

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ILUVIEN 190 microgramos implante intravítreo en aplicador.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante contiene 190 microgramos de acetónido de fluocinolona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante intravítreo en aplicador.

Cilindro de color castaño claro, de aproximadamente 3,5 mm x 0,37 mm de tamaño.

Aplicador del implante con aguja de calibre 25.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ILUVIEN está indicado para el tratamiento del deterioro visual asociado al edema macular diabético (EMD) crónico, cuando la respuesta a las terapias disponibles se considera insuficiente (ver sección 5.1).

ILUVIEN está indicado para la prevención de la recidiva en uveítis no infecciosa recurrente que afecta el segmento posterior del ojo (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es un implante de ILUVIEN en el ojo afectado. No se recomienda la administración concurrente en ambos ojos (ver sección 4.4). Cada implante de ILUVIEN libera acetónido de fluocinolona durante un máximo de 36 meses.

Edema Macular Diabético

Puede colocarse un implante adicional a los 12 meses si el paciente experimenta una disminución de la visión o un aumento del espesor de la retina secundario a la recurrencia o al empeoramiento del edema macular diabético (ver sección 5.1).

No deberá repetirse el tratamiento a menos que los beneficios potenciales superen a los riesgos.

Únicamente debe tratarse con ILUVIEN a los pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento previo con fotocoagulación con láser u otras terapias disponibles para el edema macular diabético.

Uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior

No hay datos disponibles que respalden la repetición del tratamiento con un implante adicional cuando se utiliza para la prevención de la recidiva en uveítis no infecciosa recurrente que afecta el segmento posterior del ojo.

Población pediátrica

No existe una indicación específica para el acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente en la población pediátrica para edema macular diabético (EMD).

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en uveítis en la población pediátrica.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada, ni en aquellos afectados por insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

EXCLUSIVAMENTE POR VÍA INTRAVÍTREA.

El tratamiento con ILUVIEN es exclusivamente por vía intravítrea, y deberá ser administrado por un oftalmólogo experimentado en la aplicación de inyecciones intravítreas.

El procedimiento de la inyección intravítrea deberá realizarse en condiciones asépticas controladas, que incluyen el uso de guantes estériles, una venda estéril y un espéculo palpebral (o equivalente) estéril. Antes de la inyección deberá administrarse una anestesia adecuada y un microbicida de amplio espectro.

El procedimiento de la inyección de ILUVIEN es el siguiente:

1. Puede administrarse un antibiótico en gotas antes de la operación, a criterio del oftalmólogo tratante.
2. Inmediatamente antes de la inyección, administrar una gota de anestesia tópica sobre el lugar de la inyección (se recomienda el cuadrante inferotemporal), bien seguido por un aplicador con punta de algodón embebido en anestésico, o bien la administración subconjuntival de un anestésico adecuado.
3. Administrar 2-3 gotas de un antiséptico tópico apropiado en el fórnix inferior. Pueden frotarse los párpados con un aplicador con punta de algodón embebido en el antiséptico apropiado. Colocar un espéculo palpebral estéril. Hacer que el paciente mire hacia arriba, y utilizar un aplicador con punta de algodón embebido en el antiséptico apropiado en el lugar de la inyección. Dejar secar durante 30-60 segundos el anestésico tópico aplicado antes de la inyección de ILUVIEN.
4. El exterior del envase interior del medicamento **no** debe considerarse estéril. Un asistente (no estéril) deberá extraer el envase interior de la caja del medicamento y examinar dicho envase y su tapa para ver si están dañadas. Si están dañados, no usar la unidad.

Si no están dañados, el asistente deberá retirar la tapa ***sin tocar la superficie interior***.

5. Inspeccionar visualmente por la ventana de visualización del aplicador precargado para verificar que haya un implante farmacológico en el interior.
6. Extraer el aplicador de la bandeja con los guantes estériles colocados, ***tocando únicamente el aplicador y la superficie estéril***.

La tapa protectora de la aguja no se debe quitar hasta que ILUVIEN esté listo para ser inyectado. Antes de la inyección, la punta del aplicador debe mantenerse por encima del plano horizontal para garantizar que el implante esté debidamente colocado en el aplicador.

7. Para reducir la cantidad de aire administrado con el implante, el procedimiento de administración requiere dos pasos. Antes de insertar la aguja en el ojo, empujar el botón hacia abajo y deslizarlo hasta el primer tope (en las marcas negras curvas junto al recorrido del botón). En el primer tope, soltar el botón y éste se desplazará hasta la posición UP (arriba) Si el botón no sube hasta la posición UP (arriba), no seguir con esta unidad.
8. La ubicación ideal del implante es inferior con respecto al disco óptico, y posterior al ecuador del ojo. Medir 4 milímetros en sentido inferotemporal desde el limbo, con la ayuda de un calibre.

9. Quitar la tapa protectora de la aguja con cuidado e inspeccionar la punta para asegurarse de que no esté doblada.
10. Desplazar suavemente la conjuntiva de modo tal que, al retirar la aguja, los lugares de entrada de la aguja en la conjuntiva y la esclerótica no queden alineados. Deberá tenerse precaución para evitar el contacto entre la aguja y el borde del párpado o las pestañas. Insertar la aguja en el ojo. Para liberar el implante, con el botón en la posición UP (arriba), hacer avanzar el botón deslizándolo hacia adelante hasta el final de su recorrido y retirar la aguja. Nota: asegurarse de que el botón llegue hasta el final del recorrido antes de retirar la aguja.
11. Retirar el espéculo palpebral y realizar una oftalmoscopia indirecta para verificar la ubicación del implante, la perfusión adecuada de la arteria central de la retina y la inexistencia de cualquier otra complicación.

La depresión esclerótica puede mejorar la visualización del implante. El examen deberá incluir un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección. A criterio del oftalmólogo, puede hacerse una medición inmediata de la presión intraocular (PIO).

Tras el procedimiento, se deberá controlar a los pacientes para detectar posibles complicaciones tales como endoftalmítis, aumento de la presión intraocular, desprendimientos de retina y hemorragias o desprendimientos del vítreo e hipotonía ocular (observada hasta 8 días después del tratamiento). Deberá realizarse una biomicroscopía con tonometría dentro de los dos a siete días posteriores a la inyección del implante.

Posteriormente se recomienda monitorizar a los pacientes como mínimo en forma trimestral para detectar posibles complicaciones, dada la prolongada duración de la liberación de acetónido de fluocinolona, de aproximadamente 36 meses (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

El implante intravítreo con ILUVIEN está contraindicado en presencia de glaucoma preexistente o infección ocular o periocular activa o presunta, incluidas la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, entre ellas queratitis epitelial activa por herpes simplex (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones micobacterianas y micosis.

ILUVIEN está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- uveítis infecciosa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las inyecciones intravítreas han sido asociadas con endoftalmítis, aumento o disminución de la presión intraocular, desprendimiento de retina y hemorragia o desprendimiento del vítreo. Se debe indicar a los pacientes que comuniquen sin demoras cualquier síntoma que sugiera endoftalmítis. Un control de los pacientes entre los dos y ocho días posteriores a la inyección puede permitir la identificación temprana y el tratamiento de una infección ocular, de la disminución o aumento de la presión intraocular o de cualquier otra complicación. Posteriormente, se recomienda controlar la presión intraocular como mínimo de forma trimestral.

El uso de corticosteroides por vía intravítrea puede provocar cataratas, aumento de la presión intraocular y glaucoma, y puede incrementar el riesgo de infecciones secundarias.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de la administración concurrente de ILUVIEN en ambos ojos. Se recomienda no administrar un implante a los dos ojos en la misma visita. No se recomienda el tratamiento concurrente en ambos ojos hasta no conocer la respuesta ocular y sistémica del paciente al primer implante (ver sección 4.2).

Estudios de Fase 3 en Edema Macular Diabético (FAME)

El 80% de los pacientes fáquicos tratados con acetónido de fluocinolona fueron sometidos a cirugía de cataratas (ver sección 4.8). Los pacientes fáquicos se deben vigilar estrechamente para detectar signos de cataratas después del tratamiento.

El 38% de los pacientes tratados con acetónido de fluocinolona requirieron tratamiento con medicamentos reductores de la PIO (ver sección 4.8). El acetónido de fluocinolona debe ser utilizado con precaución, y la PIO deberá vigilarse cuidadosamente.

En el caso de un aumento de la PIO que no responda a los medicamentos o a los procedimientos para reducirla, es posible retirar el implante de ILUVIEN por vitrectomía.

En el grupo de tratamiento simulado, hubo un 24% de los sujetos que se trató en algún momento con anticoagulantes o bien con antiplaquetarios, frente a un 27% en los sujetos tratados con ILUVIEN. Los sujetos tratados con ILUVIEN concomitantemente o dentro de los 30 días posteriores al cese del tratamiento con medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, tuvieron una incidencia ligeramente mayor de hemorragia conjuntival frente a los sujetos con tratamiento simulado (0,5% en el grupo con tratamiento simulado y 2,7% en los tratados con ILUVIEN. El otro acontecimiento comunicado, con una tasa de incidencia más alta en los sujetos tratados con ILUVIEN, fue las complicaciones oculares por la operación (0% con el tratamiento simulado y 0,3% en los tratados con ILUVIEN).

La experiencia del efecto del acetónido de fluocinolona en los ojos tras una vitrectomía es limitada. Es probable que la eliminación del fármaco se acelere tras la vitrectomía, aunque no se espera que se vean afectadas las concentraciones en estado de equilibrio. Esto puede abreviar la duración de la acción del implante.

Estudios de Fase 3 en Uveítis

En los estudios en uveítis, algunos pacientes tratados con el implante intravítreo de acetónido de fluocinolona fueron sometidos a cirugía de cataratas. Los pacientes fáquicos se deben vigilar estrechamente para detectar signos de cataratas después del tratamiento.

Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron presión intraocular elevada que requirió tratamiento con medicamentos reductores de la PIO.

Algunos pacientes en los estudios tratados con acetónido de fluocinolona presentaron hipotonía, que se inició a los pocos días del tratamiento, muchos el Día 1 y la mayoría se resolvieron en la semana posterior al inicio. Se recomienda vigilar a los pacientes para identificar un aumento o disminución de la PIO entre los dos y ocho días posteriores a las inyecciones.

En el tratamiento de los pacientes con uveítis, es muy importante excluir las posibles causas infecciosas de la uveítis antes de iniciar el tratamiento con ILUVIEN.

Existe la posibilidad de que los implantes emigren dentro de la cámara anterior, especialmente en pacientes con anomalías capsulares posteriores, como desgarros. Esto se debe tener en cuenta al examinar a pacientes que se quejan de trastornos visuales después del tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad

para la reproducción del acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente (ver sección 5.3). Si bien el acetónido de fluocinolona es indetectable en la circulación sistémica tras el tratamiento intraocular local, la fluocinolona es, no obstante, un corticosteroide potente e incluso unos niveles muy bajos de exposición sistémica pueden suponer un riesgo para el desarrollo del feto. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ILUVIEN durante el embarazo.

Lactancia

El acetónido de fluocinolona administrado sistémicamente se excreta en la leche materna. Aunque se espera que la exposición sistémica de la mujer en periodo de lactancia al acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente sea muy baja, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con ILUVIEN, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad. Sin embargo, es improbable que se produzcan efectos sobre la fertilidad masculina o la femenina puesto que la exposición sistémica al acetónido de fluocinolona tras la administración intravítrea es muy baja.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ILUVIEN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes pueden sufrir una disminución temporal de la visión tras la administración de ILUVIEN, y deberán abstenerse de conducir o utilizar máquinas hasta que esto se haya resuelto.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Edema Macular Diabético

El acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente fue evaluado en 768 sujetos (375 en el grupo de 0,2 µg/día/ILUVIEN; 393 en el grupo de 0,5 µg/día) con edema macular diabético en los estudios clínicos FAME. Las reacciones adversas al fármaco notificadas más frecuentemente fueron operación de cataratas, cataratas y aumento de la presión intraocular.

En los estudios de fase 3, el 38,4% de los sujetos tratados con ILUVIEN requirió medicamentos reductores de la PIO, y el 4,8% requirió cirugía para reducir la PIO. El uso de medicamentos para reducir la PIO fue similar en los sujetos que recibieron dos o más tratamientos con ILUVIEN.

Se notificaron dos casos de endoftalmitis en sujetos tratados con ILUVIEN durante los estudios de fase 3. Esto representa una tasa de incidencia del 0,2% (2 casos dividido por 1022 inyecciones).

Mientras que la mayoría de los sujetos participantes en los estudios clínicos FAME recibieron sólo un implante (ver sección 5.1), se desconocen las implicaciones de seguridad a largo plazo de la retención del implante no bioerosionable dentro del ojo. En los estudios clínicos FAME, los datos de 3 años muestran que los acontecimientos como cataratas, aumento de la presión intraocular y formas flotantes se produjeron con una frecuencia sólo ligeramente superior en los sujetos que habían recibido 2 o más implantes. Esto se considera una función del aumento de la exposición al fármaco, más que un efecto del implante en sí. En los estudios no clínicos no hubo ninguna indicación de un aumento en los problemas de seguridad, a excepción de cambios de lentes en los ojos de los conejos con 2-4 implantes en un periodo de 24 meses. El implante está hecho de poliimida, y es esencialmente similar a un háptico de lente intraocular; en consecuencia, se espera que se mantenga inerte dentro del ojo.

Uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior

El perfil de seguridad para la uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo se basa en dos estudios pivotaes en uveítis de 36 meses (PSV-FAI-001 y PSV-FAI-005). Actualmente se dispone de datos a 36 meses para el estudio PSV-FAI-001 y a 12 meses para PSV-FAI-005. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyeron aumento de la presión intraocular, cataratas y hemorragia conjuntival. Las reacciones adversas notificadas con menor frecuencia pero más graves fueron hemorragia del disco óptico y desprendimiento de retina.

Listado tabulado de acontecimientos adversos

Las reacciones adversas que aparecen a continuación se consideraron relacionadas con el tratamiento en los estudios clínicos de Fase 3 (EMD y Uveítis) y en la notificación espontánea, y se clasifican según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	<i>Poco frecuentes:</i> endoftalmitis
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea
Trastornos oculares	<p><i>Muy frecuentes:</i> catarata¹, presión intraocular aumentada²</p> <p><i>Frecuentes:</i> glaucoma³, desprendimiento de retina, hemorragia del disco óptico*, hemorragia del vítreo, agudeza visual disminuida, defecto del campo visual*, fibrosis macular*, hemorragia conjuntival⁴, visión borrosa*, hipotonía del ojo*, células flotantes en el vítreo⁷, células en cámara anterior*, opacidades del vítreo*, sensación de cuerpo extraño en los ojos*, ojo seco*, fotopsia*, dolor ocular⁸</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> oclusión vascular retiniana⁹, trastorno del nervio óptico, maculopatía, atrofia óptica, úlcera conjuntival, neurovascularización del iris, exudados retinianos, degeneración vítrea, desprendimiento del cuerpo vítreo, desprendimiento de coroides *, erosión corneal*, depósitos corneales, opacificación de la cápsula posterior, adherencias del iris, blefaroespasma*, edema del ojo*¹⁰, hiperemia ocular, adelgazamiento de la esclerótica, secreción ocular, prurito en el ojo</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Poco frecuentes:</i> extrusión del implante, implante en la línea de visión, complicación de una intervención, dolor asociado a procedimiento terapéutico
Procedimientos médicos y quirúrgicos	<p><i>Muy frecuentes:</i> cirugía de cataratas</p> <p><i>Frecuentes:</i> trabeculectomía, cirugía del glaucoma, vitrectomía, trabeculoplastia</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> extracción del implante extruido de la esclerótica</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> descolocación de un dispositivo médico (migración del implante)

* *Observado solamente en pacientes con Uveítis.*

¹ Incluye los términos de MedDRA para catarata (NEOM), catarata subcapsular, catarata cortical, catarata nuclear y catarata diabética.

² Incluye los términos de MedDRA para presión intraocular aumentada e hipertensión ocular.

³ Incluye los términos de MedDRA para glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma dudoso, excavación del nervio óptico y relación fovea/papila del nervio óptico aumentada.

⁴ Incluye los términos de MedDRA para hemorragia conjuntival, hiperemia conjuntival.

⁵ Incluye los términos de MedDRA para visión borrosa y deterioro visual.

⁶ Incluye los términos de MedDRA para presión intraocular disminuida.

⁷ Incluye los términos de MedDRA para miodesopsia.

⁸ Incluye los términos de MedDRA para dolor ocular, irritación ocular y molestia ocular.

⁹ Incluye los términos de MedDRA para oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana y oclusión vascular retiniana.

¹⁰ Incluye los términos de MedDRA para edema del ojo, edema conjuntival, edema corneal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El uso a largo plazo de corticosteroides puede provocar cataratas y aumento de la presión intraocular. Las frecuencias que aparecen a continuación reflejan los hallazgos en todos los pacientes participantes en los estudios FAME. Las frecuencias observadas en los pacientes con EMD no difirieron de forma significativa de las observadas en la población general.

Estudios de Fase 3 en Edema Macular Diabético

La incidencia de cataratas en sujetos fáquicos fue de aproximadamente 82% en los sujetos tratados con ILUVIEN y del 50% en los tratados en forma simulada en los estudios clínicos de fase 3. El 80% de los sujetos fáquicos tratados con ILUVIEN requirió cirugía de cataratas al año 3, frente al 27% de los que recibieron tratamiento simulado, con una mayoría de sujetos que requirió cirugía a los 21 meses. La catarata subcapsular posterior es el tipo más frecuente de catarata relacionada con corticosteroides. La cirugía para este tipo de cataratas es más dificultosa, y puede estar asociada a un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas.

En los estudios en EMD se excluyó a los sujetos con una PIO inicial >21 mmHg. La incidencia del aumento de la presión intraocular fue del 37%, y el 38% de los sujetos requirió medicamentos para reducir la PIO, de los cuales la mitad requirió como mínimo dos medicamentos para controlarla. El uso de medicamentos reductores de la PIO fue similar en los sujetos que recibieron tratamiento con un implante adicional durante el estudio. Además, el 5,6% (21/375) de los sujetos que recibieron un implante requirió un procedimiento quirúrgico o con láser para controlar la PIO (trabeculoplastia 5 (1,3%), trabeculectomía 10 (2,7%), endocicloablación 2 (0,5%) y otros procedimientos quirúrgicos 6 (1,6%)).

En el subgrupo de sujetos con PIO superior a la mediana al inicio (≥ 15 mmHg), el 47% requirió medicamentos para reducir la PIO, y el porcentaje de procedimientos quirúrgicos o con láser aumentó a 7,1%. En este subgrupo, se trató a 5 (2,2%) sujetos con trabeculoplastia, a 7 (3,1%) con trabeculectomía, a 2 (0,9%) con endocicloablación y a 4 (1,8%) con otros procedimientos quirúrgicos para glaucoma.

Estudios de Fase 3 en Uveítis

Tabla 1: Acontecimientos adversos de PIO, cataratas e hipotonía en las poblaciones por intención de tratar (ITT) de los estudios PSV-FAI-001 y PSV-FAI-005.

	Población ITT			
	PSV-FAI-001 (36 meses)		PSV-FAI-005 (12 meses)	
	Implante AcF	Inyección simulada	Implante AcF	Inyección simulada
Número de sujetos aleatorizados	87	42	101	52
Duración de la exposición media (DE) (días)	1055 (139,47)	1029 (191,09)	354 (37,56)	354 (37,56)
Medicamentos reductores de la PIO n(%)	37 (42,5)	14 (33,3)	51 (50,5)	27 (51,9)
PIO > 25 mmHg, n(%)	21 (24,1)	10 (23,8)	22 (21,8)	2 (3,8)
PIO > 30 mmHg, n(%)	14 (16,1)	5 (11,9)	15 (14,9)	1 (1,9)
Cirugía para disminuir la PIO, n(%)	5 (5,7)	5 (11,9)	1 (1,0)	0
AA PIO, n(%)	28 (32,2)	13 (31,0)	30 (29,7)	1 (1,9)
Cirugía de cataratas, n(%) sobre la base de pacientes fáquicos	31 (73,8)	5 (23,8)	11 (18)	4 (11,4)
AA de cataratas n(%)	37 (42,5)	10 (23,8)	29 (47,5)	11 (31,4)

Hipotonía, n(%)	9 (10,3)	5 (11,9)	13 (12,9)	0 (0,0)
-----------------	----------	----------	-----------	---------

AcF= acetónido de fluocinolona

No hubo casos de endoftalmitis en el grupo acetónido de fluocinolona en los estudios de Fase 3 en uveítis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: AGENTES ANTINFLAMATORIOS, corticosteroides, monofármacos

Código ATC: S01BA15

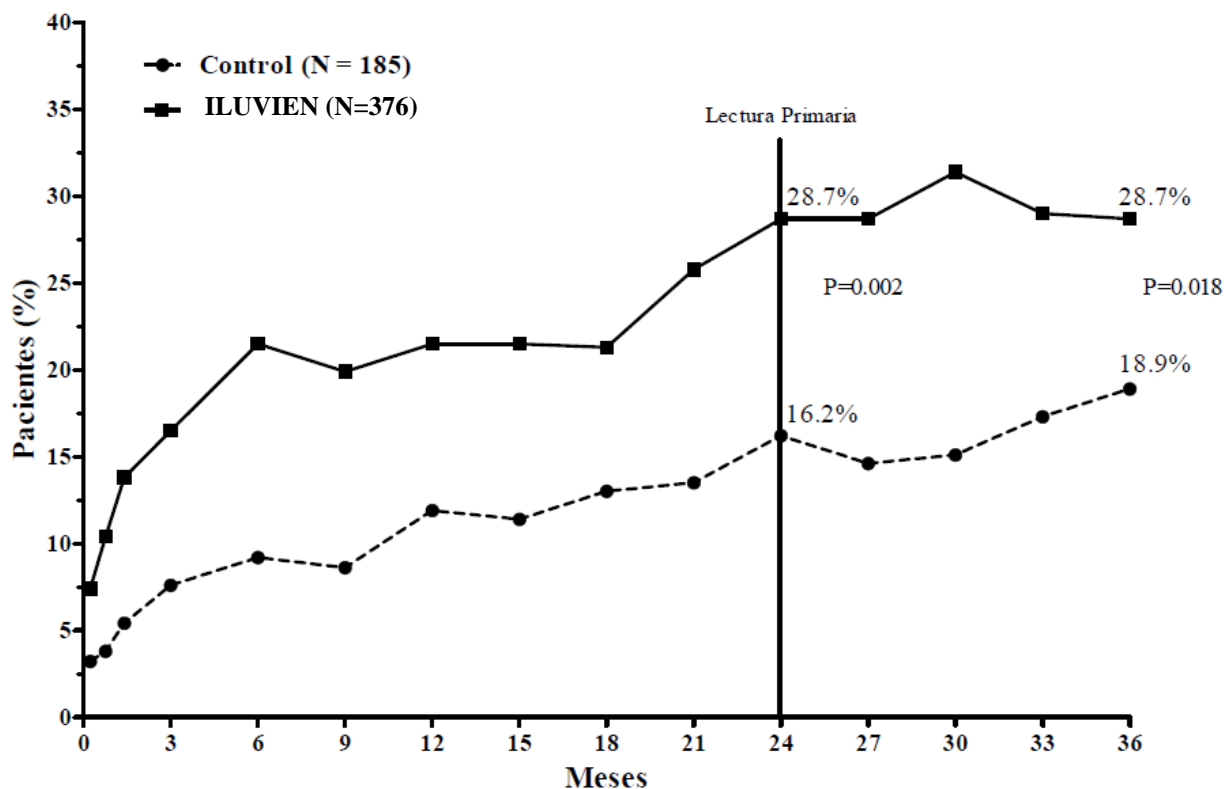
Los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria a diversos agentes desencadenantes. Inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices asociadas con la inflamación.

Se piensa que los corticosteroides actúan por la inducción de las proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A₂, denominadas colectivamente lipocortinas. Se postula que estas proteínas controlan la biosíntesis de mediadores potentes de la inflamación, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación del precursor común ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado de los fosfolípidos de la membrana por la fosfolipasa A₂. Los corticosteroides también han demostrado reducir los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular, una proteína que aumenta la permeabilidad vascular y provoca edema.

Edema Macular Diabético

Se evaluó la eficacia de ILUVIEN en dos estudios multicéntricos aleatorizados, doble ciego, en grupos paralelos, que incorporaron a sujetos con edema macular diabético que previamente habían sido tratados con fotocoagulación con láser como mínimo una vez, y con tres años de seguimiento. Hubo un 74,4% de sujetos tratados con 1 implante, 21,6% con 2 implantes, 3,5% con 3 implantes, 0,5% con 4 implantes y 0% con >4 implantes. En ambos estudios, el criterio primario de valoración de eficacia fue la proporción de sujetos cuya visión había mejorado en 15 letras o más tras 24 meses. En cada uno de estos estudios, ILUVIEN satisfizo el criterio de valoración primario (en la Figura 1 pueden verse los resultados integrados del criterio de valoración primario).

Figura 1: Porcentaje de sujetos con una mejoría ≥ 15 letras con respecto al inicio, estudios FAME integrados



Al evaluar la eficacia como función de la duración de la enfermedad, los sujetos con una duración del EMD superior a la mediana (≥ 3 años) tuvieron una significativa respuesta beneficiosa a ILUVIEN, mientras que aquellos con un EMD de menor duración no mostraron un beneficio adicional durante el tratamiento de control en lo que concierne a la mejoría visual (Figuras 2 y 3). Los datos de este subgrupo respaldan la indicación en la sección 4.1, sobre el uso en pacientes con EMD crónico (es decir, una duración de 3 años como mínimo).

Figura 2: Comparación del porcentaje de sujetos con una mejoría ≥ 15 letras con respecto a la MAVC inicial y cambio medio con respecto al exceso de grosor del punto central al inicio **por subgrupo de duración del EMD ≥ 3 años**

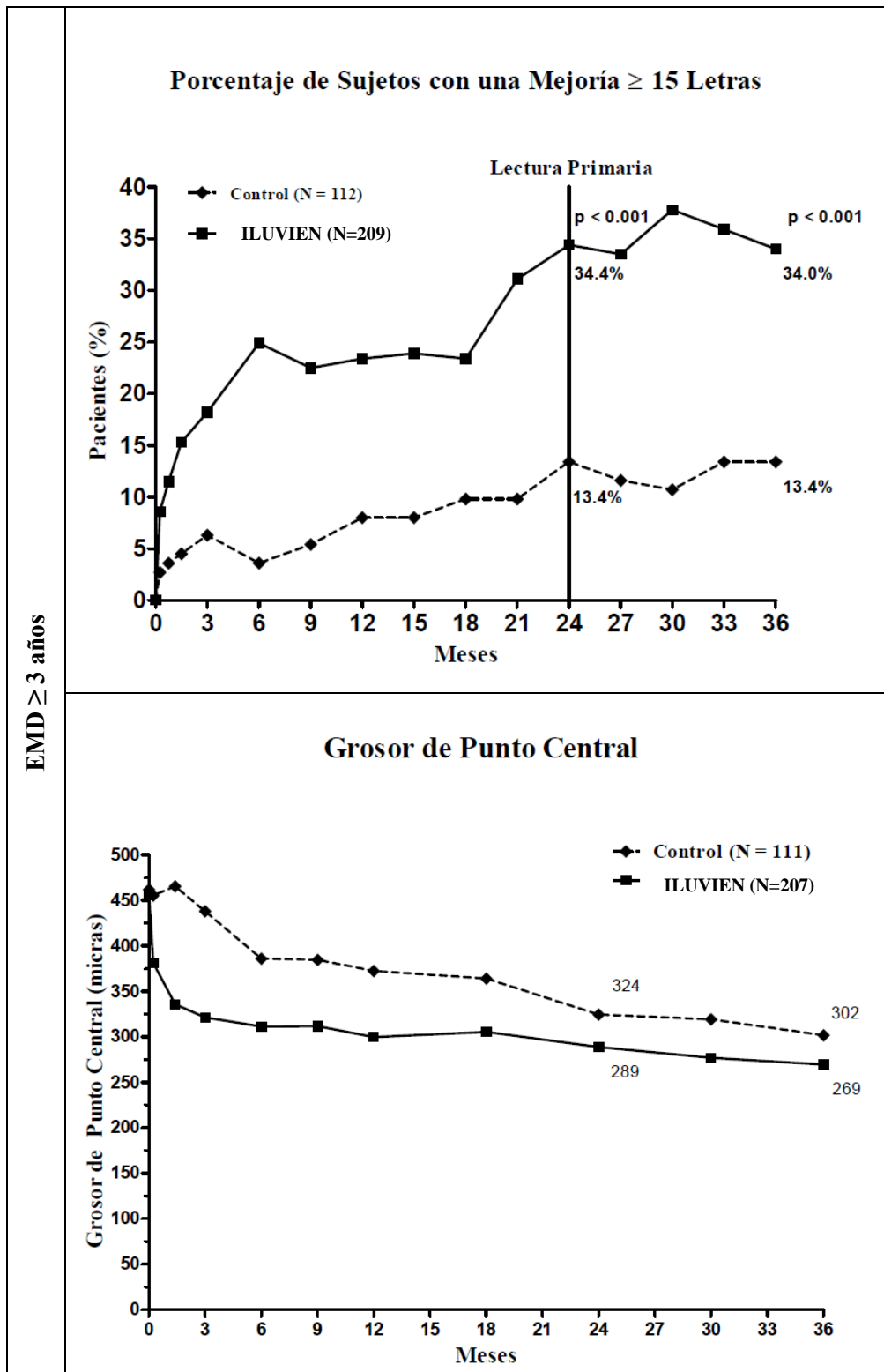
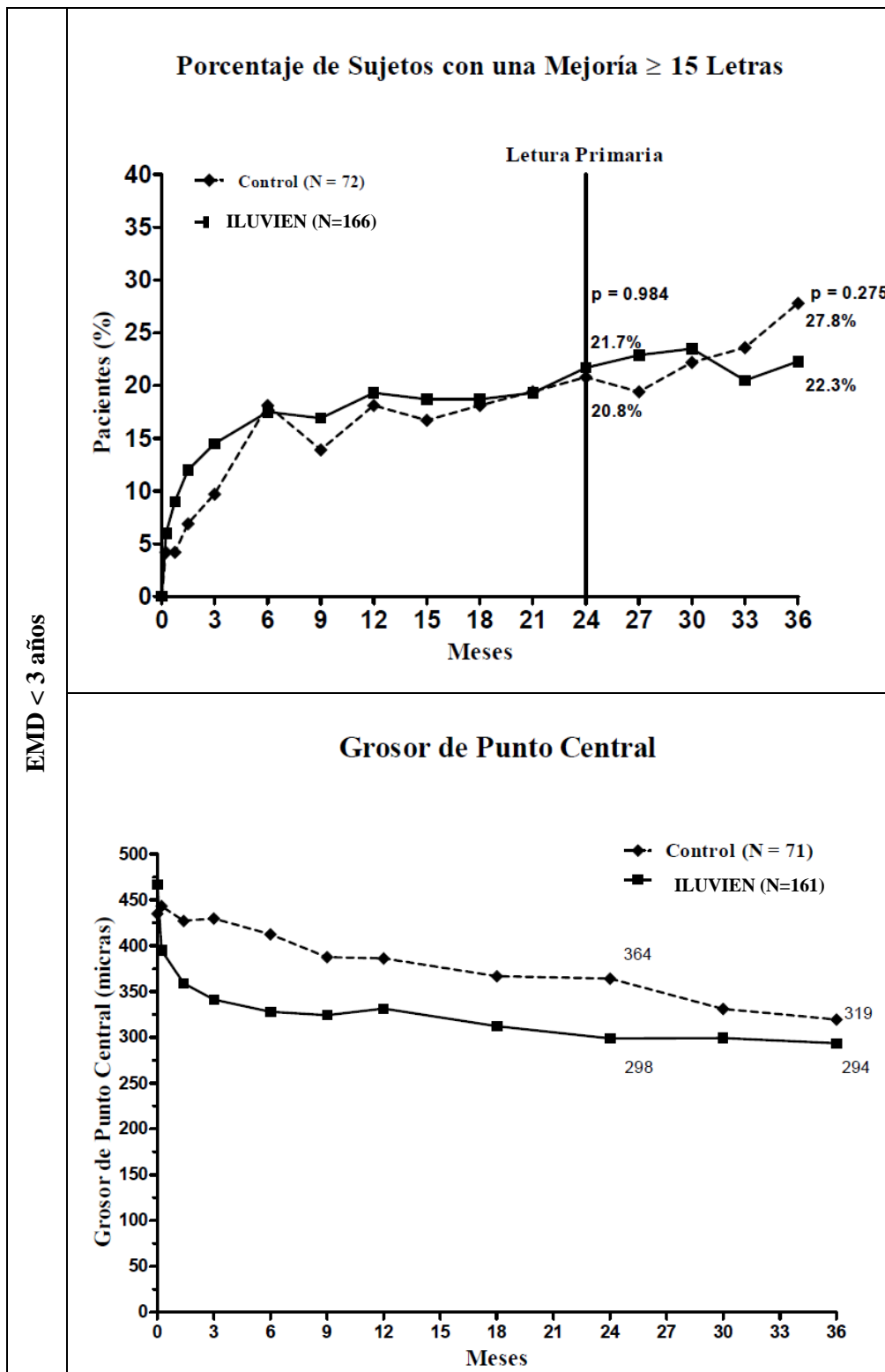


Figura 3: Comparación del cambio medio con respecto al exceso de grosor del punto central al inicio y porcentaje de sujetos con una mejoría ≥ 15 letras con respecto a la MAVC inicial **por subgrupo de duración del EMD < 3 años**



Se completó un estudio de registro de seguridad post-autorización (M-01-12-001) de seis años, el estudio IRISS, compuesto por datos de 556 pacientes (695 ojos), que no mostró ningún riesgo de seguridad adicional a los identificados en los estudios FAME.

Uveítis no infecciosa-Segmento posterior

El programa de desarrollo de ILUVIEN para la uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo consta de dos estudios de Fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia de 0,2 µg/día de acetónido de fluocinolona frente a la inyección simulada en un periodo de 36 meses. Ambos son estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego, controlados con inyección simulada, de 282 pacientes en total, que recibieron un tratamiento único con acetónido de fluocinolona (188 sujetos) o inyección simulada (94 sujetos). Los criterios de elegibilidad se diseñaron para incorporar sujetos con enfermedad recurrente y persistente. En la Tabla 2 se incluyen las características oculares de los pacientes incorporados en los estudios al inicio.

Tabla 2: Características oculares del ojo de estudio al inicio (Población por intención de tratar (ITT)): PSV-FAI-001 y PSV-FAI-005

Población ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)	Implante AcF (N=101)	Inyección simulada (N=52)
Letras MAVC, media (DE)	66,9 (15,49)	64,9 (15,53)	66,4 (15,85)	63,6 (16,82)
Severidad de la neblina vítrea 0/0,5+	48 (55,2)	21 (50,0)	37 (36,6)	14 (27,0)
1/2+	39 (44,8)	21 (50,0)	64 (63,3)	38 (73,1)
3/4+	0	0	0	0
Células en cámara anterior 0/0,5+	77 (88,5)	33 (78,6)	93 (92,0)	49 (94,3)
1/2+	10 (11,5)	9 (21,4)	8 (7,9)	3 (5,8)
3/4+	0	0	0	0
Presión intraocular (PIO) media (DE)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13,1 (2,60)
Severidad del edema macular (µm) GSC<300	37 (42,5)	14 (33,3)	70 (69,3)	36 (69,2)
GSC≥300	48 (55,2)	27 (64,3)	30 (29,7)	14 (26,9)

MAVC= mejor agudeza visual corregida; GSC = grosor del subcampo central; DE=desviación estándar; AcF= acetónido de fluocinolona.

Los datos son N° (%) salvo especificación.

El criterio de valoración primario de la eficacia se basó en la proporción de sujetos con ausencia de recurrencia de uveítis entre la aleatorización y el mes 6, donde la recurrencia se define como:

- (a) aumento ≥ 2 grados en la cantidad de células por campo de alta potencia frente al valor inicial, o cualquier visita antes del mes 6; o
- (b) aumento ≥ 2 grados en la turbidez vítrea frente al valor inicial o cualquier visita antes del mes 6; o
- (c) pérdida de la mejor agudeza visual corregida de ≥ 15 letras frente al valor inicial en cualquier visita antes del mes 6.

Todo criterio utilizado para definir la recurrencia debía ser atribuible exclusivamente a uveítis no infecciosa. Un sujeto que no hubiera experimentado previamente una recurrencia tal como se define en (a), (b), (c), y tomara un inmunosupresor o corticoide sistémico, o un corticosteroide intra/periocular o tópico

en el ojo de estudio en cualquier momento durante el estudio antes del mes 6, se consideró que tenía una recurrencia. La recurrencia podía tratarse utilizando la atención habitual conforme a los criterios definidos en el protocolo.

En cada estudio clínico de Fase 3 se cumplió el criterio de valoración primario. Véanse en las Tablas 3 y 4 los resultados del criterio de valoración primario de la eficacia que compara el porcentaje de recurrencia de uveítis en el ojo de estudio frente al control con inyección simulada. Véase en la Figura 4 una comparación del tiempo hasta la recurrencia de uveítis en estos grupos de tratamiento.

Tabla 3: Proporción de sujetos con recurrencia de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 6 meses (Población ITT): PSV-FAI-001 y PSV-FAI-005

Población ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)	Implante AcF (N=101)	Inyección simulada (N=52)
Recurrencia dentro de los 6 meses, n (%)	24 (27,6)	38 (90,5)	26 (25,7%)	31 (59,6%)
Sin recurrencia dentro de los 6 meses, n (%)	63 (72,4)	4 (9,5)	75 (74,3%)	21 (40,4%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹				
Odds ratio	24,94		4,26	
IC 95%	8,04/77,39		2,09/8,67	
Valor de p	<0,001		<0,001	
Diferencia con respecto a la simulación ²				
Diferencia porcentual	62,9%		33,9%	
IC 95%	(50,0%, 75,8%)		(18,0%, 49,7%)	
Valor de p	<0,001		<0,001	

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El Odds ratio y el intervalo de confianza del 95% se basan en Mantel-Haenszel. El valor de p procede de un test de chi-cuadrado con corrección por continuidad que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin recurrencia de uveítis a los 6 meses.

² El valor de p procede de un test de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para asociación general que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin recurrencia de uveítis a los 6 meses.

Tabla 4: Proporción de sujetos con recurrencia de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 6 meses (Población ITT): Estudios de uveítis combinados

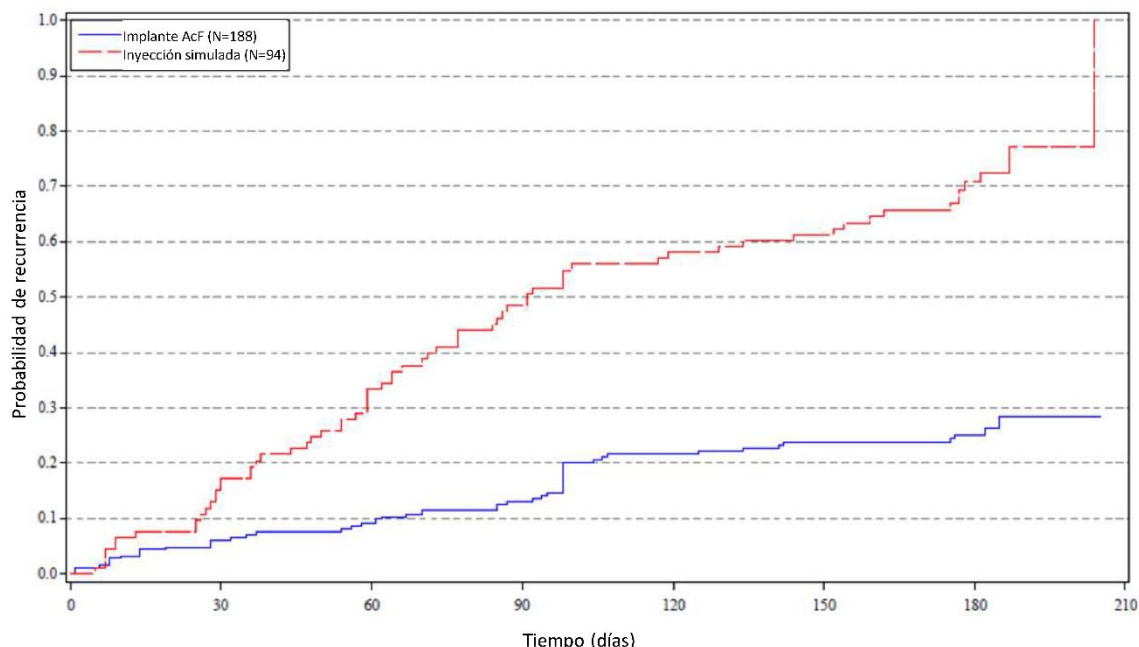
Población ITT		
	Implante AcF (N=188)	Inyección simulada (N=94)
Recurrencia dentro de los 6 meses, n (%)	50 (26,6)	69 (73,4)
Sin recurrencia dentro de los 6 meses, n (%)	138 (73,4)	25 (26,6)
Diferencia con respecto a la simulación ¹		
Odds ratio	7,62	
IC 95%	(4,35, 13,34)	
Valor de p	<0,001	
Diferencia con respecto a la simulación ²		
Diferencia porcentual	46,8%	
IC 95%	(35,9%, 57,8%)	
Valor de p	<0,001	

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El Odds ratio y el intervalo de confianza del 95% se basan en Mantel-Haenszel. El valor de p procede de un test de chi-cuadrado con corrección por continuidad que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin recurrencia de uveítis a los 6 meses.

² El valor de p procede de un test de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para asociación general que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin recurrencia de uveítis a los 6 meses.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta las primeras recurrencias de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 6 meses (Población ITT): Estudios de uveítis combinados



El valor de p ($p < 0,001$) que compara las dos distribuciones de tiempo hasta la recurrencia de uveítis se basa en una prueba de log-rank.

En la población ITT, la recurrencia de uveítis en el ojo de estudio notificada a los 6 meses fue notablemente ($p < 0,001$) inferior en el grupo de ILUVIEN (37,9%) en comparación con el grupo de inyección simulada (97,6%); el Odds ratio para la diferencia con respecto a la inyección simulada fue 67,09 (IC del 95%: 8,81, 511,06).

La persistencia de la eficacia se demostró utilizando los resultados a 36 meses del estudio de Fase 3 iniciado en primer término (PSV-FAI-001) (ver la tabla de los resultados del criterio de valoración de la eficacia en PSV-FAI-001 que compara la proporción de recurrencia de uveítis en el ojo de estudio frente al control simulado y la figura, para una comparación del tiempo hasta la recurrencia de uveítis en estos grupos de tratamiento).

Tabla 5: Proporción de sujetos con recurrencia de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 36 meses (Población ITT): PSV-FAI-001

Población ITT		
	Tiempo (días)	
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)
Recurrencia dentro de los 36 meses, n (%)	57 (65,5%)	41 (97,6%)
Sin recurrencia dentro de los 36 meses, n (%)	30 (34,5%)	1 (2,4%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹		
Odds ratio	21,58	
IC 95%	(2,83, 164,70)	
Valor de p	<0,001	
Diferencia con respecto a la simulación ²		
Diferencia porcentual	32,1%	

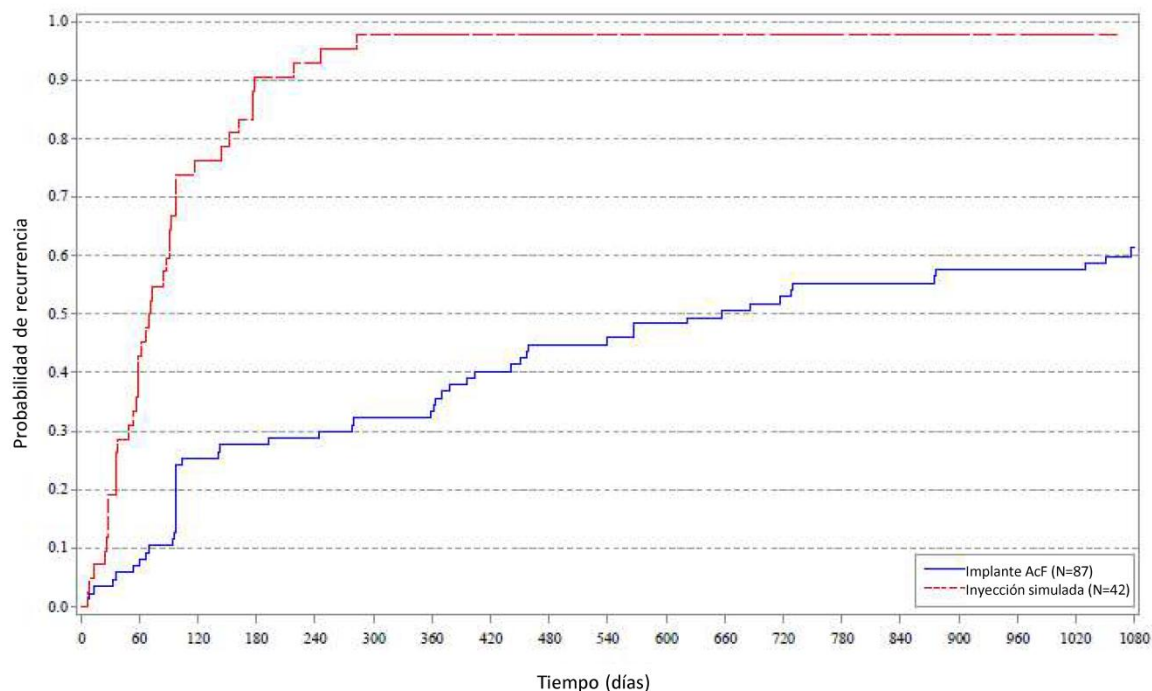
IC 95%	(21,1%, 43,1%)
Valor de p	<0,001

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El Odds ratio y el intervalo de confianza del 95% se basan en Mantel-Haenszel. El valor de p procede de un test de chi-cuadrado con corrección por continuidad que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin recurrencia de uveítis a los 36 meses.

² El valor de p procede de un test de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para asociación general que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin recurrencia de uveítis a los 36 meses.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta las primeras recurrencias de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 36 meses (Población ITT): PSV-FAI-001



En la población ITT, la recurrencia de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 36 meses fue significativamente inferior ($p < 0,001$) en el grupo de ILUVIEN en comparación con el grupo de inyección simulada.

Tabla 6: Número de recurrencias de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 6 meses (Población por intención de tratar (ITT)): PSV-FAI-001 y PSV-FAI-005

	Población ITT			
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)	Implante AcF (N=101)	Inyección simulada (N=52)
Número total de recurrencias	36	70	59	53
Número de pacientes con una recurrencia como mínimo	24	38	26	31
Número de recurrencias por paciente				
N	87	42	101	52
Media (DE)	0,4 (0,76)	1,7 (1,07)	0,6 (1,34)	1,0 (1,21)
Mediana	0,0	1,0	0,0	1,0
Mínimo, máximo	(0, 3)	(0, 5)	(0, 9)	(0, 6)

0	63 (72,4%)	4 (9,5%)	75 (74,3%)	21 (40,4%)
1	14 (16,1%)	18 (42,9%)	12 (11,9 %)	18 (34,6%)
2	8 (9,2%)	10 (23,8%)	4 (4,0 %)	8 (15,4%)
3	2 (2,3%)	9 (21,4%)	7 (6,9%)	3 (5,8 %)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,9%)
5	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
>5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,9%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹				
Estimado	-1,3		-0,4	
IC 95%	(-1,62, -0,88)		(-0,87, 0,00)	
Valor de p	<0,001		0,051	

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El valor de p procede de un análisis de varianza de una muestra con el grupo de tratamiento como efecto fijo que compara la cantidad media de recurrencias de uveítis dentro de los 36 meses.

Tabla 7: Número de recurrencias de uveítis en el ojo de estudio dentro de los 36 meses (Población por intención de tratar (ITT)): PSV-FAI-001

Población ITT		
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)
Número total de recurrencias	149	223
Número de pacientes con una recurrencia como mínimo	57	41
Número de recurrencias por paciente		
N	87	42
Media (DE)	1,7 (2,42)	5,3 (3,84)
Mediana	1,0	5,0
Mínimo, máximo	(0, 15)	(0, 15)
0	30 (34,5%)	1 (2,4%)
1	29 (33,3%)	5 (11,9%)
2	7 (8,0%)	7 (16,7%)
3	8 (9,2%)	4 (9,5%)
4	4 (4,6%)	3 (7,1%)
5	2 (2,3%)	5 (11,9%)
>5	7 (8,0%)	17 (40,5%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹		
Estimado	-3,6	
IC 95%	(-4,89, -2,30)	
Valor de p	<0,001	

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El valor de p procede de un análisis de varianza de una muestra con el grupo de tratamiento como efecto fijo que compara la cantidad media de recurrencias de uveítis dentro de los 36 meses.

Los pacientes tratados con ILUVIEN experimentaron significativamente menos recurrencias dentro de los 36 meses que los tratados con la inyección simulada (1,7 recurrencias frente a 5,3 recurrencias, respectivamente, $p < 0,001$).

Tabla 8: Número de tratamientos adicionales para uveítis en el ojo de estudio dentro de los 6 meses (Población ITT): PSV-FAI-001 y PSV-FAI-005

Población ITT				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)	Implante AcF (N=101)	Inyección simulada (N=52)
Esteroide o inmunosupresor sistémico				
Número total de recurrencias	21	24	25	14
Número de sujetos con una recurrencia como mínimo	13 (14,9%)	16 (38,1%)	14 (13,9%)	11 (21,2%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹				
Diferencia porcentual	23,2%		7,3%	
IC 95%	(6,7%, 39,6%)		(-5,7%, 20,3%)	
Valor de p	0,003		0,249	
Esteroide intra/periocular				
Número total de recurrencias	5	35	2	19
Número de sujetos con una recurrencia como mínimo	5 (5,7%)	24 (57,1%)	2 (2%)	19 (36,5%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹				
Diferencia porcentual	51,4%		34,6%	
IC 95%	(35,7%, 67,1%)		(21,2%, 47,9%)	
Valor de p	<0,001		<0,001	
Esteroide tópico				
Número total de recurrencias	17	22	11	17
Número de sujetos con una recurrencia como mínimo	15 (17,2%)	18 (42,9%)	10 (9,9%)	12 (23,1%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹				
Diferencia porcentual	25,6%		13,2%	
IC 95%	(8,7%, 42,6%)		(0,3%, 26,0%)	
Valor de p	0,002		0,028	

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El valor de p procede de un test de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para asociación general que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin uso de terapia adicional.

Tabla 9: Número de tratamientos adicionales para uveítis en el ojo de estudio dentro de los 36 meses (Población ITT): PSV-FAI-001

Población ITT		
	Implante AcF (N=87)	Inyección simulada (N=42)
Esteroide o inmunosupresor sistémico		
Número total de recurrencias	61	45
Número de sujetos con una recurrencia como mínimo	30 (34,5%)	21 (50,0%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹		
Diferencia porcentual	15,5%	
IC 95%	(-2,6%, 33,6%)	
Valor de p	0,092	
Esteroide intra/periocular		
Número total de recurrencias	23	99
Número de sujetos con una recurrencia como mínimo	17 (19,5%)	29 (69,0%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹		

Diferencia porcentual	49,5%	
IC 95%	(33,2%, 65,8%)	
Valor de p	<0,001	
Esteroides tópicos		
Número total de recurrencias	40	47
Número de sujetos con una recurrencia como mínimo	24 (27,6%)	24 (57,1%)
Diferencia con respecto a la simulación ¹		
Diferencia porcentual	29,6%	
IC 95%	(11,9%, 47,2%)	
Valor de p	0,001	

AcF= acetónido de fluocinolona

¹ El valor de p procede de un test de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para asociación general que compara entre grupos de tratamiento la cantidad de sujetos con y sin uso de terapia adicional.

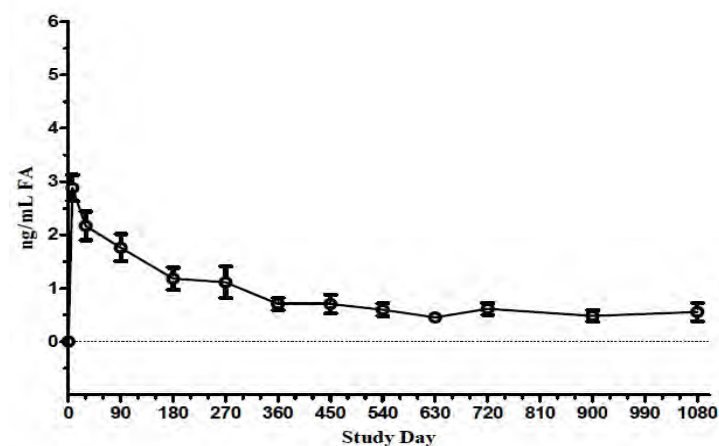
Una cantidad significativamente menor de pacientes tratados con ILUVIEN frente a la inyección simulada requirió tratamiento adicional con esteroides intra/perioculares (19,5% frente a 69,0% respectivamente, $p < 0,001$), o esteroides tópicos (27,6% frente a 57,1% respectivamente, $p = 0,001$). Menos pacientes requirieron tratamiento adicional con inmunosupresores o esteroides sistémicos (34,5% frente a 50,0% respectivamente, $p = 0,092$).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento del edema macular diabético (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un estudio de farmacocinética en humanos (C-01-06-002, el estudio FAMOUS), las concentraciones plasmáticas de acetónido de fluocinolona estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo (100 pg/ml) en todos los puntos temporales, del día 1 al mes 36. Las concentraciones máximas de acetónido de fluocinolona en el humor acuoso se observaron el día 7 para la mayoría de los sujetos. Las concentraciones de acetónido de fluocinolona en el humor acuoso disminuyeron en los primeros 3-6 meses, y permanecieron básicamente en los mismos valores hasta el mes 36 en los sujetos a los que no se les repitió el tratamiento. Los sujetos a los que se les repitió el tratamiento experimentaron una segunda concentración máxima de acetónido de fluocinolona, similar a la que había seguido a la dosis inicial. Tras la repetición del tratamiento, las concentraciones de acetónido de fluocinolona en el humor acuoso volvieron a niveles aproximadamente similares a los observados con el primer tratamiento.

Figura 6: Niveles de AcF en el humor acuoso humano en sujetos que recibieron 1 implante de ILUVIEN (Estudio FAMOUS)



5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El acetónido de fluocinolona ha demostrado ser teratógeno en ratones y conejos tras la administración sistémica. No se dispone de datos sobre mutagenia, carcinogenia ni toxicidad para el desarrollo del acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente. Sin embargo, el acetónido de fluocinolona administrado intravítreamente no fue detectable sistémicamente y, por tanto, no se prevén efectos sistémicos.

Se observaron efectos locales (lesiones degenerativas focales que afectan a las fibras de las regiones polar posterior y cortical posterior del cristalino) en conejos en dosis de acetónido de fluocinolona intravítreo superiores a la dosis usada clínicamente. También se observaron efectos locales (cicatrización retiniana focal) en conejos tratados tanto con dispositivos que contenían placebo como con dispositivos que contenían acetónido de fluocinolona. Esta cicatrización no se observó clínicamente en humanos, y se presupone que se debe a las diferencias anatómicas entre el ojo del conejo y el ojo humano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol polivinílico
Tubo de poliimida
Adhesivo de silicona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años
Tras la primera apertura de las tapas, usar de inmediato.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar o congelar.
No abrir la bandeja sellada hasta inmediatamente antes de la aplicación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El implante se suministra en un aplicador para un único uso, con una aguja de calibre 25. Cada aplicador estéril contiene un implante cilíndrico de color castaño claro, de 3,5 mm de largo. El aplicador está envasado en una bandeja plástica sellada con tapa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Desechar el aplicador en forma segura en un contenedor para elementos cortantes biopeligrosos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alimera Sciences Europe Limited
77 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76832

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: Enero de 2013

Renovación de la autorización: 6 de abril de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021