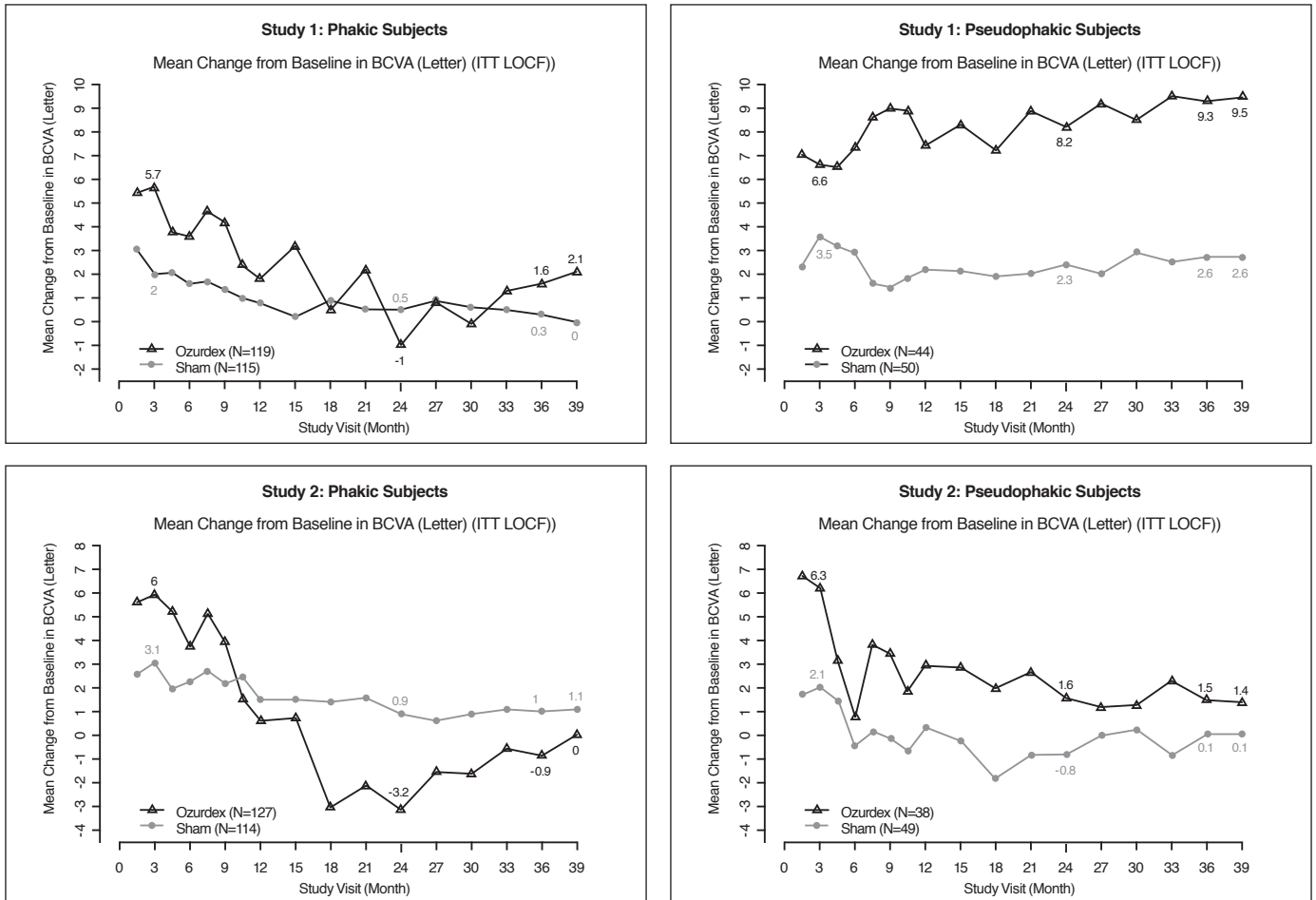


Figure 3: Mean BCVA Change from Baseline



The best corrected visual acuity outcomes for the Pseudophakic and Phakic subgroups from Studies 1 and 2 at Month 39 are presented in Table 6.

Table 6: Visual Acuity outcomes at Month 39 (Subgroup for pooled data with LOCF^c)

Subgroup (Pooled)	Outcomes	OZURDEX [®]	Sham	Estimated Difference (95% CI)
^a Pseudophakic	Gain of ≥15 letters in BCVA (n(%))	16 (20%)	11 (11%)	8.4% (-2.2%, 19.0%)
	Loss of ≥15 letters in BCVA (n(%))	4 (5%)	7 (7%)	-2.2% (-9.1%, 4.7%)
	Mean change in BCVA (SD)	5.8 (11.6)	1.4 (12.3)	4.2 (0.8, 7.6)
^b Phakic	Gain of ≥15 letters in BCVA (n(%))	48 (20%)	24 (11%)	9.0% (2.7%, 15.4%)
	Loss of ≥15 letters in BCVA (n(%))	41 (17%)	28 (12%)	4.4% (-1.9%, 10.7%)
	Mean change in BCVA (SD)	1.0 (16.9)	0.6 (12.9)	0.3 (-2.4, 3.0)

^aPseudophakic: **OZURDEX[®]**, N=82; Sham, N=99

^bPhakic: **OZURDEX[®]**, N=246; Sham, N=229

^c14% (16.8% from **OZURDEX[®]** and 12.2% from Sham) of patients had BCVA outcome at Month 39, for the remaining patients the data at Month 36 or earlier was used in the analysis.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OZURDEX[®] (dexamethasone intravitreal implant) 0.7 mg is supplied in a foil pouch with 1 single-use plastic applicator, NDC 0023-3348-07.

Storage: Store at 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Steroid-related Effects

Advise patients that a cataract may occur after repeated treatment with **OZURDEX[®]**. If this occurs, advise patients that their vision will decrease, and they will need an operation to remove the cataract and restore their vision.

Advise patients that they may develop increased intraocular pressure with **OZURDEX[®]** treatment, and the increased IOP will need to be managed with eye drops, and, rarely, with surgery.

Intravitreal Injection-related Effects

Advise patients that in the days following intravitreal injection of **OZURDEX[®]**, patients are at risk for potential complications including in particular, but not limited to, the development of endophthalmitis or elevated intraocular pressure.

When to Seek Physician Advice

Advise patients that if the eye becomes red, sensitive to light, painful, or develops a change in vision, they should seek immediate care from an ophthalmologist.

Driving and Using Machines

Inform patients that they may experience temporary visual blurring after receiving an intravitreal injection. Advise patients not to drive or use machines until this has been resolved.

Distributed by: Allergan USA, Inc.
Madison, NJ 07940

© 2020 Allergan. All rights reserved.

All trademarks are the property of their respective owners.

Patented. See: www.allergan.com/patents



v2.0USPI3348