

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

OZURDEX 700 mikrogram intravitrealt implantat i applikator

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et implantat indeholder 700 mikrogram dexamethason.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Intravitrealt implantat i applikator.

Injektionssprøjte til engangsbrug, der indeholder et stavformet implantat, som ikke er synligt. Implantatet er ca. 0,46 mm i diameter og 6 mm langt.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

OZURDEX er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- synsforringelse som følge af diabetisk maculaødem (DME), som er pseudofake, eller som vurderes ikke at opnå tilstrækkelig respons med, eller som er uegnede til, ikke-kortikosteroid behandling
- maculaødem efter enten retinal grenveneokklusion (BRVO) eller retinal centralveneokklusion (CRVO) (se pkt. 5.1)
- inflammation i øjets posteriore segment, der præsenteres som ikke-infektøs uveitis.

### 4.2 Dosering og administration

OZURDEX skal indgives af en speciallæge i oftalmologi med erfaring i injektioner i corpus vitreum.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er et OZURDEX-implantat, der indgives intravitrealt i det berørte øje. Samtidig behandling af begge øjne frarådes (se pkt. 4.4).

#### DME

For patienter, der er blevet behandlet med OZURDEX og har oplevet initial respons, og som efter lægens mening kan have gavn af genbehandling uden at blive udsat for en betydelig risiko, bør genbehandling overvejes.

Genbehandling kan udføres efter ca. 6 måneder, hvis patienten oplever nedsat syn og/eller en forøgelse i retinal tykkelse, sekundært til tilbagevendende eller forværring af diabetisk maculaødem.

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med virkningen eller sikkerheden ved gentagen administration ved DME ud over 7 implantater.

#### RVO og uveitis

Gentagne doser skal overvejes, hvis en patient oplever respons på behandlingen efterfulgt af et synstab i visuel skarphed og efter lægens skøn kan få gavn af en gentagelse af behandlingen uden at blive udsat for væsentlig risiko (se pkt. 5.1).

Patienter, som opnår og bibeholder et forbedret syn, skal ikke behandles igen. Patienter, som oplever en synsforværring, som ikke bremses af OZURDEX, skal ikke behandles igen.

Der foreligger kun meget begrænset information om administration af gentagne doser med intervaller på under 6 måneder (se pkt. 5.1).

Oplysninger om de nuværende sikkerhedserfaringer med gentagen behandling ud over 2 implantater ved ikke-infektiøs uveitis i øjets posteriore segment og ved retinal veneokklusion er anført i pkt. 4.8.

Patienterne skal overvåges efter injektionen for at kunne iværksætte tidlig behandling ved forekomst af infektion eller forhøjet intraokulært tryk (se pkt. 4.4).

### Særlige populationer

#### *Ældre (≥ 65 år)*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

#### *Nedsat nyrefunktion*

OZURDEX er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, men der er dog ikke behov for særlige hensyn til denne population.

#### *Nedsat leverfunktion*

OZURDEX er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, men der er dog ikke behov for særlige hensyn til denne population.

#### *Pædiatrisk population*

Brug af OZURDEX hos den pædiatriske population er ikke relevant ved

- diabetisk maculaødem
- maculaødem efter enten retinal grenveneokklusion (BRVO) eller retinal centralveneokklusion (CRVO).

OZURDEX' sikkerhed og virkning hos børn og unge med uveitis er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

OZURDEX er et intravitrealt implantat i applikator til engangsbrug, kun til intravitreal anvendelse. Hver applikator må kun bruges til behandling af et enkelt øje.

Den intravitreale injektionsprocedure skal foregå under kontrollerede aseptiske forhold, som omfatter brug af sterile handsker, steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekulum (eller tilsvarende).

Patienten skal informeres om selv at administrere bredspektrede antimikrobielle øjendråber dagligt 3 dage før og efter hver injektion. Før injektionen skal den periokulære hud, øjenlåget og øjets overflade desinficeres (for eksempel ved brug af 5 % povidoniodiddråber i konjunktiva, som i de kliniske studier til godkendelse af OZURDEX), og der skal gives passende lokalanalgesi. Tag pakningen ud af folieposen, og efterse den for skader (se pkt. 6.6). Åbn derefter folieposen i et sterilt felt, og anbring forsigtigt applikatoren på en steril bakke. Fjern forsigtigt hættten fra applikatoren. Applikatoren skal bruges straks efter, at folieposen er åbnet.

Hold applikatoren med den ene hånd, og træk sikkerhedsfligen direkte væk fra applikatoren. Fligen må ikke vrides eller bøjes. Med nålens skråspids opad og væk fra sclera føres nålen ca. 1 mm ind i sclera og rettes derefter ind mod midten af øjet i corpus vitreum, indtil silikoneomslaget rører conjunctiva. Tryk langsomt på udløserknappen, indtil der høres eller fornemmes et klik. Kontroller, før applikatoren fjernes fra øjet, at udløserknappen er trykket helt ned og fastlåst i niveau med applikatoroverfladen. Fjern nålen i samme retning, som da den blev indført i corpus vitreum.

Anvend indirekte oftalmoskopi i injektionskvadranten straks efter injektionen af OZURDEX for at kontrollere, at implanteringen lykkedes. Visualiseringen er mulig i de fleste tilfælde. I sjældne

tilfælde, hvor implantatet ikke kan visualiseres, benyttes en steril vatpind, som trykkes let mod injektionsstedet for at synliggøre implantatet.

Efter den intravitreale injektion skal patienten fortsat behandles med et bredspektret antimikrobielt middel.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv eller mistænkt okulær eller periokulær infektion, inklusive de fleste virussygdomme i cornea og conjunctiva, inklusive aktiv epitelial herpes simplex keratitis (dendritisk keratitis), vaccinia, varicella, mykobakterielle infektioner og svampeinfektioner.
- Fremskredent glaukom, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med lægemidler alene.
- Afakiske øjne med ruptur af bageste linsekapsel.
- Øjne med forkammerlinse (*Anterior Chamber Intraocular Lens* [ACIOL]), iris-fikseret eller transskleralt fikseret intraokulær linse og ruptur af bageste linsekapsel.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med OZURDEX, kan være forbundet med endoftalmitis, intraokulær inflammation, forhøjet intraokulært tryk og nethindeløsning. Der skal altid anvendes korrekte aseptiske injektionsteknikker. Derudover skal patienterne overvåges efter injektionen, så der kan iværksættes tidlig behandling ved forekomst af infektion eller forhøjet intraokulært tryk (IOP). Overvågningen kan bestå af kontrol for perfusion af synsnervepapillen straks efter injektionen, tonometri inden for 30 minutter efter injektionen og biomikroskopi 2-7 dage efter injektionen.

Patienterne skal informeres om straks at rapportere eventuelle symptomer, der kan være tegn på endoftalmitis eller en eller flere af ovennævnte hændelser, f.eks. øjensmerter, sløret syn osv. (se pkt. 4.8).

Alle patienter, som har en rift i bageste linsekapsel, f.eks. dem, der har en bagkammerlinse (f.eks. som følge af kataraktoperation), og/eller dem, som har en irisåbning til glaslegemets hulrum (f.eks. på grund af iridektomi) med eller uden tidligere vitrektomi, har risiko for implantatmigration til forkammeret. Implantatmigration til forkammeret kan føre til corneaødem. Vedvarende alvorligt corneaødem kan udvikle sig, så hornhindetransplantation bliver nødvendig. Hos andre end de patienter, hvor OZURDEX er kontraindiceret (se pkt. 4.3) og ikke bør anvendes, skal OZURDEX anvendes med forsigtighed og kun efter omhyggelig vurdering af risici/fordele. Disse patienter skal monitoreres tæt for at muliggøre tidlig diagnosticering og behandling af implantatmigration.

Kortikosteroider, herunder OZURDEX, kan inducere katarakt (herunder posteriort subkapsulært katarakt), forhøjet intraokulært tryk og glaukom og kan resultere i sekundære øjeninfektioner.

I de 3-årige kliniske studier med DME gennemgik 59 % af patienterne med et fakisk forsøgsøje, der blev behandlet med OZURDEX, en kataraktoperation i forsøgsøjet (se pkt. 4.8).

Efter den første injektion synes forekomsten af katarakt at være højere hos patienter med ikke-infektøs uveitis i det posteriore segment sammenlignet med BRVO/CRVO-patienter. Der er i kliniske BRVO-/CRVO-studier hyppigere rapporteret om katarakt hos patienter med fakisk linse, der har fået endnu en injektion (se pkt. 4.8). Kun hos 1 ud af 368 patienter var kataraktkirurgi nødvendig i løbet af den første behandling og hos 3 ud af 302 patienter i løbet af den anden behandling. I studiet med ikke-infektøs uveitis blev 1 ud af de 62 patienter med intraokulær linse opereret for katarakt efter en enkelt injektion.

Prævalensen af konjunktivalblødning hos patienter med ikke-infektøs uveitis i det posteriore segment synes at være højere sammenlignet med BRVO/CRVO og DME. Dette kan muligvis tilskrives den

intravitreale injektionsprocedure eller samtidig brug af kortikosteroider eller non-steroider antiinflammatoriske lægemidler lokalt og/eller systemisk. Behandling er ikke påkrævet, eftersom der sker en spontan helbredelse.

Som forventet ved okulær steroidbehandling og intravitreale injektioner kan der ses forhøjet intraokulært tryk. Stigningen i intraokulært tryk kan normalt håndteres med medicin, der sænker det intraokulære tryk (se pkt. 4.8). Ud af de patienter, som fik en forhøjelse på  $\geq 10$  mmHg fra *baseline*, indtraf denne forhøjelse mellem 45 og 60 dage efter injektionen hos de fleste. Regelmæssig kontrol af det intraokulære tryk, uanset trykket ved *baseline*, er derfor nødvendig, og efter injektionen skal enhver forhøjelse behandles efter behov på en tilstrækkelig måde. Patienter under 45 år med maculaødem efter retinal veneokklusion eller inflammation i øjets posteriore segment i form af ikke-infektøs uveitis har større risiko for at få forhøjet intraokulært tryk.

Kortikosteroider skal gives med forsigtighed til patienter med okulær viral (f.eks. herpes simplex) infektion i anamnesen og må ikke gives til patienter med aktiv okulær herpes simplex.

Sikkerheden og virkningen af OZURDEX, der indgives i begge øjne samtidigt, er ikke blevet undersøgt. Det frarådes derfor at behandle begge øjne samtidigt.

OZURDEX er ikke blevet undersøgt hos patienter med maculaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) med signifikant retinal iskæmi. Derfor frarådes behandling med OZURDEX.

Et begrænset antal forsøgspersoner med type 1-diabetes blev undersøgt i fase III-studierne, og responsen på OZURDEX hos disse forsøgspersoner var ikke signifikant anderledes end hos forsøgspersoner med type 2-diabetes.

Ved RVO blev 2 % af de patienter, som fik OZURDEX, behandlet med antikoagulantia. Der blev ikke rapporteret om uønskede blødningshændelser hos disse patienter. Ved DME fik 8 % af patienterne antikoagulantia. Blandt de patienter, der fik antikoagulantia, var hyppigheden af blødningshændelser omtrent den samme i OZURDEX-gruppen som i gruppen, der fik sham (29 % *versus* 32 %). Blandt de patienter, der ikke fik antikoagulantia, indberettede 27 % af de patienter, der blev behandlet med OZURDEX, uønskede blødningshændelser sammenlignet med 20 % i sham-gruppen. I OZURDEX-gruppen blev blødning i glaslegemet indberettet hos en højere andel af patienter, der fik antikoagulantia (11 %), sammenlignet med patienter, der ikke fik antikoagulantia (6 %).

Op til 56 % af patienterne fik trombocytfunctions hæmmende lægemidler, f.eks. clopidogrel, på et tidspunkt under de kliniske studier. For patienter, der fik samtidige trombocytfunctions hæmmende lægemidler, blev der indberettet uønskede blødningshændelser hos en lidt højere andel i OZURDEX-gruppen (op til 29 %) sammenlignet med sham-gruppen (op til 23 %), uanset indikation og antal behandlinger. De hyppigst rapporterede uønskede blødningshændelser var konjunktivalblødning (op til 24 %).

OZURDEX skal bruges med forsigtighed til patienter, som får antikoagulerende eller trombocytfunctions hæmmende lægemidler.

#### Synsforstyrrelser

Der kan rapporteres synsforstyrrelser ved systemisk og topikal anvendelse af kortikosteroider. Hvis en patient har symptomer, såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal vurdering af mulige årsager overvejes; disse kan omfatte katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), der er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Systemisk absorption er minimal, og der forventes ingen interaktioner.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Studier hos dyr har vist teratogene virkninger efter intraokulær anvendelse (se pkt. 5.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brug af intravitreal indgivet dexamethason hos gravide kvinder. Ved systemisk langtidsbehandling med glukokortikoider under graviditeten øges risikoen for intrauterin væksthæmning og binyrebarkinsufficiens hos nyfødte. Selv om den systemiske eksponering for dexamethason må forventes at være meget lav efter lokal, intraokulær behandling, bør OZURDEX ikke anvendes under graviditet, medmindre de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fostret.

### Amning

Dexamethason udskilles i brystmælk. Der forventes dog ingen påvirkning af barnet på grund af indgivelsesmåden og de resulterende systemiske niveauer. OZURDEX anbefales dog ikke til ammende kvinder, medmindre det er klart nødvendigt.

### Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

OZURDEX kan have en moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter kan opleve midlertidigt nedsat syn efter indgivelse af OZURDEX via intravitreal injektion (se pkt. 4.8). De bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før denne tilstand har fortaget sig.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger efter behandling med OZURDEX er dem, der hyppigst observeres ved oftalmisk steroidbehandling eller intravitreale injektioner (henholdsvis forhøjet IOP, kataraktdannelse og konjunktival eller vitreal blødning).

Mindre hyppigt indberettede, men mere alvorlige, bivirkninger omfatter endoftalmitis, nekrotiserende retinitis, retinaløsning og retinarift.

Med undtagelse af hovedpine og migræne blev der ikke identificeret nogen systemiske bivirkninger for lægemidlet ved anvendelsen af OZURDEX.

### Liste i tabelform over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske fase III-studier (DME, BRVO/CRVO og uveitis), der anses for at være relateret til OZURDEX-behandling, samt fra spontane indberetninger er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse i nedenstående tabel ved brug af følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppering er angivet efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 1 Bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Migræne
Øjne	Meget almindelig	Forhøjet intraokulært tryk**, katarakt**, konjunktival blødning*
	Almindelig	Okulær hypertension, subkapsulær katarakt, glaslegemeblødning**, forringet klarsyn*, synsforringelse/-forstyrrelse, glaslegemeløsning*, flyvende fluer*, glaslegemeuklarhed*, blefaritis, øjensmerter*, fotopsi*, konjunktivalblødning* konjunktival hyperæmi*
	Ikke almindelig	Nekrotiserende retinitis, endoftalmitis*, glaukom, retinaløsning*, retinarift*, hypotoni i øjet*, inflammation i forkammeret*, forkammerceller/lysglimt*, unormal fornemmelse i øjet*, øjenlågskløe, sclerahyperæmi*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Migration af implantat* med eller uden corneaødem (se også pkt. 4.4), forkert placering af implantat, der medfører skade på øjenvæv*

\* angiver bivirkninger, der anses for at være relaterede til den intravitreale injektionsprocedure (bivirkningshyppigheden er proportional med antallet af givne behandlinger).

\*\* i et 24-måneders *real world* observationsstudie af behandling af maculaødem efter RVO og ikke-infektøs uveitis i øjets posteriore segment blev følgende bivirkninger indberettet hyppigere hos patienter, som fik > 2 injektioner, *versus* patienter, som fik ≤ 2 injektioner; kataraktdannelse (24,7 % *versus* 17,7 %), kataraktprogression (32,0 % *versus* 13,1 %), glaslegemeblødning (6,0 % *versus* 2,0 %) og forhøjet IOP (24,0 % *versus* 16,6 %).

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Diabetisk maculaødem

OZURDEX' kliniske sikkerhed hos patienter med diabetisk maculaødem blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, sham-kontrollerede fase III-studier. I begge studier blev i alt 347 patienter randomiseret til og fik OZURDEX, og 350 patienter fik sham.

De hyppigst indberettede bivirkninger i hele studieperioden i forsøgsøjet hos de patienter, der fik OZURDEX, var katarakt og forhøjet intraokulært tryk (se nedenfor).

I de 3-årige kliniske studier med DME havde 87 % af de patienter med et fakisk forsøgsøje, som blev behandlet med OZURDEX, nogen grad af linseopacificering/tidlig katarakt ved *baseline*. Forekomsten af alle observerede katarakttyper (dvs. kortikal katarakt, diabetisk katarakt, nukleær katarakt, subkapsulær katarakt, lentikulær katarakt, katarakt) var 68 % hos OZURDEX-behandlede patienter med et fakisk forsøgsøje over de 3-årige studier. 59 % af patienterne med et fakisk forsøgsøje havde behov for kataraktoperation inden det endelige 3-års besøg, og hos hovedparten blev den udført i det 2. og 3. år.

Det intraokulære middeltryk i forsøgsøjet ved *baseline* var det samme i begge behandlingsgrupper (15,3 mmHg). Middelstigningen i intraokulært tryk fra *baseline* oversteg ikke 3,2 mmHg over alle besøg i OZURDEX-gruppen, og det intraokulære middeltryk toppede ved besøget 1,5 måneder efter injektion og var omtrent vendt tilbage til *baseline*-niveauet ved måned 6 efter hver injektion. Hastigheden og størrelsen af stigningen i det intraokulære tryk efter OZURDEX-behandling var ikke forøget efter gentagen injektion med OZURDEX.

28 % af de patienter, der blev behandlet med OZURDEX, havde en stigning i intraokulært tryk på ≥ 10 mmHg i forhold til *baseline* ved et eller flere besøg under studierne. Ved *baseline* havde 3 % af

patienterne behov for medicin til sænkning af det intraokulære tryk. Samlet set brugte 42 % af patienterne medicin til sænkning af det intraokulære tryk i forsøgsøjjet på et vilkårligt tidspunkt i løbet af de 3-årige studier, og størstedelen af disse patienter havde behov for mere end én medicinering. Brugen toppede (33 %) i de første 12 måneder og forblev omtrent den samme fra år til år.

I alt 4 patienter (1%), der blev behandlet med OZURDEX, gennemgik en operation i forsøgsøjjet til behandling af forhøjet intraokulært tryk. En patient, som blev behandlet med OZURDEX, havde behov for incisionskirurgi (trabekulektomi) til behandling af steroidinduceret intraokulær trykforhøjelse, 1 patient fik foretaget en trabekulektomi på grund af fibrin i forkammeret, der blokerede udstrømningen af vand og medførte forhøjet intraokulært tryk, 1 patient fik foretaget en iridotomi på grund af snærvinklet glaukom, og 1 patient fik foretaget en iridektomi som følge af kataraktoperation. Ingen af patienterne havde behov for fjernelse af implantatet ved vitrektomi for at kontrollere det intraokulære tryk.

#### BRVO/CRVO

OZURDEX' kliniske sikkerhed hos patienter med maculaødem efter retinal central- eller grenveneokklusion (BRVO) er blevet vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, sham-kontrollerede fase III-studier. I alt 427 patienter blev randomiseret til at få OZURDEX og 426 til at få sham i de to fase III-studier. I alt 401 patienter (94 %), der blev randomiseret til behandling med OZURDEX, fuldførte den indledende behandlingsperiode (op til dag 180).

I alt 47,3 % af patienterne oplevede mindst én bivirkning. De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som fik OZURDEX, var forhøjet intraokulært tryk (24,0 %) og konjunktivalblødning (14,7 %).

Bivirkningsprofilen for BRVO-patienter lignede den, som blev observeret hos CRVO-patienter, selvom den generelle forekomst af bivirkninger var højere for undergruppen af patienter med CRVO.

Forhøjet intraokulært tryk (IOP) med OZURDEX nåede maksimum på dag 60 og vendte tilbage til *baseline*-niveau på dag 180. Forhøjelser af IOP krævede enten ikke behandling eller blev håndteret med midlertidig brug af IOP-sænkende lægemidler til lokal brug. I løbet af den indledende behandlingsperiode krævedes laserbehandling eller operation for at håndtere forhøjet IOP i forsøgsøjjet hos 0,7 % (3/421) af de patienter, som fik OZURDEX, sammenlignet med 0,2 % (1/423), som fik sham.

Bivirkningsprofilen for 341 patienter, som blev analyseret efter endnu en injektion af OZURDEX, lignede den, som fulgte efter den første injektion. I alt 54 % af patienterne oplevede mindst én bivirkning. Forekomsten af forhøjet IOP (24,9 %) lignede den, som blev observeret efter den første injektion og vendte på tilsvarende vis tilbage til *baseline* efter dag 180 i den ikke-blindede fase. Den generelle forekomst af katarakt var højere efter 1 år sammenlignet med de første 6 måneder.

#### Uveitis

OZURDEX' kliniske sikkerhed hos patienter med inflammation i øjets posteriore segment, der viser sig som ikke-infektøs uveitis, er blevet undersøgt i et maskeret, randomiseret multicenterstudie.

I alt 77 patienter blev randomiseret til at få OZURDEX og 76 patienter til at få sham. I alt 73 af patienterne (95 %), der var randomiseret og blev behandlet med OZURDEX, fuldførte studiet, der forløb over 26 uger.

De hyppigst indberettede bivirkninger i forsøgsøjjet på patienter, der fik OZURDEX, var konjunktivalblødning (30,3 %), forhøjet intraokulært tryk (25,0 %) og katarakt (11,8 %).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal det intraokulære tryk monitoreres og behandles, hvis det skønnes nødvendigt af den tilseende læge.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, antiinflammatoriske stoffer. ATC-kode: S01BA01

Det er påvist, at dexamethason, et potent kortikosteroid, hæmmer inflammation gennem hæmning af ødem, fibrinaflejring, læk fra kapillærer og fagocytisk migrering af den inflammatoriske respons. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) er et cytokin, som karakteriseres ved forhøjede koncentrationer ved maculaødem. Det er en kraftig promotor for vaskulær permeabilitet. Kortikosteroider har vist sig at inhibere ekspresionen af VEGF. Kortikosteroider forebygger desuden frigivelsen af prostaglandiner, hvoraf nogle er identificeret som mediatorer for cystisk maculaødem.

Klinisk virkning og sikkerhed

#### Diabetisk maculaødem

OZURDEX' effekt blev vurderet i to 3-årige multicenter-, dobbeltblindede, randomiserede, sham-kontrollerede parallelle studier med identisk design, som i alt omfattede 1.048 patienter (studie 206207-010 og 206207-011). I alt 351 patienter blev randomiseret til OZURDEX, 347 til dexamethason 350 µg og 350 til sham.

Patienterne egnethed til genbehandling var baseret på retinal tykkelse i det centrale delfelt > 175 mikron ved optisk kohærenstomografi (OCT) eller efter investigators fortolkning af OCT'en for eventuel evidens for residualt retinaødem bestående af intraretinale cyster eller eventuelle områder med øget retinal fortykkelse inden for eller uden for det centrale delfelt. Patienterne fik op til 7 behandlinger med intervaller, som ikke var hyppigere end ca. hver 6. måned.

Escape-behandling var tilladt efter investigators skøn på vilkårlige stadier, men førte til efterfølgende ophør i studierne.

I alt 36 % af de OZURDEX-behandlede patienter afbrød studiedeltagelsen af vilkårlige grunde under studiet sammenlignet med 57 % af sham-patienterne. Ophørsraten på grund af utilsigtede hændelser var omtrent den samme i behandlings- og sham-gruppen (13 % *versus* 11 %). Ophør på grund af manglende virkning var lavere i OZURDEX-gruppen end i sham-gruppen (7 % *versus* 24 %).

De primære og de vigtigste sekundære endepunkter for studierne 206207-010 og 011 er vist i tabel 2. Synsforbedringen i DEX700-gruppen blev korrumpet af dannelse af grå stær. Synsforbedringen blev genetableret efter fjernelse af grå stær.

**Tabel 2. Virkning i studierne 206207-010 og 20607-11 (ITT-population)**

Endepunkt	Studie 206207-010		Studie 206207-011		Puljede studier 206207-010 og 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Sham N = 165	DEX 700 N = 188	Sham N = 185	DEX 700 N = 351	Sham N = 350
Middel af gennemsnitlig ændring i BCVA ( <i>Best Corrected Visual Acuity</i> ) i løbet af 3 år, AUC ( <i>Area Under the Curve</i> )-metode (bogstaver)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P-værdi	0,016		0,366		0,023	
BCVA ≤ 15 bogstaver forbedring fra <i>baseline</i> i år 3/afslutning (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P-værdi	0,038		0,003		< 0,001	
Middelændring i BCVA fra <i>baseline</i> ved år 3/afsluttende besøg (bogstaver)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P-værdi	0,020		0,505		0,054	
Middel af gennemsnitlig ændring i retinal tykkelse på det centrale delfelt (OCT) over 3 år, AUC metode (µm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P-værdi	<0,001		< 0,001		< 0,001	

De primære og de vigtigste sekundære endepunkter for den puljede analyse for pseudofakiske patienter er vist i tabel 3.

**Tabel 3. Virkning hos pseudofakiske patienter (puljede studier 206207-010 og 206207-011)**

Endepunkt	DEX 700 N = 86	Sham N = 101	P-værdi
Middel af gennemsnitlig ændring i BCVA i løbet af 3 år, AUC- metode (bogstaver)	6,5	1,7	<0,001
BCVA ≤ 15 bogstaver forbedring fra <i>baseline</i> i år 3/afslutning (%)	23,3	10,9	0,024
Middelændring i BCVA fra <i>baseline</i> ved år 3/afsluttende besøg (bogstaver)	6,1	1,1	0,004
Middel af gennemsnitlig ændring i OCT retinal tykkelse på det centrale delfelt (OCT) over 3 år, AUC- metode (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

De primære og de vigtigste sekundære endepunkter for den puljede analyse af patienter med en hvilken som helst forudgående behandling er vist tabel 4.

**Tabel 4. Virkning hos patienter med tidligere behandling (Puljede studier 206207-010 og 206207-011)**

Endepunkt	DEX 700 N = 247	Sham N = 261	P-værdi
Middel af gennemsnitlig ændring i BCVA i løbet af 3 år, AUC- metode (bogstaver)	3,2	1,5	0,024
BCVA $\leq$ 15 bogstaver forbedring fra <i>baseline</i> ved år 3/afslutning (%)	21,5	11,1	0,002
Middelændring i BCVA fra <i>baseline</i> ved år 3/afsluttende besøg (bogstaver)	2,7	0,1	0,055
Middel af gennemsnitlig ændring i retinal tykkelse på det centrale delfelt (OCT) middel gennemsnitlig ændring over 3 år, AUC-metode ( $\mu\text{m}$ )	-126,1	-39,0	<0,001

#### BRVO/CRVO

Virningen af OZURDEX blev vurderet i to multicenter-, dobbeltblindede, randomiserede, sham-kontrollerede, parallelle studier med identisk design, der tilsammen omfattede 1.267 patienter, som var randomiseret til at få behandling med dexamethason 350  $\mu\text{g}$  eller 700  $\mu\text{g}$  implantater eller sham (studie 206207-008 og 206207-009). I alt 427 patienter blev randomiseret til OZURDEX, 414 til dexamethason 350  $\mu\text{g}$  og 426 til sham.

På baggrund af den puljede analyse udviste behandlingen med OZURDEX-implantater en væsentlig større forekomst af respondenter, defineret som patienter, som opnår en forbedring på  $\geq$  15 bogstaver fra *baseline* i BCVA (*Best Corrected Visual Acuity*) efter 90 dage efter injektion af et enkelt implantat sammenlignet med sham ( $p < 0,001$ ).

Andelen af patienter, som nåede det primære effektmål i form af en forbedring på  $\geq$  15 bogstaver fra *baseline* i BCVA efter injektion af et enkelt implantat, er vist i tabel 5. Der blev set en behandlingseffekt på det første observationstidspunkt på dag 30. Den maksimale behandlingseffekt blev observeret på dag 60, og forskellen i forekomst af respondenter var statistisk signifikant med positivt udfald til OZURDEX sammenlignet med sham på alle tidspunkter frem til dag 90 efter injektion. Der var fortsat en numerisk større andel af respondenter med en forbedring på  $\geq$  15 bogstaver fra *baseline* i BCVA hos patienter, der blev behandlet med OZURDEX, sammenlignet med sham på dag 180.

**Tabel 5. Andel af patienter med en forbedring på  $\geq$  15 bogstaver fra *baseline* i BCVA (Best Corrected Visual Acuity) i forsøgsøjjet (pooleet, ITT-population)**

Besøg	OZURDEX N = 427	Sham N = 426
Dag 30	21,3 % <sup>a</sup>	7,5 %
Dag 60	29,3 % <sup>a</sup>	11,3 %
Dag 90	21,8 % <sup>a</sup>	13,1 %
Dag 180	21,5 %	17,6 %

<sup>a</sup> Andel væsentlig højere med OZURDEX sammenlignet med sham ( $p < 0,001$ )

Middelændringen fra *baseline* BCVA var væsentlig større med OZURDEX sammenlignet med sham på alle tidspunkter.

I hvert fase III-studie og i den puljede analyse var der væsentlige forskelle i den tid, det tog at opnå en forbedring på  $\geq$  15 bogstaver (3 linjer) i de kumulative BCVA-responskurver med OZURDEX sammenlignet med sham ( $p < 0,001$ ), hvor OZURDEX-behandlede patienter tidligere opnåede en forbedring på 3 linjer i BCVA i forhold til sham-behandlede patienter.

OZURDEX var numerisk bedre end sham til at forebygge synstab, hvilket viste sig ved en lavere andel af patienter, der oplevede synsforværring på  $\geq 15$  bogstaver i OZURDEX-gruppen i løbet af den 6-måneders vurderingsperiode.

I hvert af fase III-studierne og den puljede analyse var middeltykkelsen af retina væsentlig mindre – og middelreduktionen fra *baseline* var væsentlig større – med OZURDEX (-207,9 mikrometer) sammenlignet med sham (-95,0 mikrometer) på dag 90 ( $p < 0,001$ , puljede data). Behandlingseffekten, som blev vurderet med BCVA på dag 90, blev således understøttet af dette anatomiske fund. På dag 180 var reduktionen i retinal middeltykkelse (-119,3 mikrometer) ikke signifikant sammenlignet med sham.

Patienter med en BCVA-score på  $< 84$  ELLER en retinatykkelse på  $> 250$  mikrometer ved OCT (*Optical Coherence Tomography*), og hvor behandling efter investigators skøn ikke ville udsætte patienten for risici, blev fundet egnede til at modtage OZURDEX-behandling i en ikke-blindet forlængelsesfase. Af de patienter, som blev behandlet i den ikke-blindede fase, fik 98 % en OZURDEX-injektion mellem 5 og 7 måneder efter den indledende behandling.

Som i den indledende behandling blev maksimal respons opnået på dag 60 i den ikke-blindede fase. De kumulative responsrater var højere i hele den ikke-blindede fase hos patienter, som fik to på hinanden følgende OZURDEX-injektioner, sammenlignet med patienter, som ikke fik en OZURDEX-injektion i den indledende fase.

Andelen af deltagere var på alle tidspunkter større efter den anden behandling sammenlignet med den første behandling. Derimod medførte en 6-måneders udsættelse af behandlingen en lavere andel deltagere, der reagerede på behandlingen, på alle tidspunkter i den ikke-blindede fase, sammenlignet med de patienter, som fik endnu en OZURDEX-injektion.

#### Uveitis

OZURDEX' kliniske effekt er blevet undersøgt i et maskeret, randomiseret multicenterstudie til behandling af ikke-infektøs okulær inflammation af det posteriore segment hos patienter med uveitis.

I alt 229 patienter blev randomiseret til at få dexamethason-implantat på 350  $\mu\text{g}$  eller 700  $\mu\text{g}$  eller sham. Af disse patienter blev i alt 77 randomiseret til at få OZURDEX, 76 til at få dexamethason 350  $\mu\text{g}$  og 76 til at få sham. I alt 95 % af patienterne fuldførte studiet, der forløb over 26 uger.

Andelen af patienter med en score for glaslegemeuklarhed på 0 i forsøgsøjlet efter 8 uger (primært endepunkt) var 4 gange højere efter behandling med OZURDEX (46,8 %) sammenlignet med sham (11,8 %) ( $p < 0,001$ ). Den statistiske superioritet blev opretholdt til og med uge 26 ( $p \leq 0,014$ ) som vist i tabel 6.

Kurverne for kumulativ responsrate (tiden indtil en score for glaslegemeuklarhed på 0) var signifikant forskellig for OZURDEX-gruppen sammenlignet med sham-gruppen ( $p < 0,001$ ), og de patienter, der fik dexamethason, viste tidligere begyndende behandlingsrespons samt bedre behandlingsrespons.

Forbedringen af glaslegemeuklarheden forekom samtidig med en forbedring af den visuelle skarphed. Andelen af patienter med en forbedring i forsøgsøjlet på mindst 15 bogstaver i forhold til BCVA (*Best Corrected Visual Acuity*) ved *baseline* var efter 8 uger mere end 6 gange højere med OZURDEX (42,9 %) end med sham (6,6 %) ( $p < 0,001$ ). Statistisk superioritet blev opnået efter 3 uger og opretholdt til og med uge 26 ( $p \leq 0,001$ ) som vist i tabel 6.

Procentdelen af patienter, der havde behov for *rescue*-medicin fra *baseline* til uge 8, var næsten 3 gange mindre med OZURDEX (7,8 %) end med sham (22,4 %)  $p = 0,012$ .

**Tabel 6. Andelen af patienter med en score for glaslegemeuklarhed på 0 og en forbedring i forsøgsøjet på  $\geq 15$  bogstaver fra BCVA ved *baseline* (ITT-population)**

Besøg	Score for glaslegemeuklarhed på 0		BCVA-forbedring fra <i>baseline</i> på $\geq 15$ bogstaver	
	DEX 700 N = 77	Sham N = 76	DEX 700 N = 77	Sham N = 76
Uge 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % <sup>a</sup>	3,9 %
Uge 6	42,9 % <sup>a</sup>	9,2 %	41,6 % <sup>a</sup>	7,9 %
Uge 8	46,8 % <sup>a</sup>	11,8 %	42,9 % <sup>a</sup>	6,6 %
Uge 12	45,5 % <sup>a</sup>	13,2 %	41,6 % <sup>a</sup>	13,2 %
Uge 16	40,3 % <sup>b</sup>	21,1 %	39,0 % <sup>a</sup>	13,2 %
Uge 20	39,0 % <sup>c</sup>	19,7 %	40,3 % <sup>a</sup>	13,2 %
Uge 26	31,2 % <sup>d</sup>	14,5 %	37,7 % <sup>a</sup>	13,2 %

<sup>a</sup> p < 0,001; <sup>b</sup> p = 0,010; <sup>c</sup> p = 0,009; <sup>d</sup> p = 0,014

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med OZURDEX hos alle undergrupper af den pædiatriske population for retinal vaskulær okklusion og for diabetisk maculaødem. Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der blev målt plasmakoncentrationer hos en undergruppe på 21 patienter i de to, 6-måneders RVO-effektstudier før indgivelse og på dag 7, 30, 60 og 90 efter intravitreal injektion af et enkelt intravitrealt implantat med 350 µg eller 700 µg dexamethason. 95 % af værdierne for dexamethasons plasmakoncentration for 350 µg-dosisgruppen og 86 % for 700 µg-dosisgruppen var under den nedre kvantificeringsgrænse (0,05 ng/ml). Den højeste koncentration i plasma på 0,094 ng/ml blev observeret hos én forsøgsperson i 700 µg-gruppen. Dexamethasonkoncentrationen i plasma viste sig ikke at være relateret til patienternes alder, kropsvægt eller køn.

Plasmakoncentrationer blev indhentet fra en undergruppe af patienterne i de to pivotale DMA-studier før dosering og på dag 1, 7 og 21 og måned 1,5 og 3 efter intravitreal injektion af et enkelt intravitrealt implantat indeholdende 350 µg eller 700 µg dexamethason. Alle de målte dexamethasonkoncentrationer i plasma for 350 µg-dosisgruppen og 90 % for 700 µg-dosisgruppen var under den nedre kvantificeringsgrænse (0,05 ng/ml). Den højeste plasmakoncentration på 0,102 ng/ml blev observeret hos en forsøgsperson i 700 µg-gruppen. Dexamethasonkoncentrationen i plasma syntest ikke at være relateret til patienternes alder, kropsvægt eller køn.

I et 6-måneders studie med aber efter en enkelt intravitreal injektion af OZURDEX var  $C_{max}$  for dexamethason i corpus vitreum 100 ng/ml på dag 42 efter injektionen og 5,57 ng/ml på dag 91. Dexamethason forblev påviselig i corpus vitreum 6 måneder efter injektionen. Dexamethasonkoncentrationen forekom i faldende størrelsesorden i retina > iris > corpus ciliare > corpus vitreum > kammervand > plasma.

I et *in vitro*-stofskiftestudie, som fulgte inkubationen af [14C]-dexamethason med human cornea, iris, corpus ciliare, choroidea, retina, corpus vitreum og scleravæv i 18 timer, blev der ikke observeret metabolitter. Dette er overensstemmende med resultater fra studier med okulært stofskifte hos kaniner og aber.

Dexamethason omsættes til sidst til lipid og vandopløselige metabolitter, som kan udskilles i galde og urin.

OZURDEX-matricen nedbrydes langsomt til mælkesyre og glykolsyre via simpel hydrolyse og nedbrydes derefter yderligere til kuldioxid og vand.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Der er ingen tilgængelige data for mutagenicitets-, karcinogenicitets-, reproduktions- eller udviklingstoksicitet for OZURDEX. Dexamethason har vist sig at have teratogene virkninger hos mus og kaniner efter oftalmisk anvendelse.

Der er observeret eksponering af dexamethason i det raske/ikke-behandlede øje via kontralateral diffusion hos kaniner efter indgivelse af implantatet i øjets bageste segment.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

- Estertermineret 50:50 poly-D,L-lactid-co-glycolid.
- Syretermineret 50:50 poly D,L-lactid-co-glycolid.

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver pakke indeholder:

En fyldt sprøjte med sterilt implanterbart, stavformet implantat indeholdende 700 mikrogram dexamethason anbragt i nålen (rustfrit stål) i en applikator til engangsbrug.

Applikatoren består af et stempel (rustfrit stål) i en nål, hvor implantatet holdes på plads af et omslag (silikone). Stempelen kontrolleres af et greb på siden af applikatorhuset. Nålen er beskyttet af en hætte, og grebet af en sikkerhedsflig.

Applikatoren, der indeholder implantatet, er pakket i en forseglede foliepose med et tørremiddel.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

OZURDEX er kun til engangsbrug.

Hver applikator må kun bruges til behandling af et enkelt øje.

Applikatoren må ikke bruges, hvis forseglingen på folieposen er beskadiget. Applikatoren skal bruges straks efter, at folieposen er åbnet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road,  
Co. Mayo  
Westport  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/638/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 27/07/2010

Dato for seneste fornyelse: 23 marts 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport, Co Mayo  
Irland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### • Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### • **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale det endelige uddannelsesmateriale med den relevante nationale myndighed.

MAH skal, efter drøftelser og efter aftale med den relevante nationale myndighed i de enkelte medlemsstater, hvor OZURDEX markedsføres, ved lanceringen og efter lanceringen sørge for, at alle øjenklinikker, hvor OZURDEX forventes at blive anvendt, får en opdateret lægeinformationspakke med følgende elementer:

- Information til læger
- Illustration (piktogram) af intravitreal injektionsprocedure

- Informationspakke til patienter

Lægeinformationen skal indeholde/omhandle følgende hovedelementer:

- Produktresumé
- Aseptiske teknikker med henblik på at minimere infektionsrisiko
- Anvendelse af antibiotika
- Teknikker til intravitreal injektion
- Patientkontrol efter intravitreal injektion
- Vigtige tegn og symptomer på bivirkninger i forbindelse med intravitreal injektion, herunder forhøjet intraokulært tryk, glaukom, okulær hypertension, katarakt, traumatisk katarakt relateret til injektionsteknikken, glaslegemeløsning, corpus vitreum-blødning, endoftalmitis, nethindeløsning, nethinderift, dislokation af devicet og forkert anbringelse af implantatet
- De vigtige tegn og symptomer bør omfatte forringelse af synet efter injektionen, smerter eller ubehag i eller omkring øjet, rødme i øjet, som fortsat tager til, øgning af *mouches volantes* ("fluer") eller pletter i synsfeltet, øjensekretion
- Håndtering af bivirkninger relateret til den intravitreale injektion

Informationspakken til patienter skal leveres både i form af en patientinformationsfolder og en lyd-cd, der indeholder følgende hovedelementer:

- Indlægsseddel
- Information om, hvordan man forbereder sig til OZURDEX-behandling
- Information om, hvilke trin der er i forbindelse med behandling med OZURDEX
- Vigtige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger, forringelse af synet efter injektionen, smerter eller ubehag i eller omkring øjet, rødme i øjet, som fortsat tager til, øgning af *mouches volantes* ("fluer") eller pletter i synsfeltet, øjensekretion
- Oplysninger om, hvornår der skal søges akut hjælp hos lægen

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**UDVIDET MÆRKNING PÅ ÆSKE OG POSE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

OZURDEX 700 mikrogram intravitreal implantat i applikator  
dexamethason

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et implantat indeholder 700 mikrogram dexamethason

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder:

- Estertermineret 50:50 poly D,L-lactid-co-glycolid.
- Syretermineret 50:50 poly D,L-lactid-co-glycolid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Et intravitreal implantat i applikator.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravitreal anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke bruges, hvis forseglingen af folieposen er beskadiget.

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato  
Når posen er åbnet, skal applikatoren bruges øjeblikkeligt.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/638/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ APPLIKATOR**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJÆ**

OZURDEX 700 mikrogram intravitreal implantat i applikator  
dexamethason  
Intravitreal anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 implantat.

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Information til brugeren

### OZURDEX 700 mikrogram intravitrealt implantat i applikator dexamethason

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får OZURDEX
3. Sådan får du OZURDEX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i OZURDEX er dexamethason. Dexamethason tilhører en lægemiddelgruppe, som kaldes kortikosteroider.

OZURDEX bruges til at behandle voksne med:

- Synstab som følge af diabetisk maculaødem (DME), hvis du er blevet opereret for grå stær, eller hvis du tidligere ikke har reageret på eller ikke er egnet til andre typer behandling. Ved diabetisk maculaødem er det lysfølsomme lag bagerst i øjet, som kaldes macula, hævet. DME er en lidelse, der rammer nogle mennesker med sukkersyge.
- Synstab hos voksne, der skyldes blokering af blodårer i øjet. Denne blokering medfører en væskeophobning, der forårsager hævelse i det område omkring øjets nethinde (det lysfølsomme lag bagerst i øjet), der kaldes *macula*.

Hævelse af macula kan medføre skader, der påvirker det centrale syn, som bruges til opgaver som læsning. OZURDEX virker ved at reducere hævelsen i macula, hvilket er med til at nedsætte eller forebygge yderligere beskadigelse af macula.

- Inflammation (irritation / betændelse) bagerst i øjet. Denne inflammation fører til nedsat syn og/eller forekomst af "falske fluer" i øjet (sorte pletter eller vattede linjer, der bevæger sig på tværs af synsfeltet). OZURDEX virker ved at reducere denne inflammation.

#### 2. Det skal du vide, før du får OZURDEX

##### Brug ikke OZURDEX

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for dexamethason eller et af de øvrige indholdsstoffer i OZURDEX (angivet i afsnit 6)
- hvis du har en infektion i eller omkring øjet (bakterie, virus eller svamp)
- hvis du har glaukom eller et højt tryk i øjet, som ikke er velkontrolleret med den medicin, du tager
- hvis det øje, der skal behandles, ikke har en linse, og bagsiden af linsekapslen ("sækken") er bristet

- hvis det øje, der skal behandles, er blevet opereret for grå stær og har en kunstig linse, som er blevet implanteret i øjets forkammer (forkammerlinse) eller blev fastgjort til den hvide del af øjet (sclera) eller til den farvede del af øjet (iris), og bagsiden af linsekapslen ("sækken") er bristet

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før din OZURDEX-injektion, hvis:

- du er blevet opereret for grå stær (katarakt), opereret i regnbuehinden (den farvede del af øjet, som bestemmer, hvor meget lys der kommer ind i øjet), eller har fået fjernet glaslegemet inde i øjet
- du tager blodfortyndende medicin
- du tager steroider eller ikke-steroider antiinflammatoriske (inflammationshæmmende) lægemidler gennem munden eller i øjet
- du tidligere har haft en herpes simplex-infektion i øjet (et sår i øjet, der har været der i lang tid, eller smerter i øjet)

Af og til kan injektion af OZURDEX forårsage en infektion i øjet, smerter eller rødme i øjet, eller løsrivelse eller rift i nethinden. Det er vigtigt at opdage og behandle dette så hurtigt som muligt.

Kontakt straks lægen, hvis du efter injektionen får flere øjensmerter, øget ubehag eller forværring af rødme i øjet, oplever lysglimt og pludseligt ser flere "flyvende fluer" (pletter), får delvist blokeret syn, nedsat syn eller øget følsomhed over for lys.

Hos nogle patienter kan trykket i øjet øges eventuelt med udvikling af glaukom. Dette vil du muligvis ikke bemærke, og derfor vil lægen undersøge dig regelmæssigt og give dig behandling for at sænke trykket i øjet, hvis det er nødvendigt.

Hos de fleste patienter, som endnu ikke er blevet opereret for grå stær, kan der forekomme en uklarhed i øjets naturlige linse (grå stær) efter gentagen behandling med OZURDEX. Hvis dette sker, vil dit syn blive nedsat, og du skal sandsynligvis opereres for at fjerne den grå stær. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, hvornår det er bedst at udføre denne operation, men du skal være klar over, at indtil du er parat til operationen, kan dit syn være lige så dårligt eller dårligere, end før du begyndte at få OZURDEX-injektioner.

Implantatet kan flytte sig fra øjets bagside til forsiden hos patienter med en rift i det bageste af linsekapslen og/eller hos dem, som har en åbning i iris. Dette kan føre til hævelse af det klare lag forrest i øjet og forårsage sløret syn. Hvis dette fortsætter i længere tid og ikke bliver behandlet, kan vævstransplantation blive nødvendig.

Injektion af OZURDEX i begge øjne samtidigt er ikke blevet undersøgt og anbefales ikke. Lægen bør ikke foretage injektion af OZURDEX i begge øjne samtidigt.

### **Børn og unge (under 18 år)**

Brugen af OZURDEX hos børn og unge er ikke blevet undersøgt og anbefales derfor ikke.

### **Brug af anden medicin sammen med OZURDEX**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt anden medicin for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

### **Graviditet og amning**

Der er ingen erfaring med brug af OZURDEX hos gravide eller ammende kvinder. OZURDEX bør ikke bruges under graviditet eller amning, medmindre lægen mener, at det er absolut nødvendigt. Hvis du er gravid eller ammer, tror du måske er gravid eller har planer om at blive gravid, skal du tale med din læge om dette før behandling med OZURDEX. Spørg din læge til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Efter behandling med OZURDEX kan du opleve nedsat syn i en kort periode. Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle, hvis dette sker, og indtil dit syn har forbedret sig. Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner.

### 3. Sådan får du OZURDEX

Alle injektioner med OZURDEX gives af en erfaren øjenlæge.

Den anbefalede dosis er 1 implantat, som gives via injektion i øjet. Hvis virkningen af denne injektion fortager sig, og lægen anbefaler det, kan der herefter blive foretaget en injektion af et nyt implantat i øjet.

Lægen vil bede dig om at bruge antibiotiske øjendråber dagligt tre dage før og efter hver injektion for at forebygge eventuel øjeninfektion. Følg disse anvisninger omhyggeligt.

På injektionsdagen vil lægen muligvis bruge antibiotiske øjendråber for at forebygge infektion. Før injektionen vil lægen rense dit øje og øjenlåg. Lægen vil også give dig et lokalbedøvende middel for at nedsætte eller forebygge eventuel smerte i forbindelse med injektionen. Der høres muligvis et klik under injektionen med OZURDEX. Dette er normalt.

**Æsken med lægemidlet indeholder detaljerede instruktioner til lægen om, hvordan OZURDEX-injektionen skal gives.**

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan ses med OZURDEX:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

Forhøjet tryk i øjet, uklarheder i øjets linse (grå stær), blødning på øjets overflade\*

Almindelige

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

Højt tryk i øjet, uklarhed i det bageste af linsen, blødning i det indre øje \*, forringet syn\*, vanskeligheder ved at se klart, løsrivelse af det geleagtige legeme i det indre øje fra det lysfølsomme lag bagest i øjet (løsrivelse af glaslegemet)\*, fornemmelse af pletter for øjet (herunder 'flyvende fluer')\*, fornemmelse af at se gennem dis eller tåge\*, inflammation (betændelseslignende reaktion) i øjenlåget, øjensmerter\*, lysblink\*, hævelse af laget over den hvide del af øjet\*, rødme i øjet\*, hovedpine

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

Alvorlig betændelse i det bageste af øjet (som regel på grund af virusinfektion), alvorlig betændelse eller inflammation i øjet\*, grøn stær (øjensygdom, hvor forhøjet tryk i øjet er forbundet med skade på synsnerven), løsrivelse af det lysfølsomme lag bagest i øjet\* (nethindeløsning), rift i det lysfølsomme lag i bagest i øjet (rift i nethinden)\*, fald i trykket i øjet forbundet med udsivning fra det geleagtige legeme (glaslegemet) i det indre øje\*, inflammation i det indre af den forreste del af øjet\*, forhøjet protein og celler i den forreste del af øjet på grund af inflammation\*, unormal fornemmelse i øjet\*, kløe i øjenlåget, rødme i det hvide af øjet\*, migration ("vandring") af OZURDEX-implantatet fra det bageste til det forreste af øjet med sløret eller forringet syn og muligvis hævelse af den klare del af

øjet (hornhinden) til følge\*, utilsigtet forkert placering af OZURDEX-implantatet\*, migræne

\* Disse bivirkninger kan skyldes injektionsproceduren og ikke selve OZURDEX-implantatet. Jo flere injektioner, du får, jo hyppigere kan disse virkninger optræde.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke OZURDEX efter den udløbsdato, der står på pakningen eller posen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **OZURDEX indeholder**

- Aktivt stof: Dexamethason.
- Hvert implantat indeholder 700 mikrogram dexamethason.
- Øvrige indholdsstoffer: estertermineret 50:50 poly D,L-lactid-co-glycolid og syretermineret 50:50 poly D,L-lactid-co-glycolid.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

OZURDEX er et stavformet implantat, som er placeret i nålen på en applikator. Applikatoren og en pakke tørremiddel er forseglet i en foliepose, som er anbragt i en karton. Hver karton indeholder en applikator med et implantat til engangsbrug.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om navn, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg/ Nederland**  
Allergan n.v  
Tél/Tel: +32 (0)2 351 24 24

**Latvija**  
Allergan Baltics UAB  
Tel: +371 676 60 831

**България**

Allergan България ЕООД  
Тел.: +359 (0) 800 20 280

**Česká republika**

Allergan CZ s.r.o.  
Tel: +420 800 188 818

**Danmark**

Allergan Norden AB  
Tlf: + 4580884560

**Deutschland**

Pharm-Allergan GmbH  
Tel: +49 69 92038 1050

**Eesti**

Allergan Baltics UAB  
Tel: + 37 2634 6109

**Ελλάδα/Κύπρος**

Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: +30 210 74 73 300

**España**

Allergan S.A.  
Tel: + 34 91 807 6130

**France**

Allergan France SAS  
Tél: +33 (0)1 49 07 83 00

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6646 563

**Ireland/Malta**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Tel: 1800 931 787 (IE)  
+356 27780331 (MT)

**Ísland**

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

Allergan S.p.A  
Tel: + 39 06 509 562 90

**Lietuva**

Allergan Baltics UAB  
Tel: +37052 072 777

**Magyarország**

Allergan Hungary Kft.  
Tel.: +36 80 100 101

**Norge**

Allergan Norden AB  
Tlf: +47 80 01 04 97

**Österreich**

Pharm-Allergan GmbH  
Tel: +43 1 99460 6355

**Polska**

Allergan Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 256 3700

**Portugal**

Profarin Lda.  
Tel: + 351 21 425 3242

**România**

Allergan S.R.L.  
Tel: +40 21 301 53 02

**Slovenija**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 590 848 40

**Slovenská republika**

Allergan SK s.r.o.  
Tel: +421 2 593 961 00

**Suomi/Finland**

Allergan Norden AB  
Puh/Tel: + 358 800 115 003

**Sverige**

Allergan Norden AB  
Tel: + 46859410000

**United Kingdom**

Allergan Ltd  
Tel: +44 (0) 1628 494026

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
[Vedlægges i pakningen]

Nedenstående oplysninger er udelukkende til læger og sundhedspersonale og omfatter de nummererede afsnit i produktresuméet, som indeholder praktiske oplysninger om anvendelsen af lægemidlet. Se også produktresuméet for fulde produktoplysninger.

## **OPLYSNINGER TIL LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

OZURDEX 700 mikrogram intravitreal implantat i applikator

### **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

#### **4.1 Terapeutiske indikationer**

OZURDEX er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- synsforringelse som følge af diabetisk maculaødem (DME), som er pseudofake, eller som vurderes ikke at opnå tilstrækkelig respons med, eller som er uegnede til ikke-kortikosteroid behandling
- maculaødem efter enten retinal grenveneokklusion (BRVO) eller retinal centralveneokklusion (CRVO) (se pkt. 5.1 i produktresuméet)
- inflammation i øjets posteriore segment, der præsenteres som ikke-infektøs uveitis.

#### **4.2 Dosering og administration**

OZURDEX skal indgives af en speciallæge i oftalmologi med erfaring i injektioner i corpus vitreum.

##### Dosering

Den anbefalede dosis er et OZURDEX-implantat, der indgives intravitreal i det berørte øje. Samtidig behandling af begge øjne frarådes (se pkt. 4.4 i produktresuméet).

Patienterne skal overvåges efter injektionen for at kunne iværksætte tidlig behandling ved forekomst af infektion eller forhøjet intraokulært tryk (se pkt. 4.4 i produktresuméet).

##### Særlige populationer

*Ældre (≥ 65 år)*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

##### Administration

Intravitreal implantat i applikator til engangsbrug, kun til intravitreal anvendelse.

Hver applikator må kun bruges til behandling af et enkelt øje.

Den intravitreale injektionsprocedure skal foregå under kontrollerede aseptiske forhold, som omfatter brug af sterile handsker, steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekulum (eller tilsvarende).

Patienten skal informeres om selv at administrere bredspektrede antimikrobielle øjendråber dagligt 3 dage før og efter hver injektion. Før injektionen skal den periokulære hud, øjenlåget og øjets overflade desinficeres (for eksempel ved brug af 5 % povidoniodiddråber i konjunktiva, som i de kliniske studier til godkendelse af OZURDEX), og der skal gives passende lokalanalgesi. Tag pakningen ud af folieposen, og efterse den for skader (se pkt. 6.6 i produktresuméet). Åbn derefter folieposen i et sterilt

felt, og anbring forsigtigt applikatoren på en steril bakke. Fjern forsigtigt hættten fra applikatoren. Applikatoren skal bruges straks efter, at folieposen er åbnet.

Hold applikatoren med den ene hånd, og træk sikkerhedsfligen direkte væk fra applikatoren. Fligen må ikke vrides eller bøjes. Med nålens skråspids opad og væk fra sclera føres nålen ca. 1 mm ind i sclera og rettes derefter ind mod midten af øjet i corpus vitreum, indtil silikoneomslaget rører conjunctiva. Tryk langsomt på udløserknappen, indtil der høres eller fornemmes et klik. Kontroller, før applikatoren fjernes fra øjet, at udløserknappen er trykket helt ned og fastlåst i niveau med applikatoroverfladen. Fjern nålen i samme retning, som da den blev indført i corpus vitreum.

Anvend indirekte oftalmoskopi i injektionskvadranten straks efter injektionen af OZURDEX for at kontrollere, at implanteringen lykkedes. Visualiseringen er mulig i de fleste tilfælde. I sjældne tilfælde, hvor implantatet ikke kan visualiseres, benyttes en steril vatpind, som trykkes let mod injektionsstedet for at synliggøre implantatet.

Efter den intravitreale injektion skal patienten fortsat behandles med et bredspektret antimikrobielt middel.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 i produktresuméet.
- Aktiv eller mistænkt okulær eller periokulær infektion, inklusive de fleste virussygdomme i cornea og conjunctiva, inklusive aktiv epitelial herpes simplex keratitis (dendritisk keratitis), vaccinia, varicella, mykobakterielle infektioner og svampeinfektioner.
- Fremskredent glaukom, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med lægemidler alene.
- Afakiske øjne med ruptur af bageste linsekapsel.
- Øjne med forkammerlinse (Anterior Chamber Intraocular Lens [ACIOL]), iris-fikseret eller transskleralt fikseret intraokulær linse og ruptur af bageste linsekapsel.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med OZURDEX, kan være forbundet med endoftalmitis, intraokulær inflammation, forhøjet intraokulært tryk og nethindeløsning. Der skal altid anvendes korrekte aseptiske injektionsteknikker. Derudover skal patienterne overvåges efter injektionen, så der kan iværksættes tidlig behandling ved forekomst af infektion eller forhøjet intraokulært tryk (IOP). Overvågningen kan bestå af kontrol for perfusion af synsnervepapillen straks efter injektionen, tonometri inden for 30 minutter efter injektionen og biomikroskopi 2-7 dage efter injektionen.

Patienterne skal informeres om straks at rapportere eventuelle symptomer, der kan være tegn på endoftalmitis eller en eller flere af ovennævnte hændelser, f.eks. øjensmerter, sløret syn osv. (se pkt. 4.8 i produktresuméet).

Alle patienter, som har en rift i bageste linsekapsel, f.eks. dem, der har en bagkammerlinse (f.eks. som følge af kataraktoperation), og/eller dem, som har en irisåbning til glaslegemets hulrum (f.eks. på grund af iridektomi) med eller uden tidligere vitrektomi, har risiko for implantatmigration til forkammeret. Implantatmigration til forkammeret kan føre til corneaødem. Vedvarende alvorligt corneaødem kan udvikle sig, så hornhindetransplantation bliver nødvendig. Hos andre end de patienter, hvor OZURDEX er kontraindiceret (se pkt. 4.3 i produktresuméet) og ikke bør anvendes, skal OZURDEX anvendes med forsigtighed og kun efter omhyggelig vurdering af risici/fordele. Disse patienter skal monitoreres tæt for at muliggøre tidlig diagnosticering og behandling af implantatmigration.

Kortikosteroider, herunder OZURDEX, kan inducere katarakt (herunder posteriort subkapsulært katarakt), forhøjet intraokulært tryk og glaukom og kan resultere i sekundære øjeninfektioner.

I de 3-årige kliniske studier med DME gennemgik 59 % af patienterne med et fakisk forsøgsøjte, der blev behandlet med OZURDEX, en kataraktoperation i forsøgsøjet (se pkt. 4.8 i produktresuméet).

Efter den første injektion synes forekomsten af katarakt at være højere hos patienter med ikke-infektøs uveitis i det posteriore segment sammenlignet med BRVO/CRVO-patienter. Der er i kliniske BRVO-/CRVO-studier hyppigere rapporteret om katarakt hos patienter med fakisk linse, der har fået endnu en injektion (se pkt. 4.8 i produktresuméet). Kun hos 1 ud af 368 patienter var kataraktkirurgi nødvendig i løbet af den første behandling og hos 3 ud af 302 patienter i løbet af den anden behandling. I studiet med ikke-infektøs uveitis blev 1 ud af de 62 patienter med intraokulær linse opereret for katarakt efter en enkelt injektion.

Prævalensen af konjunktivalblødning hos patienter med ikke-infektøs uveitis i det posteriore segment synes at være højere sammenlignet med BRVO/CRVO og DME. Dette kan muligvis tilskrives den intravitreale injektionsprocedure eller samtidig brug af kortikosteroider eller non-steroider antiinflammatoriske lægemidler lokalt og/eller systemisk. Behandling er ikke påkrævet, eftersom der sker en spontan helbredelse.

Som forventet ved okulær steroidbehandling og intravitreale injektioner kan der ses forhøjet intraokulært tryk. Stigningen i intraokulært tryk kan normalt håndteres med medicin, der sænker det intraokulære tryk (se pkt. 4.8 produktresuméet). Ud af de patienter, som fik en forhøjelse på  $\geq 10$  mmHg fra *baseline*, indtraf denne forhøjelse mellem 45 og 60 dage efter injektionen hos de fleste. Regelmæssig kontrol af det intraokulære tryk, uanset trykket ved *baseline*, er derfor nødvendig, og efter injektionen skal enhver forhøjelse behandles efter behov på en tilstrækkelig måde. Patienter under 45 år med maculaødem efter retinal veneokklusion eller inflammation i øjets posteriore segment i form af ikke-infektøs uveitis har større risiko for at få forhøjet intraokulært tryk.

Kortikosteroider skal gives med forsigtighed til patienter med okulær virusinfektion (f.eks. med herpes simplex) i anamnesen og må ikke gives til patienter med aktiv okulær herpes simplex.

Sikkerheden og virkningen af OZURDEX, der indgives i begge øjne samtidigt, er ikke blevet undersøgt. Det frarådes derfor at behandle begge øjne samtidigt.

OZURDEX er ikke blevet undersøgt hos patienter med maculaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) med signifikant retinal iskæmi. Derfor frarådes behandling med OZURDEX.

Et begrænset antal forsøgspersoner med type 1 diabetes blev undersøgt i fase III-studierne, og responsen på OZURDEX hos disse forsøgspersoner var ikke signifikant anderledes end hos forsøgspersoner med type 2 diabetes.

Ved RVO blev 2 % af de patienter, som fik OZURDEX, behandlet med antikoagulantia. Der blev ikke rapporteret om uønskede blødningshændelser hos disse patienter. Ved DME fik 8 % af patienterne antikoagulantia. Blandt de patienter, der fik antikoagulantia, var hyppigheden af blødningshændelser omtrent den samme i OZURDEX gruppen som i gruppen, der fik sham (29 % *versus* 32 %). Blandt de patienter, der ikke fik antikoagulantia, indberettede 27 % af de patienter, der blev behandlet med OZURDEX, uønskede blødningshændelser sammenlignet med 20 % i sham-gruppen. I OZURDEX-gruppen blev blødning i glaslegemet indberettet hos en højere andel af patienter, der fik antikoagulantia (11 %) sammenlignet med patienter, der ikke fik antikoagulantia (6 %).

Op til 56 % af patienterne fik trombocytfunktionshæmmende lægemidler, f.eks. clopidogrel, på et tidspunkt under de kliniske studier. For patienter, der fik samtidige trombocytfunktionshæmmende lægemidler, blev der indberettet uønskede blødningshændelser hos en lidt højere andel i OZURDEX-gruppen (op til 29 %) sammenlignet med sham-gruppen (op til 23 %), uanset indikation og antal behandlinger. De hyppigst rapporterede uønskede blødningshændelser var konjunktivalblødning (op til 24 %).

OZURDEX skal bruges med forsigtighed til patienter, som får antikoagulerende eller trombocytfunktionshæmmende lægemidler.

### Synsforstyrrelser

Der kan rapporteres synsforstyrrelser ved systemisk og topikal anvendelse af kortikosteroider. Hvis en patient har symptomer, såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal vurdering af mulige årsager overvejes; disse kan omfatte katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), der er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.  
Systemisk absorption er minimal, og der forventes ingen interaktioner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Studier hos dyr har vist teratogene virkninger efter intraokulær anvendelse (se pkt. 5.3 i produktresuméet). Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brug af intravitreal indgivet dexamethason hos gravide kvinder. Ved systemisk langtidsbehandling med glukokortikoider under graviditeten øges risikoen for intrauterin væksthæmning og binyrebarkinsufficiens hos nyfødte. Selv om den systemiske eksponering for dexamethason må forventes at være meget lav efter lokal, intraokulær behandling, bør OZURDEX ikke anvendes under graviditet, medmindre de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fostret.

### Amning

Dexamethason udskilles i brystmælk. Der forventes dog ingen påvirkning af barnet på grund af indgivelsesmåden og de resulterende systemiske niveauer. OZURDEX anbefales dog ikke til ammende kvinder, medmindre det er klart nødvendigt.

### Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienter kan opleve midlertidigt nedsat syn efter indgivelse af OZURDEX via intravitreal injektion (se pkt. 4.8 i produktresuméet). De bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før denne tilstand har fortaget sig.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger efter behandling med OZURDEX er dem, der hyppigst observeres ved oftalmisk steroidbehandling eller intravitreale injektioner (henholdsvis forhøjet IOP, kataraktdannelse og konjunktival eller vitreal blødning).

Mindre hyppigt indberettede, men mere alvorlige, bivirkninger omfatter endoftalmitis, nekrotiserende retinitis, retinaløsning og retinarift.

Med undtagelse af hovedpine og migræne blev der ikke identificeret nogen systemiske bivirkninger for lægemidlet ved anvendelsen af OZURDEX.

Liste i tabelform over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske fase III-studier (DME, BRVO/CRVO og uveitis), der anses for at være relateret til OZURDEX-behandling, samt fra spontane indberetninger er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse i nedenstående tabel ved brug af følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppering er angivet efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 1 Bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Migræne
Øjne	Meget almindelig	Forhøjet intraokulært tryk**, katarakt**, konjunktival blødning*
	Almindelig	Okulær hypertension, subkapsulær katarakt, glaslegemeblødning**, forringet klarsyn*, synsforringelse/-forstyrrelse, glaslegemeløsning*, flyvende fluer*, glaslegemeuklarhed*, blefaritis, øjensmerter*, fotopsi*, konjunktivalblødning* konjunktival hyperæmi*
	Ikke almindelig	Nekrotiserende retinitis, endoftalmitis*, glaukom, retinaløsning*, retinarifit*, hypotoni i øjet*, inflammation i forkammeret*, forkammerceller/lysglimt*, unormal fornemmelse i øjet*, øjenlågskløe, sclerahyperæmi*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Migration af implantat* med eller uden corneaoedem (se også pkt. 4.4), forkert placering af implantat, der medfører skade på øjenvæv*

\* angiver bivirkninger, der anses for at være relaterede til den intravitreale injektionsprocedure (bivirkningshyppigheden er proportional med antallet af givne behandlinger).

\*\* i et 24-måneders *real world* observationsstudie af behandling af maculaødem efter RVO og ikke-infektøs uveitis i øjets posteriore segment blev følgende bivirkninger indberettet hyppigere hos patienter, som fik > 2 injektioner, *versus* patienter, som fik  $\leq 2$  injektioner; kataraktdannelse (24,7 % *versus* 17,7 %), kataraktprogression (32,0 % *versus* 13,1 %), glaslegemeblødning (6,0 % *versus* 2,0 %) og forhøjet IOP (24,0 % *versus* 16,6 %).

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Diabetisk maculaødem

OZURDEX' kliniske sikkerhed hos patienter med diabetisk maculaødem blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, sham-kontrollerede fase III-studier. I begge studier blev i alt 347 patienter randomiseret til og fik OZURDEX, og 350 patienter fik sham.

De hyppigst indberettede bivirkninger i hele studieperioden i forsøgsøjet hos de patienter, der fik OZURDEX, var katarakt og forhøjet intraokulært tryk (se nedenfor).

I de 3-årige kliniske studier med DME havde 87 % af de patienter med et fakisk forsøgsøje, som blev behandlet med OZURDEX, nogen grad af linseopacificering/tidlig katarakt ved *baseline*. Forekomsten af alle observerede katarakttyper (dvs. kortikal katarakt, diabetisk katarakt, nukleær katarakt, subkapsulær katarakt, lentikulær katarakt, katarakt) var 68 % hos OZURDEX-behandlede patienter med et fakisk forsøgsøje over de 3-årige studier. 59 % af patienterne med et fakisk forsøgsøje havde behov for kataraktoperation inden det endelige 3-års besøg, og hos hovedparten blev den udført i det 2. og 3. år.

Det intraokulære middeltryk i forsøgsøjet ved *baseline* var det samme i begge behandlingsgrupper (15,3 mmHg). Middelstigningen i intraokulært tryk fra *baseline* oversteg ikke 3,2 mmHg over alle besøg i OZURDEX-gruppen, og det intraokulære middeltryk toppede ved besøget 1,5 måneder efter injektion og var omtrent vendt tilbage til *baseline*-niveauet ved måned 6 efter hver injektion. Hastigheden og størrelsen af stigningen i det intraokulære tryk efter OZURDEX-behandling var ikke forøget efter gentagen injektion med OZURDEX.

28 % af de patienter, der blev behandlet med OZURDEX, havde en stigning i intraokulært tryk på  $\geq 10$  mmHg i forhold til *baseline* ved et eller flere besøg under studierne. Ved *baseline* havde 3 % af patienterne behov for medicin til sænkning af det intraokulære tryk. Samlet set brugte 42 % af patienterne medicin til sænkning af det intraokulære tryk i forsøgsøjjet på et vilkårligt tidspunkt i løbet af de 3-årige studier, og størstedelen af disse patienter havde behov for mere end én medicinering. Brugen toppede (33 %) i de første 12 måneder og forblev omtrent den samme fra år til år.

I alt 4 patienter (1 %), der blev behandlet med OZURDEX, gennemgik en operation i forsøgsøjjet til behandling af forhøjet intraokulært tryk. En patient, som blev behandlet med OZURDEX, havde behov for incisionskirurgi (trabekulektomi) til behandling af steroidinduceret intraokulær trykforhøjelse, 1 patient fik foretaget en trabekulektomi på grund af fibrin i forkammeret, der blokerede udstrømningen af vand og medførte forhøjet intraokulært tryk, 1 patient fik foretaget en iridotomi på grund af snærvinklet glaukom, og 1 patient fik foretaget en iridektomi som følge af kataraktoperation. Ingen af patienterne havde behov for fjernelse af implantatet ved vitrektomi for at kontrollere det intraokulære tryk.

### BRVO/CRVO

OZURDEX' kliniske sikkerhed hos patienter med maculaødem efter retinal central- eller grenveneokklusion (BRVO) er blevet vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, sham-kontrollerede fase III-studier. I alt 427 patienter blev randomiseret til at få OZURDEX og 426 til at få sham i de to fase III-studier. I alt 401 patienter (94 %), der blev randomiseret til behandling med OZURDEX, fuldførte den indledende behandlingsperiode (op til dag 180).

I alt 47,3 % af patienterne oplevede mindst én bivirkning. De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som fik OZURDEX, var forhøjet intraokulært tryk (24,0 %) og konjunktivalblødning (14,7 %).

Bivirkningsprofilen for BRVO-patienter lignede den, som blev observeret hos CRVO-patienter, selvom den generelle forekomst af bivirkninger var højere for undergruppen af patienter med CRVO.

Forhøjet intraokulært tryk (IOP) med OZURDEX nåede maksimum på dag 60 og vendte tilbage til *baseline*-niveau på dag 180. Forhøjelser af IOP krævede enten ikke behandling eller blev håndteret med midlertidig brug af IOP-sænkende lægemidler til lokal brug. I løbet af den indledende behandlingsperiode krævedes laserbehandling eller operation for at håndtere forhøjet IOP i forsøgsøjjet hos 0,7 % (3/421) af de patienter, som fik OZURDEX, sammenlignet med 0,2 % (1/423), som fik sham.

Bivirkningsprofilen for 341 patienter, som blev analyseret efter endnu en injektion af OZURDEX, lignede den, som fulgte efter den første injektion. I alt 54 % af patienterne oplevede mindst én bivirkning. Forekomsten af forhøjet IOP (24,9 %) lignede den, som blev observeret efter den første injektion og vendte på tilsvarende vis tilbage til *baseline* efter dag 180 i den ikke-blindede fase. Den generelle forekomst af katarakt var højere efter 1 år sammenlignet med de første 6 måneder.

### Uveitis

OZURDEX' kliniske sikkerhed hos patienter med inflammation i øjets posteriore segment, der viser sig som ikke-infektøs uveitis, er blevet undersøgt i et maskeret, randomiseret multicenterstudie.

I alt 77 patienter blev randomiseret til at få OZURDEX og 76 patienter til at få sham. I alt 73 af patienterne (95 %), der var randomiseret og blev behandlet med OZURDEX, fuldførte studiet, der forløb over 26 uger.

De hyppigst indberettede bivirkninger i forsøgsøjjet på patienter, der fik OZURDEX, var konjunktivalblødning (30,3 %), forhøjet intraokulært tryk (25,0 %) og katarakt (11,8 %).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering skal det intraokulære tryk monitoreres og behandles, hvis det skønnes nødvendigt af den tilseende læge.

#### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Der er ingen tilgængelige data for mutagenicitets-, karcinogenicitets-, reproduktions- eller udviklingstoksicitet for OZURDEX. Dexamethason har vist sig at have teratogene virkninger hos mus og kaniner efter oftalmisk anvendelse.

Der er observeret eksponering af dexamethason i det raske/ikke-behandlede øje via kontralateral diffusion hos kaniner efter indgivelse af implantatet i øjets bageste segment.

### **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

#### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

OZURDEX er kun til engangsbrug.

Hver applikator må kun bruges til behandling af et enkelt øje.

Applikatoren må ikke bruges, hvis forseglingen på folieposen er beskadiget. Applikatoren skal bruges straks efter, at folieposen er åbnet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.