

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OZURDEX 700 mikrogrammaa implantaatti silmän lasiaiseen, asetin

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi implantaatti sisältää 700 mikrogrammaa deksametasonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatti silmän lasiaiseen, asetin.

Kertakäyttöinen injektio- ja implantaatio, jossa on näkymätön, sauvanmuotoinen implantaatti. Implantaatin halkaisija on noin 0,46 mm ja pituus 6 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

OZURDEX on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on

- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) johtuva näön heikkeneminen ja pseudofakia tai riittämätön hoitovaste muille hoidoille kuin kortikosteroideille tai joille hoito muilla lääkkeillä kuin kortikosteroideilla ei sovellu
- makulaturvotusta joko verkkokalvon laskimon haaratukoksen tai verkkokalvon keskilaskimon tukoksen seurauksena (ks. kohta 5.1)
- ei-tarttuvana uveiittina ilmenevä silmän takaosan tulehdus

### 4.2 Annostus ja antotapa

OZURDEX-hoitoa saa antaa pätevä silmätautien erikoislääkäri, jolla on kokemusta silmän lasiaiseen annettavista injektioista.

#### Annostus

Suosittelun annos on yksi OZURDEX-implantaatti hoidettavan silmän lasiaiseen. Annostelua molempiin silmiin samanaikaisesti ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### Diabeettinen makulaturvotus

Uusintahoittoa on harkittava, kun potilaalla on esiintynyt alkuvaste OZURDEX-hoitoon ja lääkärin mielestä potilas voi hyötyä uusintahoidosta ilman altistumista merkittäväälle riskille.

Uusintahoito voidaan antaa noin 6 kuukauden kuluttua, jos potilaan näkö heikkenee ja/tai verkkokalvo paksuuntuu uusiutuvan tai pahenevan diabeettisen makulaturvotuksen takia.

Tällä hetkellä ei ole kokemusta toistuvan annoksen tehosta tai turvallisuudesta diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa käytettäessä yli 7 implantaattia.

### Verkkokalvon laskimotukos ja uveitti

Annostuksen toistamista on harkittava, kun potilaalla esiintyy vaste hoitoon ja sen jälkeen näöntarkkuuden menetys ja lääkärin mielestä potilas voi hyötyä uusintahoidosta ilman altistumista merkittävälle riskille (ks. kohta 5.1).

Potilaita, joiden näkö paranee tai parantunut näkökyky säilyy, ei saa hoitaa uudelleen. Jos potilaan näkö heikkenee eikä OZURDEX hidasta sitä, potilasta ei saa hoitaa uudelleen.

Alle kuuden kuukauden välein toistetusta annostuksesta on hyvin rajoitetusti tietoja (ks. kohta 5.1).

Tämän hetkiset turvallisuustiedot useamman kuin kahden implantaatin toistuvasta annostelusta silmän takaosan ei-tarttuvassa uveitissa ja verkkokalvon laskimotukoksessa, ks. kohta 4.8.

Potilaita on tarkkailtava injektoinnin jälkeen, jotta mahdollinen infektio tai kohonnut silmänpaine voidaan hoitaa aikaisessa vaiheessa (ks. kohta 4.4).

### Erietyiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse säätää.

#### *Munuaisten toimintahäiriöt*

OZURDEX-implantaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, mutta tälle potilasryhmälle ei kuitenkaan tarvita erikoisharkintaa.

#### *Maksan toimintahäiriöt*

OZURDEX-implantaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, mutta tälle potilasryhmälle ei kuitenkaan tarvita erikoisharkintaa.

#### *Pediatriset potilaat*

OZURDEX-implantaattia ei tule käyttää pediatrisille potilaille

- diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa
- verkkokalvon laskimon haaratukoksen tai verkkokalvon keskilaskimotukoksen jälkeisen makulaturvotuksen hoidossa.

OZURDEX-implantaatin turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden uveitin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

OZURDEX on kertakäyttöinen implantaatti asettimessa, silmän lasiaiseen, vain käytettäväksi silmän lasiaiseen.

Yhtä asetinta voidaan käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Injektio silmän lasiaiseen on annettava kontrolloiduissa aseptisissä olosuhteissa, joita ovat mm. steriilien käsineiden, steriilin liinan ja steriilin luomenlevittimen (tai vastaavan) käyttö.

Potilasta on neuvottava käyttämään laajakirjoista antimikrobilääkettä sisältäviä tippoja kolmen päivän ajan ennen injektiota sekä sen jälkeen. Ennen injektiota on desinfioitava silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta (esim. tiputettava 5-prosenttiset povidonijoditipat sidekalvolle, kuten tehtiin OZURDEXIN myyntilupahakemuksen kliinisissä tutkimuksissa) ja käytettävä riittävää paikallisuudutusta. Poista foliopussi pahvipakkauksesta ja tarkista, ettei pakkaus ole vaurioitunut (ks. kohta 6.6). Avaa foliopussi sitten steriilillä alueella ja aseta asetin varovasti steriiliin koriin. Irrota korkki varovasti asettimesta. Asetin on käytettävä välittömästi foliopussin avaamisen jälkeen.

Pidä asetinta toisessa kädessä ja vedä turvakieleke suoraan ulos asettimesta. Älä väännä tai taivuta kielekettä. Pidä neulan särmä poispäin kovakalvosta ja työnnä neulaa noin 1 mm kovakalvon sisään. Suuntaa neula sitten uudelleen silmän keskikohtaa kohti lasiaisonteloon, kunnes silikoniholkki on sidekalvoa vasten. Paina laukaisinpainiketta hitaasti, kunnes kuulet naksahduksen. Varmista ennen asettimen poistamista silmästä, että laukaisinpainike on painettu kokonaan sisään ja että se on lukkiutunut samaan tasoon asettimen pinnan kanssa. Poista neula samaan suuntaan, josta työnsit sen lasiaiseen.

Varmista implantaatin asettamisen onnistuminen heti OZURDEX-injektion jälkeen injektointialueen epäsuoralla silmäntähystyksellä. Visuaalinen varmistus on useimmissa tapauksissa mahdollista. Niissä tapauksissa, jolloin implantaattia ei näy, ota steriili pumpulipuikko ja paina injektointikohtaa kevyesti, jotta implantaatti tulee näkyviin.

Potilaan on jatkettava laajakirjoisen antimikrobilääkityksen käyttöä silmän lasiaiseen annetun injektio-  
jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tai epäilty silmän tai silmänympäryksen infektio, kuten useimmat sarveiskalvon ja sidekalvon virustaudit, mukaan lukien aktiivinen epiteliaalinen herpes simplex -keratiitti (dendriittinen keratiitti), lehmärokko, vesirokko, mykobakteeri-infektiot ja sienitaudit.
- Pitkälle edennyt glaukooma, jota ei saada riittävästi hallintaan pelkällä lääkehoidolla.
- Mykiöttömät silmät ja repeytynyt linssin takakapseli.
- Etukammiotekomykiö (ACIOL), värikalvoon tai kovakalvon läpi kiinnitetty tekomykiö ja repeytynyt linssin takakapseli.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmän lasiaiseen annettavien injektioiden yhteydessä, myös OZURDEX-injektion, voi esiintyä endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta, kohonnutta silmänpainetta ja verkkokalvon irtoamista. Asianmukaisia aseptisiä injektointitekniikoita on käytettävä aina. Lisäksi potilaita on seurattava injektio-  
jälkeen, jotta mahdollisen infektion tai kohonneen silmänpaineen varhainen hoito on mahdollista. Seuranta voi sisältää näköhermon pään perfuusion tarkistamisen heti injektoinnin jälkeen, tonometri-  
an 30 minuutin kuluessa injektoinnista ja biomikroskopian 2–7 päivää injektoinnin jälkeen.

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista ja kaikista edellä mainituista tapahtumista (esim. silmäkipu, sumentunut näkö jne.) (ks. kohta 4.8).

Kaikilla potilailla, joilla on linssin takakapselin repeämä, kuten potilaat, joilla on takalinssi (esim. kaihileikkauksen takia) ja/tai aukko värikalvosta lasiaisonteloon (esim. iridektomian takia) ja anamneesissa mahdollisesti vitrektomia, on olemassa vaara, että implantaatti kulkeutuu etukammioon. Implantaatin kulkeutuminen etukammioon voi johtaa sarveiskalvon turvotukseen. Jatkuva, vaikea sarveiskalvon turvotus voi edellyttää sarveiskalvonsiirtoa. Jos OZURDEXIN käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), sitä ei saa käyttää. Muiden potilaiden hoidossa OZURDEXIA on käytettävä varoen ja vasta huolellisen riski-hyötysuhteen punnitsemisen jälkeen. Heitä on seurattava tarkasti, jotta laitteen siirtyminen voidaan havaita ja hoitaa varhaisessa vaiheessa.

Kortikosteroidien käyttö (myös OZURDEX-hoito) voi aiheuttaa kaihin (myös takakapselinalaisen kaihin), kohonnutta silmänpainetta, steroidien aiheuttaman glaukooman ja mahdollisesti sekundaarisia silmätulehduksia.

Kolme vuotta kestäneissä diabeettista makulaturvotusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 59 %:lle potilaista, joilla oli faakkinen silmä ja jotka saivat OZURDEX-hoitoa, tehtiin kaihileikkaus tutkittavaan silmään (ks. kohta 4.8).

Kaihin ilmaantuvuus näyttää olevan suurempi ensimmäisen injektion jälkeen potilailla, joilla on silmän takaosan ei-tarttuva uveiitti, verrattuna BRVO-/CRVO-potilaisiin. Kliinisissä BRVO-/CRVO-tutkimuksissa kaihia raportoitiin useammin potilailla, joilla oli faakkinen linssi ja jotka saivat toisen injektion (ks. kohta 4.8). Näistä 368 potilaasta vain yksi tarvitsi kaihileikkauksen ensimmäisen hoidon aikana ja kolme potilasta 302:sta toisen hoidon aikana. Ei-tarttuvaa uveiittia koskevassa tutkimuksessa kaihileikkaus tehtiin yhden injektion jälkeen yhdelle 62 potilaasta, joilla oli faakkinen linssi.

Sidekalvon verenvuotoa näyttää esiintyvän enemmän potilailla, joilla on silmän takaosan ei-tarttuva uveiitti, verrattuna potilaisiin, joilla on BRVO/CRVO tai diabeettista makulaturvotusta. Tämä voi johtua silmän lasiaiseen kohdistuvasta injektointitoimenpiteestä tai samanaikaisesta paikallisten ja/tai systeemisten kortikosteroidien tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käytöstä. Mitään hoitoa ei tarvita, sillä oireet häviävät spontaanisti.

Kuten silmän steroidihoidon ja silmän lasiaiseen annettavien injektioiden yhteydessä voidaan odottaa, silmänpaine voi kohota. Kohonnut silmänpaine on tavallisesti hoidettavissa silmänpainelääkityksellä (ks. kohta 4.8). Suurimmalla osalla niistä potilaista, joiden silmänpaine kohosi lähtötilanteesta  $\geq 10$  mmHg, tämä tapahtui 45–60 päivää injektioinnin jälkeen. Siksi silmänpaineen säännöllinen seuranta on välttämätöntä, lähtötilanteen silmänpaineesta riippumatta, ja paineen kohoaminen on injektioinnin jälkeen hoidettava asianmukaisesti tarpeen mukaan. Silmänpaine kohoaa todennäköisemmin alle 45-vuotiailla potilailla, joilla on makulaturvotusta verkkokalvon laskimotukoksen tai ei-tarttuvana uveiittina ilmenevän silmän takaosan tulehduksen seurauksena.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin ollut silmän virusinfektio (esim. herpes simplex), eikä niitä saa käyttää aktiivisessa silmän herpes simplex -infektiossa.

Kumpaankin silmään samanaikaisesti annetun OZURDEX-injektion turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Siksi antoa kumpaankin silmään samanaikaisesti ei suositella.

OZURDEX-implantaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukoksen seurauksena kehittynyt makulaturvotus ja merkittävä verkkokalvon iskemia. Siksi OZURDEX-hoitoa ei suositella.

III vaiheen tutkimuksissa oli vain muutamia tyyppin 1 diabetesta sairastavia potilaita. Näiden potilaiden vaste OZURDEX-hoitoon ei eronnut merkittävästi tyyppin 2 diabetesta sairastavien vasteesta.

Verkkokalvon laskimotukosta koskevassa tutkimuksessa 2 % OZURDEX-implantaatin saaneista potilaista käytti antikoagulanttilääkitystä. Näillä potilailla ei raportoitu haittatapahtumana verenvuotoa. Diabeettista makulaturvotusta koskevassa tutkimuksessa antikoagulanttilääkitystä käytti 8 % potilaista. Antikoagulanttilääkitystä käyttäneiden potilaiden keskuudessa verenvuotojen esiintyvyys oli samankaltainen sekä OZURDEX- että lumehoitoryhmässä (29 % vs. 32 %). Niiden potilaiden keskuudessa, jotka eivät saaneet antikoagulanttilääkitystä, 27 %:lla OZURDEX-hoitoa saaneista raportoitiin haittatapahtumana verenvuotoa verrattuna 20 %:iin potilaista lumehoitoryhmässä. Lasiaisverenvuotoa raportoitiin enemmän niillä OZURDEX-hoitoa saaneilla, jotka käyttivät antikoagulanttilääkitystä (11 %), kuin niillä, jotka eivät saaneet antikoagulanttilääkitystä (6 %).

Aggregaation estäjälääkkeitä, kuten klopidogreeliä, käytti jossakin vaiheessa kliinisten tutkimusten aikana enintään 56 % potilaista. Samanaikaisesti aggregaation estäjälääkkeitä käyttäneillä potilailla havaittiin hieman enemmän verenvuotoja niillä potilailla, jotka saivat OZURDEX-injektiohoitoa (enintään 29 %:lla), kuin lumehoitoryhmässä (enintään 23 %:lla) riippumatta käyttöaiheesta tai hoitokertojen

määrästä. Yleisin raportoitu verenvuotoon liittyvä haittatapahtuma oli sidekalvon verenvuoto (enintään 24 %:lla).

OZURDEX-hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää antikoagulanttilääkitystä tai aggregaation estäjälääkitystä.

#### Näköhäiriöt

Kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla on oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, harkitse potilaan tutkimista kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön jälkeen raportoitujen mahdollisten syiden, kuten kaihin, glaukooman, tai harvinaisten sairauksien, esim. sentraalisen seroosin korioretinopatian, toteamiseksi.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Systeeminen imeytyminen on minimaalista eikä yhteisvaikutuksia odoteta esiintyvän.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Eläinkokeissa on esiintynyt teratogeenisiä vaikutuksia paikallisen silmään tapahtuneen annon jälkeen (ks. kohta 5.3). Tiedot silmän lasiaiseen annettun deksametasonin käytöstä raskaana oleville naisille ovat riittämättömiä. Pitkäkestoinen systeeminen hoito glukokortikoideilla raskauden aikana suurentaa kohdunsisäisen kasvun viivästymisen vaaraa ja vastasyntyneen adrenaliinipuutoksen vaaraa. Vaikka deksametasonin systeemisten altistusasteiden odotetaan olevan hyvin matalia paikallisen, silmänsisäisen hoidon jälkeen, OZURDEX-implantaattia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty oikeuta mahdollista sikiölle aiheutuvaa vaaraa.

#### Imetys

Deksametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon. Vaikutuksia lapseen ei odoteta esiintyvän antoreitin ja siitä aiheutuvan systeemisen altistuksen perusteella. OZURDEX-hoitoa ei kuitenkaan suositella imetyksen aikana, ellei se ole välttämätöntä.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

OZURDEX-hoidolla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille voi esiintyä tilapäistä näön heikkenemistä OZURDEX-implantaatin silmän lasiaiseen asettamisinjektion jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaat eivät saa ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin näkö palautuu.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

OZURDEX-hoidon jälkeen yleisimmin raportoidut haittatapahtumat ovat samoja kuin usein silmien steroidihoidon tai silmän lasiaiseen annettavien injektioiden yhteydessä havaitut haittatapahtumat (kohonnut silmänpaine, kaihin muodostuminen ja vastaavasti sidekalvon tai lasiaisen verenvuoto).

Harvemmin raportoituja mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat mm. endoftalmiitti, nekrotisoiva retiniitti, verkkokalvon irtauma ja verkkokalvon repeämä.

Päänsärkyä ja migreeniä lukuun ottamatta systeemisiä haittavaikutuksia ei havaittu OZURDEX-hoidon yhteydessä.

**Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista**

III vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanisti raportoidut OZURDEX-hoitoon liittyviksi katsotut haittavaikutukset (DME, BRVO/CRVO ja uveiitti) on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Migreeni
Silmät	Hyvin yleinen	Kohonnut silmänpaine**, kaihi**, sidekalvon verenvuoto*
	Yleinen	Korkea silmänpaine, kapselinalainen kaihi, lasiaisen verenvuoto**, heikentynyt näöntarkkuus*, näön huononeminen / näköhäiriöt, lasiaisen irtauma*, lasiaiskellujat*, lasiaisen samentumat*, blefariitti, silmäkipu*, fotopsia*, sidekalvon turvotus*, sidekalvon verekkyyys*
	Melko harvinainen	Nekrotisoiva retiniitti, endoftalmiitti*, glaukooma, verkkokalvon irtauma*, verkkokalvon repeämä*, matala silmänpaine*, etukammion tulehdus*, etukammiosolut / etukammion valotie*, epänormaali tunne silmässä*, silmäluomen kutina, kovakalvon verekkyyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Implantaatin paikaltaan siirtyminen* ja mahdollinen sarveiskalvon turvotus (ks. myös kohta 4.4), implantaatin asetuksen komplikaatio, josta on seurauksena silmän kudosaivaurio* (implantaatin virheasettelu)

\* osoittaa haittavaikutukset, joiden katsotaan liittyvän lasiaiseen tapahtuvaan injektointitoimenpiteeseen (näiden haittavaikutusten yleisyys on suhteessa annettujen hoitojen määrään)

\*\* 24 kuukautta kestäneessä, todellisilla potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa, jossa valmistetta arvioitiin verkkokalvon laskimotukoksen jälkeisen makulaturvotuksen ja silmän takaosan ei-tarttuvan uveitin hoidossa, näitä haittavaikutuksia raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat > 2 injektiota, kuin ≤ 2 injektiota saaneilla potilailla; kaihin muodostuminen (24,7 % vs. 17,7 %), kaihin eteneminen (32,0 % vs. 13,1 %), lasiaisen verenvuoto (6,0 % vs. 2,0 %) ja kohonnut silmänpaine (24,0 % vs. 16,6 %).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Diabeettinen makulaturvotus

OZURDEX-hoidon kliinistä turvallisuutta potilailla, joilla on diabeettista makulaturvotusta, arvioitiin kahdessa III vaiheen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Kummassakin tutkimuksessa kaikkiaan 347 potilasta satunnaistettiin saamaan OZURDEX-hoitoa ja 350 potilasta saamaan lumehoitoa.

Koko tutkimusjakson aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia tutkittavassa silmässä potilailla, jotka saivat OZURDEX-hoitoa, olivat kaihi ja kohonnut silmänpaine (ks. alla).

Kolme vuotta kestäneissä diabeettista makulaturvotusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 87 %:lla potilaista, joilla oli faakkinen silmä ja jotka saivat OZURDEX-hoitoa, oli lähtötilanteessa jonkinasteista linssin samentumista tai varhainen kaihi. Kolmen tutkimusvuoden aikana kaikkien havaittujen kaihityyppien (kuorikaihi, diabeteskaihi, tumakaihi, kapselinalainen kaihi, mykiökaihi, kaihi) ilmaantuvuus oli 68 % OZURDEX-hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli faakkinen silmä. 59 % potilaista, joilla oli faakkinen silmä, oli tarvinnut kaihileikkausta kolme vuotta kestäneen tutkimuksen viimeiseen käyntiin mennessä; suurimmalle osalle leikkaus tehtiin toisena tai kolmantena vuotena.

Tutkittavan silmän keskimääräinen silmänpaine lähtötilanteessa oli sama kummassakin hoitoryhmässä (15,3 mmHg). OZURDEX-ryhmässä silmänpaine kohosi lähtötasosta keskimäärin enintään 3,2 mmHg kaikkien käyntien aikana; keskimääräinen silmänpaine oli suurimmillaan injektion jälkeisellä 1,5 kuukauden käynnillä. Silmänpaine palautui noin lähtötasoa vastaavalle tasolle kuudessa kuukaudessa kunkin injektion jälkeen. OZURDEX-hoidon jälkeisen silmänpaineen kohoamisen esiintymistiheys tai voimakkuus ei suurentunut toistettaessa OZURDEX-injektio.

Tutkimuksen aikana 28 %:lla OZURDEX-hoitoa saaneista potilaista silmänpaine oli kohonnut lähtötasosta ≥ 10 mmHg vähintään yhdellä käynnillä. Lähtötilanteessa 3 % potilaista tarvitsi silmänpainelääkitystä. Kaiken kaikkiaan 42 % potilaista tarvitsi silmänpainelääkitystä tutkittavaan silmään jossain vaiheessa kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Käyttö oli suurimmillaan (33 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana, ja se pysyi samankaltaisena vuodesta toiseen.

Yhteensä neljällä OZURDEX-hoitoa saaneella potilaalla (1 %) tutkittavan silmän kohonnuttua silmänpainetta hoidettiin toimenpitein. Yksi OZURDEX-hoitoa saanut potilas tarvitsi silmäleikkausta (trabekulektomiaa) steroidien aiheuttaman kohonneen silmänpaineen hoitamiseksi; yhdelle potilaalle tehtiin trabekulektomia, koska etukammion fibriini esti kammionesteen ulosvirtauksen, mikä johti kohonneeseen silmänpaineeseen; yhdelle potilaalle tehtiin iridotomia ahdaskulmaglaukooman takia ja yhdelle potilaalle tehtiin iridektomia kaihileikkauksen takia. Implantaattia ei tarvinnut poistaa vitrektomialla yhdeltäkään potilaalta silmänpaineen hallitsemiseksi.

#### BRVO/CRVO

OZURDEX-valmisteen kliinistä turvallisuutta potilailla, joilla on makulaturvotusta verkkokalvon keski- tai haaralaskimotukoksen seurauksena, on arvioitu kahdessa III vaiheen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Yhteensä 427 potilasta satunnaistettiin saamaan OZURDEX-hoitoa ja 426 lumelääkettä kahdessa III vaiheen tutkimuksessa. Yhteensä



401 potilasta (94 %), jotka oli satunnaistettu saamaan OZURDEX-hoitoa, oli tutkimuksessa mukana aloitusjakson loppuun (päivään 180 asti).

Yhteensä 47,3 %:lla potilaista esiintyi ainakin yksi haittavaikutus. OZURDEX-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat kohonnut silmänpaine (24,0 %) ja sidekalvon verenvuoto (14,7 %).

Verkkokalvon laskimon haaratukosta (BRVO) sairastaneiden potilaiden haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin potilailla, joilla oli verkkokalvon keskilaskimotukos (CRVO), mutta haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli CRVO-alaryhmän potilailla suurempi.

OZURDEX-implantaattiin liittyvä kohonnut silmänpaine oli korkeimmillaan päivänä 60 ja palasi lähtötasolle päivään 180 mennessä. Silmänpaineen kohoaminen ei joko vaatinut hoitoa tai se hoidettiin käyttämällä tilapäisesti paikallista silmänpainetta alentavaa lääkevalmistetta. Hoidon aloitusjakson aikana 0,7 % (3/421) OZURDEX-hoitoa saaneista potilaista tarvitsi kirurgisen tai lasertoimenpiteen tutkittavan silmän kohonneen silmänpaineen saamiseksi hallintaan verrattuna 0,2 %:iin (1/423) lumehoitoa saaneista.

Toisen OZURDEX-injektion jälkeen analysoitu 341 potilaan haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin ensimmäisen injektioita jälkeen. Yhteensä 54 %:lla potilaista esiintyi ainakin yksi haittavaikutus. Kohonneen silmänpaineen ilmaantuvuus (24,9 %) oli samankaltainen kuin ensimmäisen injektioita jälkeen ja palasi samalla tavoin lähtötasolle avoimen vaiheen tutkimuksen päivänä 180. Kaihia esiintyi yleisesti ottaen enemmän yhden vuoden jälkeen verrattuna ensimmäisiin kuuteen kuukauteen.

#### Uveiitti

OZURDEX-implantaatin kliinistä turvallisuutta potilailla, joilla on ei-tarttuvana uveiittina ilmenevä silmän takaosan tulehdus, on arvioitu yhdessä sokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa.

Yhteensä 77 potilasta satunnaistettiin saamaan OZURDEX-injektio ja 76 potilaalle annettiin lumeinjektio. OZURDEX-hoitoa saamaan satunnaistetuista potilaista kaikkiaan 73 (95 %) suoritti 26-viikkoisen tutkimuksen loppuun.

Tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset OZURDEX-valmistetta saaneilla potilailla olivat sidekalvon verenvuoto (30,3 %), suurentunut silmänpaine (25,0 %) ja kaihi (11,8 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa silmänpainetta on seurattava ja hoidettava, mikäli hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmlääkkeet, tulehdusvalmisteet, ATC-koodi: S01BA01

Deksametasonin, vahvan kortikosteroidin, on osoitettu vaimentavan tulehdusta estämällä turvotusta, fibriinin saostumista, hiussuonten vuotoa ja tulehdusvasteen aiheuttamaa fagosyyttien migraatiota. Verisuoniston endoteelikasvutekijä (VEGF) on sytokiini, jota esiintyy suurentuneina pitoisuuksina makulaturvotuksen yhteydessä. Se on voimakas verisuoniston läpäisevyyden lisääjä. Kortikosteroidien on osoitettu estävän VEGF:n ilmentymistä. Kortikosteroidit estävät lisäksi prostaglandiinien vapautumista. Osa prostaglandiineista on tunnistettu kystoidimakulaturvotuksen välittäjäaineiksi.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Diabeettinen makulaturvotus

OZURDEX-valmisteiden tehoa arvioitiin kahdessa kolme vuotta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaistutkimuksina toteutetussa monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joissa oli yhteensä mukana 1 048 potilasta (206207-010- ja 206207-011-tutkimukset). Potilaat satunnaistettiin niin, että 351 heistä sai OZURDEX-hoitoa, 347 sai deksametasonia 350 µg ja 350 sai lumehoitoa.

Potilaat soveltuivat saamaan uusintahoitoa, kun heidän verkkokalvonsa keskikentän paksuus oli > 175 mikronia optisessa koherenssitomografiassa (OCT) tai kun tutkijat havaitsivat OCT:ssä viitteitä verkkokalvon sisäisistä kystista johtuvasta jäännösturvotuksesta tai verkkokalvon keskikentän tai sen ulkopuolisten alueiden paksuuntumisesta. Potilaat saivat enintään 7 hoitoa vähintään noin 6 kuukauden välein.

Varahoito sallittiin missä tahansa vaiheessa tutkijoiden harkinnan mukaan, mutta se johti potilaan poistamiseen tutkimuksesta.

OZURDEX-hoitoa saaneista potilaista 36 % keskeytti tutkimuksen mistä tahansa syystä verrattuna 57 %:iin lumehoitoa saaneista. Haittavaikutusten takia hoidon keskeyttäneiden osuus oli samankaltainen sekä hoito- että lumehoitoryhmissä (13 % vs. 11 %). Tehottomuuden takia keskeyttäneiden osuus oli pienempi OZURDEX-ryhmässä kuin lumehoitoryhmässä (7 % vs. 24 %).

Tutkimusten 206207-010 ja -011 ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat on esitetty taulukossa 2. Kaihin muodostuminen häytti näön paranemista DEX700-ryhmässä. Näkö parani uudelleen, kun kaihi poistettiin.

**Taulukko 2. Teho tutkimuksissa 206207-010 ja 206207-011 (ITT-populaatio)**

Päätapahtuma	Tutkimus 206207-010		Tutkimus 206207-011		Yhdistetyt tutkimukset 206207-010 ja 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Lume N = 165	DEX 700 N = 188	Lume N = 185	DEX 700 N = 351	Lume N = 350
BCVA:n keskimääräinen muutos 3 vuoden aikana, AUC-arvo (kirjaimina)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P-arvo	0,016		0,366		0,023	
BCVA:n $\geq 15$ kirjaimen parannus lähtötasosta kolmantena vuonna / viimeisellä käynnillä (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P-arvo	0,038		0,003		< 0,001	
BCVA:n keskimääräinen muutos lähtötasosta kolmantena vuonna / viimeisellä käynnillä (kirjaimina)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P-arvo	0,020		0,505		0,054	
OCT:ssä verkkokalvon keskikentän paksuuden keskimääräinen muutos 3 vuoden aikana, AUC-arvo ( $\mu\text{m}$ )	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P-arvo	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Pseudofakiapotilaiden yhdistetyn analyysin ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätapahtumat on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3. Teho pseudofakiapotilailla (yhdistetyt tutkimukset 206207-010 ja 206207-011)**

Päätapahtuma	DEX 700 N = 86	Lume N = 101	P-arvo
BCVA:n keskimääräinen muutos 3 vuoden aikana, AUC-arvo (kirjaimina)	6,5	1,7	< 0,001
BCVA:n $\geq 15$ kirjaimen parannus lähtötasosta kolmantena vuonna / viimeisellä käynnillä (%)	23,3	10,9	0,024
BCVA:n keskimääräinen muutos lähtötasosta kolmantena vuonna / viimeisellä käynnillä	6,1	1,1	0,004
OCT:ssä verkkokalvon keskikentän paksuuden keskimääräinen muutos 3 vuoden aikana, AUC-arvo ( $\mu\text{m}$ )	-131,8	-50,8	< 0,001

Mitä tahansa aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden yhdistetyn analyysin ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätapahtumat on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4. Teho mitä tahansa aiempaa hoitoa saaneilla potilailla (yhdistetyt tutkimukset 206207-010 ja 206207-011)**

Päätetapahtuma	DEX 700 N = 247	Lume N = 261	P-arvo
BCVA:n keskimääräinen muutos 3 vuoden aikana, AUC-arvo (kirjaimina)	3,2	1,5	0,024
BCVA:n $\geq 15$ kirjaimen parannus lähtötasosta kolmantena vuonna / viimeisellä käynnillä (%)	21,5	11,1	0,002
BCVA:n keskimääräinen muutos lähtötasosta kolmantena vuonna / viimeisellä käynnillä	2,7	0,1	0,055
OCT:ssä verkkokalvon keskikentän paksuuden keskimääräinen muutos 3 vuoden aikana, AUC-arvo ( $\mu\text{m}$ )	-126,1	-39,0	< 0,001

***BRVO/CRVO***

OZURDEX-valmisteen tehoa arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa rinnakkaistutkimuksina toteutetussa monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joissa oli yhteensä mukana 1 267 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan deksametasonihoitoa 350  $\mu\text{g}$ :n tai 700  $\mu\text{g}$ :n implantaatteina tai lumehoitoa (tutkimukset 206207-008 ja 206207-009). Potilaat satunnaistettiin niin, että 427 heistä sai OZURDEX-hoitoa, 414 sai deksametasonia 350  $\mu\text{g}$  ja 426 sai lumehoitoa.

Yhdistettyjen analyysitulosten perusteella OZURDEX-implantaattihoitoon vasteen saaneiden potilaiden määrä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi. Tämä määritettiin potilaina, joiden näön tarkkuus parani  $\geq 15$  kirjainta lähtötasosta parhaalla lasikorjatulla näöntarkkuudella (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) mitattuna 90 päivää yhden implantaatin injektoinnin jälkeen verrattuna lumehoitoon ( $p < 0,001$ ).

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen tehon mittarin, näöntarkkuuden paranemisen  $\geq 15$  kirjainta lähtötasosta BCVA-testissä yhden implantaatin injektoinnin jälkeen, on esitetty taulukossa 5. Hoitovaikutus havaittiin ensimmäisenä seuranta-ajankohtana, päivänä 30. Suurin hoitovaikutus havaittiin päivänä 60, ja ero hoitoon vasteen saaneiden potilaiden esiintyvyydessä oli tilastollisesti merkitsevä OZURDEX-valmisteen eduksi verrattuna lumehoitoon kaikkina seuranta-ajankohtina päivään 90 saakka injektoinnin jälkeen. Lukumääräisesti vielä suurempi osa OZURDEX-hoitoa saaneista saavutti jatkuvasti näöntarkkuuden paranemisen  $\geq 15$  kirjainta lähtötasosta BCVA-testissä verrattuna lumehoidettuihin päivänä 180.

**Taulukko 5. Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani  $\geq 15$  kirjainta lähtötasosta tutkittavan silmän parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden testissä (yhdistetty analyysi, ITT-populaatio)**

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

<sup>a</sup> Osuus merkittävästi suurempi OZURDEX-hoidossa verrattuna lumehoitoon ( $p < 0,001$ )

Keskimääräinen muutos lähtötason BCVA-testistä oli kaikkina seuranta-ajankohtina huomattavasti suurempi OZURDEX-ryhmässä kuin lumeryhmässä.

Kummassakin III vaiheen tutkimuksessa ja yhdistetyssä analyysissä aika, jossa saavutettiin  $\geq 15$  kirjaimen (kolmen rivin) paraneminen BCVA-testissä, kumulatiiviset vastekäyrät olivat merkittävästi erilaisia OZURDEX-ryhmässä verrattuna lumeryhmään ( $p < 0,001$ ), sillä OZURDEX-hoitoa saaneet potilaat saavuttivat kolmen rivin paranemisen BCVA-testissä aiemmin kuin lumehoidetut potilaat.

OZURDEX oli lukumääräisesti lumelääkettä parempi näönmenetyksen estämisessä, minkä osoittaa niiden potilaiden pienempi osuus OZURDEX-ryhmässä, joiden näkö heikkeni  $\geq 15$  kirjainta koko 6 kuukauden arviointijakson aikana.

Kummassakin III vaiheen tutkimuksessa ja yhdistetyssä analyysissä verkkokalvo oli OZURDEX-ryhmässä keskimäärin merkittävästi ohuempi ja keskimääräinen oheneminen lähtötasosta oli merkittävästi suurempaa (-207,9 mikronia) verrattuna lumeryhmään (-95,0 mikronia) päivänä 90 ( $p < 0,001$ , yhdistetyt tiedot). BCVA-testillä arvioitu hoitovaikutus päivänä 90 tuki siten tätä anatomista löydöstä. Verkkokalvon keskimääräinen oheneminen (-119,3 mikronia) verrattuna lumeryhmään päivään 180 mennessä ei ollut merkittävää.

Potilailla, joiden BCVA-pisteet olivat  $< 84$  TAI joiden verkkokalvon paksuus oli  $> 250$  mikronia optisessa koherenssitomografiassa (OCT) ja joilla hoito ei tutkijan mielestä olisi aiheuttanut vaaraa, soveltuivat saamaan OZURDEX-hoitoa avoimen vaiheen jatkotutkimuksessa. Avoimen vaiheen jatkotutkimuksessa hoidetuista potilaista 98 % sai OZURDEX-injektion 5–7 kuukautta alkuhoidon jälkeen.

Alkuhoidossa puolestaan huippuvaste havaittiin avoimen vaiheen tutkimuksen päivänä 60. Kumulatiiviset vastemäärät olivat suurempia koko avoimen vaiheen tutkimuksen ajan niillä potilailla, jotka saivat kaksi peräkkäistä OZURDEX-injektiota, verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet OZURDEX-injektiota alkuvaiheessa.

Vasteen saaneiden potilaiden osuus oli jokaisena ajankohtana aina suurempi toisen hoitokerran jälkeen verrattuna ensimmäiseen hoitokertaan. Hoidon viivyttäminen kuusi kuukautta taas tuotti pienemmän määrän hoitoon vasteen saaneita potilaita kaikkina avoimen vaiheen tutkimuksen ajankohtina verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat toisen OZURDEX-injektion.

### Uveiitti

OZURDEX-implantaatin kliinistä tehoa uveiittia sairastavien potilaiden silmän takaosan ei-tarttuvan tulehduksen hoidossa on arvioitu yhdessä sokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa.

Yhteensä 229 potilasta satunnaistettiin saamaan joko deksametasonihoitoa 350  $\mu\text{g}$ :n tai 700  $\mu\text{g}$ :n implantaatteina tai lumehoitoa. Näistä yhteensä 77 potilasta satunnaistettiin OZURDEX-ryhmään, 76 potilasta 350  $\mu\text{g}$ :n deksametasoniryhmään ja 76 potilasta lumenjektioiryhmään. Yhteensä 95 % potilaista suoritti 26-viikkoisen tutkimuksen loppuun.

Niiden potilaiden osuus, joiden tutkittavan silmän lasiaissamentumapistemäärä oli 0 viikolla 8 (ensisijainen päätetapahtuma), oli neljä kertaa suurempi OZURDEX-ryhmässä (46,8 %) kuin lumeryhmässä (11,8 %),  $p < 0,001$ . Tilastollinen paremmuus säilyi viikkoon 26 asti ( $p \leq 0,014$ ) (ks. taulukko 6).

Kumulatiiviset hoitovastekäyrät (aika lasiaissamentumapistemäärään 0) olivat merkitsevästi erilaisia OZURDEX-ryhmässä ja lumeryhmässä ( $p < 0,001$ ), ja deksametasonia saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin parempi hoitovaste ja hoitovasteen aikaisempi alkaminen.

Lasiaissamentuman vähenemiseen liittyi parantunut näöntarkkuus. Niiden potilaiden osuus, joiden tutkittavan silmän näöntarkkuus parani vähintään 15 kirjainta lähtötason BCVA-arvosta viikolla 8, oli yli kuusi kertaa suurempi OZURDEX-ryhmässä (42,9 %) kuin lumeryhmässä (6,6 %),  $p < 0,001$ . Tilastollinen paremmuus saavutettiin viikolla 3, ja se säilyi viikkoon 26 asti ( $p < 0,001$ ) (ks. taulukko 6).

Niiden potilaiden osuus, jotka tarvitsivat varalääkitystä lähtötason ja viikon 8 välisenä aikana, oli lähes kolme kertaa pienempi OZURDEX-ryhmässä (7,8 %) kuin lumeryhmässä (22,4 %),  $p = 0,012$ .

**Taulukko 6. Niiden potilaiden osuus, joiden lasiaissamentumapistemäärä oli 0 ja joilla havaittiin  $\geq 15$  kirjaimen parantuminen lähtötason parhaasta lasikorjattusta näöntarkkuudesta tutkittavassa silmässä (ITT-populaatio)**

Käynti	Lasiaissamentumapistemäärä 0		$\geq 15$ kirjaimen BCVA-parannus lähtötasosta	
	Deksametasoni 700 N = 77	Lume N = 76	Deksametasoni 700 N = 77	Lume N = 76
Viikko 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % <sup>a</sup>	3,9 %
Viikko 6	42,9 % <sup>a</sup>	9,2 %	41,6 % <sup>a</sup>	7,9 %
Viikko 8	46,8 % <sup>a</sup>	11,8 %	42,9 % <sup>a</sup>	6,6 %
Viikko 12	45,5 % <sup>a</sup>	13,2 %	41,6 % <sup>a</sup>	13,2 %
Viikko 16	40,3 % <sup>b</sup>	21,1 %	39,0 % <sup>a</sup>	13,2 %
Viikko 20	39,0 % <sup>c</sup>	19,7 %	40,3 % <sup>a</sup>	13,2 %
Viikko 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>  $p = 0,014$

*Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset OZURDEX-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien verkkokalvon verisuonitukoksen ja myös diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

**5.2 Farmakokinetiikka**

Pitoisuudet plasmassa mitattiin 21 potilaan alaryhmältä kahdessa verkkokalvon laskimotukosta koskevassa 6 kuukauden tehotutkimuksessa ennen antoa sekä päivinä 7, 30, 60 ja 90 yhden intravitreaalisen implantaatin silmän lasiaiseen injektioimisen ja 350  $\mu\text{g}$ :n tai 700  $\mu\text{g}$ :n deksametasoniannoksen jälkeen. 350  $\mu\text{g}$ :n annosryhmässä 95 % ja 700  $\mu\text{g}$ :n annosryhmässä 86 % plasman deksametasonipitoisuusarvoista oli määritysrajan (0,05 ng/ml) alapuolella. Suurin pitoisuusarvo plasmassa 0,094 ng/ml todettiin tutkimushenkilöllä, joka kuului 700  $\mu\text{g}$ :n ryhmään. Plasman deksametasonipitoisuus ei vaikuttanut liittyvän potilaiden ikään, painoon tai sukupuoleen.

Kahdessa diabeettista makulaturvotusta koskevassa avaintutkimuksessa pitoisuudet plasmassa mitattiin potilaiden alaryhmältä ennen antoa sekä päivinä 1, 7 ja 21 sekä kuukausina 1,5 ja 3 silmän lasiaiseen asetettavan 350  $\mu\text{g}$  tai 700  $\mu\text{g}$  deksametasonia sisältävän implantaatin injektion jälkeen. 350  $\mu\text{g}$ :n annosryhmässä 100 % ja 700  $\mu\text{g}$ :n annosryhmässä 90 % plasman deksametasonipitoisuusarvoista oli määritysrajan (0,05 ng/ml) alapuolella. Suurin pitoisuusarvo plasmassa 0,102 ng/ml todettiin tutkimushenkilöllä, joka kuului 700  $\mu\text{g}$ :n ryhmään. Plasman deksametasonipitoisuus ei vaikuttanut liittyvän potilaiden ikään, painoon tai sukupuoleen.

Kuuden kuukauden pituisessa apinoilla tehdyssä tutkimuksessa yhden silmän lasiaiseen annettun OZURDEX-injektion jälkeen deksametasonin huippupitoisuus( $C_{max}$ ) silmän lasiaisnesteessä oli 100 ng/ml päivänä 42 injektoinnin jälkeen ja 5,57 ng/ml päivänä 91. Deksametasoni pysyi havaittavana lasiaisnesteessä kuusi kuukautta injektoinnin jälkeen. Deksametasonin pitoisuuden suuruusjärjestys oli verkkokalvo > iiris > sädekehä > lasiaisneste > kammioneste > plasma.

*In vitro* -metaboliatutkimuksessa, jossa [ $^{14}C$ ]-deksametasoni inkuboitui ihmisen sarveiskalvossa, iiriksessä ja sädekehässä, suonikalvossa, verkkokalvossa, lasiaisnesteessä ja kovakalvon kudoksissa 18 tuntia, metaboliitteja ei havaittu. Tämä on yhdenmukaista kaniineilla ja apinoilla tehtyjen silmän metaboliatutkimusten tulosten kanssa.

Deksametasoni metaboloituu lopulta lipidi- ja vesiliukoisiin metaboliitteihin, jotka voivat erittyä sappinesteeseen ja virtsaan.

OZURDEX-matriisi hajoaa hitaasti maitohapoksi ja glykolihapoksi yksinkertaisella hydrolyysillä ja hajoaa edelleen vielä hiilidioksidiksi ja vedeksi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliniisissä tutkimuksissa on todettu vaikutuksia vain annoksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi ihmisen enimmäisannoksen, mikä viittaa kliiniseltä kannalta vähäiseen merkitykseen.

OZURDEX-valmisteesta ei ole saatavilla mutageenisuus-, karsinogeenisuus-, reproduktio- tai kehitystoksisuustietoja. Deksametasonin on osoitettu olevan teratogeeninen hiirillä ja kaniineilla paikallisen oftalmisen käytön jälkeen.

Kaniineilla terveessä/hoitamattomassa silmässä on havaittu deksametasonialtistusta kontralateraalisen diffuusion kautta sen jälkeen, kun implantaatti on asetettu silmän takaosaan.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Esteriryhmään päättyvä poly-D, L-laktidikoglykolidi (50:50).  
Karboksyyliryhmään päättyvä poly-D, L-laktidikoglykolidi (50:50).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Jokainen pakkaus sisältää:

Yksi pitkäkestoisesti lääkeainetta vapauttava steriili implantoitava sauvanmuotoinen implantaatti, joka sisältää 700 mikrogrammaa deksametasonia, kertakäyttöisessä asettimessa olevassa neulassa (ruostumatonta terästä).

Asettimessa on mäntä (ruostumatonta terästä) neulassa, jossa implantaattia pitää paikoillaan (silikoninen) holkki. Mäntää ohjaa asettimen rungon sivussa oleva vipu. Neulaa suojaa korkki ja vipua turvakieleke.

Implantaatin sisältävä asetin on pakattu sinetöityyn foliopussiin, jossa on kuivausainetta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

OZURDEX on vain yhtä käyttökertaa varten.

Yhtä asetinta voidaan käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Jos asettimen sisältävän foliopussin sinetti on vaurioitunut, asetinta ei saa käyttää. Kun foliopussi on avattu, asetin on käytettävä välittömästi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Co.Mayo  
Westport  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/638/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.7.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23 maaliskuu 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport, Co Mayo  
Irlanti

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija sopii toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa lopullisesta koulutusmateriaalista ennen lääkevalmisteen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa.

Neuvoteltuaan ja sovittuaan materiaalista kunkin OZURDEXia myyvän jäsenvaltion toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille silmäklinikoille, joiden odotetaan käyttävän OZURDEX-valmistetta, toimitetaan myynnin aloittamisvaiheessa ja sen jälkeen päivitetty lääkärin tietopaketti, johon sisältyy seuraavat osiot:

- Tiedot lääkärille
- Silmän lasiaiseen kohdistuvaa injektointitoimenpidettä esittävät kuvat
- Potilaan tietopaketit

Lääkärin tietojen tulee sisältää seuraavat avainasiat:

- Valmisteyhteenveto
- Aseptiset tekniikat infektioriskin minimoimiseksi
- Antibioottien käyttöohjeet
- Silmän lasiaiseen annettavan injektion suoritustavat
- Ohjeet potilaan seuraamiseen silmän lasiaiseen annetun injektion jälkeen
- Silmän lasiaiseen annettavaan injektioon liittyvien haittatapahtumien, kuten kohonneen silmänpaineen, glaukooman, korkean silmänpaineen, kaihin, injektiotekniikkaan liittyvän traumaattisen kaihin, lasiaisen irtoamisen, lasiaisen verenvuodon, endoftalmiitin, verkkokalvon irtauman, verkkokalvon repeämän, implantaatin paikaltaan siirtymisen ja implantaatin virheasettelun tärkeimmät merkit ja oireet
- Tärkeimmät merkit ja oireet ovat mm. näön heikkeneminen heti injektion jälkeen, kipu tai epä mukava tunne silmässä tai silmän ympärillä, paheneva silmän punoitus, kellujen tai pisteiden lisääntyminen näkökentässä, erite silmästä.
- Silmän lasiaiseen annettavaan injektioon liittyvien haittatapahtumien hoito-ohjeet.

Potilaan tietopaketti tulee toimittaa sekä tietolehtisen että CD-äänilevyn muodossa, joihin sisältyy seuraavat avainasiat:

- Potilaan tietolehtinen
- Ohjeet OZURDEX-hoitoon valmistautumisesta
- OZURDEX-hoidon jälkeiset vaiheet
- Vakavien haittavaikutusten tärkeimmät merkit ja oireet, kuten näön heikkeneminen heti injektion jälkeen, kipu tai epä mukava tunne silmässä tai silmän ympärillä, paheneva silmän punoitus, kellujen tai pisteiden lisääntyminen näkökentässä, erite silmästä
- Milloin hakeutua kiireellisesti lääkäriin hoitoon

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
PAHVIPAKKAUS JA PUSSIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

OZURDEX 700 mikrogrammaa implantaatti silmän lasiaiseen, asetin  
deksametasoni

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi implantaatti sisältää 700 mikrogrammaa deksametasonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää  
Esteriryhmään päättyvä poly-D,L-laktidikoglykolidi (50:50).  
Karboksyyliryhmään päättyvä poly-D,L-laktidikoglykolidi (50:50).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi implantaatti silmän lasiaiseen, asetin.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Yhtä käyttökertaa varten.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Silmän lasiaiseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Ei saa käyttää, jos foliopussin sinetti on vahingoittunut.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä asetin välittömästi pussin avaamisen jälkeen.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/638/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ASETTIMEN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

OZURDEX 700 mikrogrammaa implantaatti silmän lasiaiseen, asetin  
deksametasoni  
Silmän lasiaiseen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 implantaatti

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **OZURDEX 700 mikrogrammaa implantaatti silmän lasiaiseen, asetin deksametasoni**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä OZURDEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan OZURDEX-valmistetta
3. Miten OZURDEX-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. OZURDEX-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä OZURDEX on ja mihin sitä käytetään**

OZURDEX-valmisteen vaikuttava aine on deksametasoni. Deksametasoni kuuluu kortikosteroideiksi kutsuttuun lääkeryhmään.

OZURDEX-valmisteella hoidetaan aikuispotilaita, joilla on

- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) johtuva näön heikkeneminen ja joille on jo tehty kaihileikkaus tai jos muuntyyppinen hoito ei ole tehonnut aiemmin tai ei sovellu. Diabeettinen makulaturvotus tarkoittaa silmän takaosassa olevan valoherkän kerroksen eli makulan turvotusta. Diabeettinen makulaturvotus on sairaus, jota esiintyy joillakin diabetesta sairastavilla.
- näön menetys, jonka on aiheuttanut silmän laskimoverisuonten tukos. Tällainen tukos johtaa nesteen kertymiseen ja aiheuttaa turvotusta verkkokalvon alueella (valoherkässä kerroksessa silmän takaosassa), jota kutsutaan makulaksi.

Makulaturvotus voi aiheuttaa vauriota, joka vaikuttaa keskeisnäköön. Keskeisnäköä käytetään esimerkiksi lukemiseen. OZURDEX vaikuttaa vähentämällä makulaturvotusta, mikä auttaa vähentämään makulan vaurioita tai estämään lisävauriot.

- silmän takaosan tulehdus. Silmän takaosan tulehdus aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaiskellujen (mustien pisteiden tai harsomaisten viivojen) ilmaantumista näkökenttään. OZURDEX vähentää tällaista tulehdusta.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan OZURDEX-valmistetta**

### **Sinulle ei saa antaa OZURDEX-valmistetta**

- jos olet allerginen deksametasonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jonkinlainen infektio silmässä tai sen ympäristössä (bakteeri-, virus- tai sieni-infektio)
- jos sinulla on silmänpainetauti (glaukooma) tai korkea silmänpaine, jota ei saada riittävästi hallintaan mahdollisesti jo käyttämilläsi lääkkeillä
- jos hoidettavassa silmässä ei ole mykiötä ja mykiön takakapseli (takakotelo) on revennyt
- jos hoidettavaan silmään on tehty kaihileikkaus ja siinä on tekomykiö, joka on implantoitu silmän etuosaan (etukammiotekomykiö) tai kiinnitetty silmän valkoiseen osaan (kovakalvoon) tai silmän värilliseen osaan (värikalvoon), ja mykiön takakapseli (takakotelo) on revennyt.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille ennen OZURDEX-injektiota, jos:

- sinulle on tehty kaihileikkaus, iirisleikkaus (iiris on silmän värikalvo, joka säätelee silmään pääsevän valon määrää) tai lasiaisen poistoleikkaus (lasiainen on silmän sisällä olevaa geelimäistä hyytelöä)
- käytät verenohennuslääkkeitä
- otat steroideja tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä suun kautta tai käytät niitä silmissä
- sinulla on aiemmin ollut herpes simplex-infektio silmässä (silmässä haavauma, joka on ollut siinä pitkään, tai haavaumia silmän pinnassa).

OZURDEX-injektio voi toisinaan aiheuttaa silmänsisäisen tulehduksen, silmäkipua tai silmän punoitusta tai verkkokalvon irtauman tai repeämän. Tällaiset tapaukset on tärkeä tunnistaa ja hoitaa mahdollisimman pian. Kerro lääkärille heti, jos sinulle kehittyy paheneva silmäkipu tai paheneva epämiellyttävä tuntemus silmässä, paheneva silmän punoitus, valonvälähdyksiä, kellujien äkillinen lisääntyminen, osittainen näönmenetykset, heikentynyt näkö tai lisääntynyt valoherkkyys injektion jälkeen.

Joillakin potilailla silmänpaine voi kohota, ja silmään voi kehittyä glaukooma. Et ehkä huomaa tätä itse, joten lääkäri seuraa tilaasi säännöllisesti ja antaa tarvittaessa silmänpainetta alentavaa hoitoa.

Suurimmalla osalla potilaista, joille ei ole vielä tehty kaihileikkausta, voi esiintyä silmän luonnollisen linssin samentumista (kaihia) toistetun OZURDEX-hoidon jälkeen. Jos näin käy, näkösi heikentyy ja tarvitset todennäköisesti leikkauksen kaihin poistamiseksi. Lääkäri auttaa sinua päättämään, mikä on sopivin aika tälle leikkaukselle. Sinun on kuitenkin hyvä tietää, että ennen kuin olet valmis leikkaukseen, näkösi voi olla yhtä huono tai huonompi kuin ennen OZURDEX-injektioiden aloittamista.

Implantaatti voi liikkua silmän takaosasta silmän etuosaan sellaisilla potilailla, joilla on repeämä linssikapselin takana ja/tai aukko värikalvossa. Tämä voi johtaa silmän etuosan kirkkaan kerroksen turvotukseen ja aiheuttaa näön sumentumista. Jos ongelma jatkuu pitkään eikä sitä hoideta, se voi edellyttää kudossiirtoa.

OZURDEX-injektiota molempiin silmiin samalla kertaa ei ole tutkittu eikä sitä suositella. Lääkärisi ei pidä injektioita OZURDEX-valmistetta molempiin silmiin samalla kertaa.

### **Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)**

OZURDEX-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei ole tutkittu eikä sitä siksi suositella.

### **Muut lääkevalmisteet ja OZURDEX**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

## **Raskaus ja imetys**

OZURDEX-valmisteen käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole kokemusta. OZURDEX-valmistetta ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana, ellei lääkäri katso sitä välttämättömäksi. Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele tästä lääkärin kanssa ennen OZURDEX-hoitoa. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

OZURDEX-hoidon jälkeen näkösi voi olla lyhyen aikaa jonkin verran heikentynyt. Jos näin käy, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin näkösi paranee.

## **3. Miten OZURDEX-valmistetta käytetään**

Asianmukaisesti pätevätyt silmälääkäri antaa OZURDEX-injektiot.

Suosittelu annos on yksi implantaatti injektiona silmään. Jos tämän injektion vaikutus häviää ja lääkäri niin suosittelee, silmäsi voidaan injektoida toinen implantaatti.

Lääkäri kehottaa sinua käyttämään antibioottisilmätippoja kolmen päivän ajan ennen kutakin injektiota ja injektion jälkeen, jottei sinulle tule silmätulehdusta. Noudata näitä ohjeita huolellisesti.

Injektointipäivänä lääkärisi saattaa antaa sinulle antibioottisilmätippoja infektion estämistä varten. Ennen injektiota lääkäri puhdistaa silmäsi ja silmäluomesi. Lääkäri antaa sinulle myös paikallispuudutteen vähentämään tai estämään injektoinnista mahdollisesti aiheutuvaa kipua. Saatat kuulla naksahduksen OZURDEX-injektion aikana. Tämä on normaalia.

## **Lääkkeen ulkopakkauksessa on yksityiskohtaiset ohjeet lääkärille OZURDEX-injektion antamiseen.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä käytettäessä OZURDEX-valmistetta:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä 10:stä):

Kohonnut silmänpaine, linssin samentuma (kaihi), verenvuoto silmän pinnassa\*

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

Korkea silmänpaine, linssin takaosan samentuminen, verenvuoto silmän sisälle\*, näön heikkeneminen\*, vaikeudet nähdä tarkasti, silmän hyytelömäisen osan irtoaminen silmän takaosassa sijaitsevasta valoherkästä kerroksesta (lasiainen

irtoaminen)\*, pisteiden tunne silmän edessä (mukaan lukien ”kellujat”)\*, sumuinen näkö\*, silmäluomen tulehdus, silmäkipu\*, valonvälähdysten näkeminen\*, silmän valkoisen osan päällä olevan kerroksen tulehdus\*, silmän punoitus\*, päänsärky

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta):

Vaikea tulehdus silmän takaosassa (johtuu yleensä virusinfektiosta), vakava infektiotai tulehdus silmän sisässä\*, glaukooma (silmasairaus, jossa kohonnut silmänpaine liittyy näköhermon vaurioon), silmän takaosassa sijaitsevan valoherkän kerroksen irtoaminen\* (verkkokalvon irtoaminen), silmän takaosassa sijaitsevan valoherkän kerroksen repeämä (verkkokalvon repeämä)\*, silmänpaineen väheneminen, joka liittyy lasiaisen vuotoon silmän sisältä\*, silmän etuosan tulehdus\*, suurentunut proteiini- ja solumäärä silmän etupuolella tulehduksen takia\*, epänormaali tunne silmässä\*, silmäluomen kutina, silmänvalkuaisen punoitus\*, OZURDEX-implantaatin siirtyminen silmän takaosasta silmän etuosaan, mikä voi aiheuttaa näön sumentumista tai heikkenemistä sekä mahdollisesti silmän kirkkaan osan (sarveiskalvon) turvotusta\*, OZURDEX-implantaatin asennus epähuomiossa väärään paikkaan\*, migreeni

*\*Nämä haittavaikutukset voivat johtua injektioista eivätkä itse OZURDEX-implantaatista. Mitä enemmän injektioita saat, sitä enemmän näitä haittavaikutuksia voi esiintyä.*

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. OZURDEX-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä OZURDEX sisältää

- Vaikuttava aine on deksametasoni.
- Yksi implantaatti sisältää 700 mikrogrammaa deksametasonia.
- Muut aineet ovat: Esteriryhmään päättyvä poly-D,L-laktidikoglykolidi (50:50) ja karboksyyliiryhmään päättyvä poly-D,L-laktidikoglykolidi (50:50).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

OZURDEX on sauvanmuotoinen implantaatti, joka on asettimessa olevan neulan sisällä. Asetin ja kuivausainepakkaus ovat sinetöidyssä foliopussissa, joka on pahvipakkausten sisällä. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden asettimen, jossa on yksi implantaatti. Implantaattia käytetään kerran, minkä jälkeen se hävitetään.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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**

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

#### **Lietuva**

Allergan Baltics UAB  
Tel: +37052 072 777

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Allergan Norden AB  
Tlf: + 4580884560

#### **Norge**

Allergan Norden AB  
Tlf: +47 80 01 04 97

#### **Deutschland**

Pharm-Allergan GmbH  
Tel: +49 69 92038 1050

#### **Österreich**

Pharm-Allergan GmbH  
Tel: +43 1 99460 6355

#### **Eesti**

Allergan Baltics UAB  
Tel: + 37 2634 6109

#### **Polska**

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

#### **Ελλάδα/Κύπρος**

#### **Portugal**

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

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.



---

## Ulkopakkauksessa ilmoitettavat tiedot

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille. Tiedot sisältävät ne numeroidut kohdat valmisteyhteenvedosta, joissa on käytännön tietoa lääkevalmisteen käytöstä. Ks. täydelliset valmistetiedot valmisteyhteenvedosta.

### TIETOA HOITOALAN AMMATILAISELLE

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OZURDEX 700 mikrogrammaa implantaatti silmän lasiaiseen, asetin

#### 4. KLIINISET TIEDOT

##### 4.1 Käyttöaiheet

OZURDEX on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on

- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) johtuva näön heikkeneminen ja pseudofakia tai riittämätön hoitovaste muille hoidoille kuin kortikosteroideille tai joille hoito muilla lääkkeillä kuin kortikosteroideilla ei sovellu
- makulaturvotusta joko verkkokalvon laskimon haaratukoksen tai verkkokalvon keskilaskimon tukoksen seurauksena (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1)
- ei-tarttuvana uveiittina ilmenevä silmän takaosan tulehdus

##### 4.2 Annostus ja antotapa

OZURDEX-hoitoa saa antaa pätevä silmätautien erikoislääkäri, jolla on kokemusta silmän lasiaiseen annettavista injektioista.

##### Annostus

Suositeltu annos on yksi OZURDEX-implantaatti hoidettavan silmän lasiaiseen. Annostelua molempiin silmiin samanaikaisesti ei suositella (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

Potilaita on tarkkailtava injektoinnin jälkeen, jotta mahdollinen infektio tai kohonnut silmänpaine voidaan hoitaa aikaisessa vaiheessa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

##### Erityiset potilasryhmät

*Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse säätää.

##### Antotapa

OZURDEX on kertakäyttöinen implantaatti asettimessa, silmän lasiaiseen, vain käytettäväksi silmän lasiaiseen.

Yhtä asetinta voidaan käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Injektio silmän lasiaiseen on annettava kontrolloiduissa aseptisissä olosuhteissa, joita ovat mm. steriilien käsineiden, steriilin liinan ja steriilin luomenlevittimen (tai vastaavan) käyttö.

Potilasta on neuvottava käyttämään laajakirjoista antimikrobilääkettä sisältäviä tippoja kolmen päivän ajan ennen injektiota sekä sen jälkeen. Ennen injektiota on desinfioitava silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta (esim. tiputettava 5-prosenttiset povidonijoditipat sidekalvolle, kuten tehtiin OZURDEXIN myyntilupahakemuksen kliinisissä tutkimuksissa) ja käytettävä riittävää paikallispuudutusta. Poista foliopussi pahvipakkauksesta ja tarkista, ettei pakkaus ole vaurioitunut (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.6). Avaa foliopussi sitten steriilillä alueella ja aseta asetin varovasti steriiliin koriin. Irrota korkki varovasti asettimesta. Asetin on käytettävä välittömästi foliopussin avaamisen jälkeen.

Pidä asetinta toisessa kädessä ja vedä turvakieleke suoraan ulos asettimesta. Älä väännä tai taivuta kielekettä. Pidä neulan särmä pois päin kovakalvosta ja työnnä neulaa noin 1 mm kovakalvon sisään. Suuntaa neula sitten uudelleen silmän keskikohtaa kohti lasiaisonteloon, kunnes silikoniholkki on sidekalvoa vasten. Paina laukaisinpainiketta hitaasti, kunnes kuulet naksahduksen. Varmista ennen asettimen poistamista silmästä, että laukaisinpainike on painettu kokonaan sisään ja että se on lukkiutunut samaan tasoon asettimen pinnan kanssa. Poista neula samaan suuntaan, josta työnsit sen lasiaiseen.

Varmista implantaatin asettamisen onnistuminen heti OZURDEX-injektion jälkeen injektointialueen epäsuoralla silmäntähystyksellä. Visuaalinen varmistus on useimmissa tapauksissa mahdollista. Niissä tapauksissa, jolloin implantaattia ei näy, ota steriili pumpulipuikko ja paina injektointikohtaa kevyesti, jotta implantaatti tulee näkyviin.

Potilaan on jatkettava laajakirjoisen antimikrobilääkityksen käyttöä silmän lasiaiseen annetun injektioin jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteyhteenvedon kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tai epäilty silmän tai silmänympäryksen infektio, kuten useimmat sarveiskalvon ja sidekalvon virustaudit, mukaan lukien aktiivinen epiteliaalinen herpes simplex -keratiitti (dendriittinen keratiitti), lehmärokko, vesirokko, mykobakteeri-infektiot ja sienitaudit.
- Pitkälle edennyt glaukooma, jota ei saada riittävästi hallintaan pelkällä lääkehoidolla.
- Mykiöttömät silmät ja repeytynyt linssin takakapseli.
- Etukammiotekomykiö (ACIOL), värikkäkalvoon tai kovakalvon läpi kiinnitetty tekomykiö ja repeytynyt linssin takakapseli.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Silmän lasiaiseen annettavien injektioiden yhteydessä, myös OZURDEX-injektion, voi esiintyä endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta, kohonnutta silmänpainetta ja verkkokalvon irtoamista. Asianmukaisia aseptisiä injektointitekniikoita on käytettävä aina. Lisäksi potilaita on seurattava injektioin jälkeen, jotta mahdollisen infektion tai kohonneen silmänpaineen varhainen hoito on mahdollista. Seuranta voi sisältää näköhermon pään perfuusion tarkistamisen heti injektioin jälkeen, tonometriä 30 minuutin kuluessa injektioinnista ja biomikroskopian 2–7 päivää injektioin jälkeen.

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista ja kaikista edellä mainituista tapahtumista (esim. silmäkipu, sumentunut näkö jne.) (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8).

Kaikilla potilailla, joilla on linssin takakapselin repeämä, kuten potilaat, joilla on takalinssi (esim. kaihihileikkauksen takia) ja/tai aukko värikkäkalvosta lasiaisonteloon (esim. iridektomian takia) ja anamneesissa mahdollisesti vitrektomia, on olemassa vaara, että implantaatti kulkeutuu etukammioon. Implantaatin kulkeutuminen etukammioon voi johtaa sarveiskalvon turvotukseen. Jatkuva, vaikea

sarveiskalvon turvotus voi edellyttää sarveiskalvonsiirtoa. Jos OZURDEXIN käyttö on vasta-aiheista (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3), sitä ei saa käyttää. Muiden potilaiden hoidossa OZURDEXIA on käytettävä varoen ja vasta huolellisen riski-hyötysuhteen punnitsemisen jälkeen. Heitä on seurattava tarkasti, jotta laitteen siirtyminen voidaan havaita ja hoitaa varhaisessa vaiheessa.

Kortikosteroidien käyttö (myös OZURDEX-hoito) voi aiheuttaa kaihin (myös takakapselinalaisen kaihin), kohonnutta silmänpainetta, steroidien aiheuttaman glaukooman ja mahdollisesti sekundaarisia silmätulehduksia.

Kolme vuotta kestäneissä diabeettista makulaturvotusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 59 %:lle potilaista, joilla oli faakkinen silmä ja jotka saivat OZURDEX-hoitoa, tehtiin kaihileikkaus tutkittavaan silmään (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8).

Kaihin ilmaantuvuus näyttää olevan suurempi ensimmäisen injektion jälkeen potilailla, joilla on silmän takaosan ei-tarttuva uveiitti, verrattuna BRVO-/CRVO-potilaisiin. Kliinisissä BRVO-/CRVO-tutkimuksissa kaihia raportoitiin useammin potilailla, joilla oli faakkinen linssi ja jotka saivat toisen injektioita (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Näistä 368 potilaasta vain yksi tarvitsi kaihileikkauksen ensimmäisen hoidon aikana ja kolme potilasta 302:sta toisen hoidon aikana. Ei-tarttuvaa uveiittia koskevassa tutkimuksessa kaihileikkaus tehtiin yhden injektioita jälkeen yhdelle 62 potilaasta, joilla oli faakkinen linssi.

Sidekalvon verenvuotoa näyttää esiintyvän enemmän potilailla, joilla on silmän takaosan ei-tarttuva uveiitti, verrattuna potilaisiin, joilla on BRVO/CRVO tai diabeettista makulaturvotusta. Tämä voi johtua silmän lasiaiseen kohdistuvasta injektointitoimenpiteestä tai samanaikaisesta paikallisten ja/tai systeemisten kortikosteroidien tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käytöstä. Mitään hoitoa ei tarvita, sillä oireet häviävät spontaanisti.

Kuten silmän steroidihoidon ja silmän lasiaiseen annettavien injektioita yhteydessä voidaan odottaa, silmänpaine voi kohota. Kohonnut silmänpaine on tavallisesti hoidettavissa silmänpainelääkityksellä (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Suurimmalla osalla niistä potilaista, joiden silmänpaine kohosi lähtötilanteesta  $\geq 10$  mmHg, tämä tapahtui 45–60 päivää injektioita jälkeen. Siksi silmänpaineen säännöllinen seuranta on välttämätöntä, lähtötilanteen silmänpaineesta riippumatta, ja paineen kohoaminen on injektioita jälkeen hoidettava asianmukaisesti tarpeen mukaan. Silmänpaine kohoaa todennäköisemmin alle 45-vuotiailla potilailla, joilla on makulaturvotusta verkkokalvon laskimotukoksen tai ei-tarttuvana uveiittina ilmenevän silmän takaosan tulehduksen seurauksena.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin ollut silmän virusinfektio (esim. herpes simplex), eikä niitä saa käyttää aktiivisessa silmän herpes simplex -infektiossa.

Kumpaankin silmään samanaikaisesti annetun OZURDEX-injektioita turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Siksi antoa kumpaankin silmään samanaikaisesti ei suositella.

OZURDEX-implantaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukoksen seurauksena kehittynyt makulaturvotus ja merkittävä verkkokalvon iskemia. Siksi OZURDEX-hoitoa ei suositella.

III vaiheen tutkimuksissa oli vain muutamia tyyppin 1 diabetesta sairastavia potilaita. Näiden potilaiden vaste OZURDEX-hoitoon ei eronnut merkittävästi tyyppin 2 diabetesta sairastavien vasteesta.

Verkkokalvon laskimotukosta koskevassa tutkimuksessa 2 % OZURDEX-implantaatin saaneista potilaista käytti antikoagulanttilääkitystä. Näillä potilailla ei raportoitu haittatapahtumana verenvuotoa. Diabeettista makulaturvotusta koskevassa tutkimuksessa antikoagulanttilääkitystä käytti 8 % potilaista. Antikoagulanttilääkitystä käyttäneiden potilaiden keskuudessa verenvuotojen esiintyvyys oli

samankaltainen sekä OZURDEX- että lumehoitoryhmässä (29 % vs. 32 %). Niiden potilaiden keskuudessa, jotka eivät saaneet antikoagulanttilääkitystä, 27 %:lla OZURDEX-hoitoa saaneista raportoitiin haittatapahtumana verenvuotoa verrattuna 20 %:iin potilaista lumehoitoryhmässä. Lasiasiverenvuotoa raportoitiin enemmän niillä OZURDEX-hoitoa saaneilla, jotka käyttivät antikoagulanttilääkitystä (11 %), kuin niillä, jotka eivät saaneet antikoagulanttilääkitystä (6 %).

Aggregaation estäjälääkkeitä, kuten klopidogreeliä, käytti jossakin vaiheessa kliinisten tutkimusten aikana enintään 56 % potilaista. Samanaikaisesti aggregaation estäjälääkkeitä käyttäneillä potilailla havaittiin hieman enemmän verenvuotoja niillä potilailla, jotka saivat OZURDEX-injektiohoitoa (enintään 29 %:lla), kuin lumehoitoryhmässä (enintään 23 %:lla) riippumatta käyttöaiheesta tai hoitokertojen määrästä. Yleisin raportoitu verenvuotoon liittyvä haittatapahtuma oli sidekalvon verenvuoto (enintään 24 %:lla).

OZURDEX-hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää antikoagulanttilääkitystä tai aggregaation estäjälääkitystä.

#### Näköhäiriöt

Kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla on oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, harkitse potilaan tutkimista kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön jälkeen raportoitujen mahdollisten syiden, kuten kaihin, glaukooman tai harvinaisten sairauksien, esim. sentraalisen seroosin korioretinopatian, toteamiseksi.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Systeeminen imeytyminen on minimaalista eikä yhteisvaikutuksia odoteta esiintyvän.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläinkokeissa on esiintynyt teratogeenisiä vaikutuksia paikallisen silmään tapahtuneen annon jälkeen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.3). Tiedot silmän lasiaiseen annettun deksametasonin käytöstä raskaana oleville naisille ovat riittämättömiä. Pitkäkestoinen systeeminen hoito glukokortikoideilla raskauden aikana suurentaa kohdunsisäisen kasvun viivästymisen vaaraa ja vastasyntyneen adrenaliinipuutoksen vaaraa. Vaikka deksametasonin systeemisten altistustasojen odotetaan olevan hyvin matalia paikallisen, silmänsisäisen hoidon jälkeen, OZURDEX-implantaattia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty oikeuta mahdollista sikiölle aiheutuvaa vaaraa.

##### Imetys

Deksametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon. Vaikutuksia lapsen ei odoteta esiintyvän antoreitin ja siitä aiheutuvan systeemisen altistuksen perusteella. OZURDEX-hoitoa ei kuitenkaan suositella imetyksen aikana, ellei se ole välttämätöntä.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

OZURDEX-hoidolla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilailla voi esiintyä tilapäistä näön heikkenemistä OZURDEX-implantaatin silmän lasiaiseen asettamisinjektion jälkeen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Potilaat eivät saa ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin näkö palautuu.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

OZURDEX-hoidon jälkeen yleisimmin raportoidut haittatapahtumat ovat samoja kuin usein silmien steroidihoidon tai silmän lasiaiseen annettavien injektoiden yhteydessä havaitut haittatapahtumat (kohonnut silmänpaine, kaihin muodostuminen ja vastaavasti sidekalvon tai lasiaisen verenvuoto).

Harvemmin raportoituja mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat mm. endoftalmiitti, nekrotisoiva retiniitti, verkkokalvon irtauma ja verkkokalvon repeämä.

Päänsärkyä ja migreeniä lukuun ottamatta systeemisiä haittavaikutuksia ei havaittu OZURDEX-hoidon yhteydessä.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

III vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanisti raportoidut OZURDEX-hoitoon liittyviksi katsotut haittavaikutukset (DME, BRVO/CRVO ja uveiitti) on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Migreeni
Silmät	Hyvin yleinen	Kohonnut silmänpaine**, kaihi**, sidekalvon verenvuoto*
	Yleinen	Korkea silmänpaine, kapselinalainen kaihi, lasiaisen verenvuoto**, heikentynyt näöntarkkuus*, näön huononeminen/näköhäiriöt, lasiaisen irtauma*, lasiaiskellujat*, lasiaisen samentumat*, blefariitti, silmäkipu*, fotopsia*, sidekalvon turvotus*, sidekalvon verekkyyys*
	Melko harvinainen	Nekrotisoiva retiniitti, endoftalmiitti*, glaukooma, verkkokalvon irtauma*, verkkokalvon repeämä*, matala silmänpaine*, etukammion tulehdus*, etukammiosolut / etukammion valotie*, epänormaali tunne silmässä*, silmäluomen kutina, kovakalvon verekkyyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Implantaatin paikaltaan siirtyminen* ja mahdollinen sarveiskalvon turvotus (ks. myös kohta 4.4), implantaatin asetuksen komplikaatio, josta on seurauksena silmän kudosaivaurio* (implantaatin virheasettelu)

\* osoittaa haittavaikutukset, joiden katsotaan liittyvän lasiaiseen tapahtuvaan injektointitoimenpiteeseen (näiden haittavaikutusten yleisyys on suhteessa annettujen hoitojen määrään)

\*\* 24 kuukautta kestäneessä, todellisilla potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa, jossa valmistetta arvioitiin verkkokalvon laskimotukoksen jälkeisen makulaturvotuksen ja silmän takaosan ei-tarttuvan uveitin hoidossa, näitä haittavaikutuksia raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat > 2 injektiota, kuin ≤ 2 injektiota saaneilla potilailla; kaihin muodostuminen (24,7 % vs. 17,7 %), kaihin eteneminen (32,0 % vs. 13,1 %), lasiaisen verenvuoto (6,0 % vs. 2,0 %) ja kohonnut silmänpaine (24,0 % vs. 16,6 %).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Diabeettinen makulaturvotus

OZURDEX-hoidon kliinistä turvallisuutta potilailla, joilla on diabeettista makulaturvotusta, arvioitiin kahdessa III vaiheen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Kummassakin tutkimuksessa kaikkiaan 347 potilasta satunnaistettiin saamaan OZURDEX-hoitoa ja 350 potilasta saamaan lumehoitoa.

Koko tutkimusjakson aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia tutkittavassa silmässä potilailla, jotka saivat OZURDEX-hoitoa, olivat kaihi ja kohonnut silmänpaine (ks. alla).

Kolme vuotta kestäneissä diabeettista makulaturvotusta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa 87 %:lla potilaista, joilla oli faakkinen silmä ja jotka saivat OZURDEX-hoitoa, oli lähtötilanteessa jonkinasteista linssin samentumista tai varhainen kaihi. Kolmen tutkimusvuoden aikana kaikkien havaittujen kaihityyppien (kuorikaihi, diabeteskaihi, tumakaihi, kapselinalainen kaihi, mykiökaihi, kaihi) ilmaantuvuus oli 68 % OZURDEX-hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli faakkinen silmä. 59 % potilaista, joilla oli faakkinen silmä, oli tarvinnut kaihileikkausta kolme vuotta kestäneen tutkimuksen viimeiseen käyntiin mennessä; suurimmalle osalle leikkaus tehtiin toisena tai kolmantena vuotena.

Tutkittavan silmän keskimääräinen silmänpaine lähtötilanteessa oli sama kummassakin hoitoryhmässä (15,3 mmHg). OZURDEX-ryhmässä silmänpaine kohosi lähtötasosta keskimäärin enintään 3,2 mmHg kaikkien käyntien aikana; keskimääräinen silmänpaine oli suurimmillaan injektion jälkeisellä

1,5 kuukauden käynnillä. Silmänpaine palautui noin lähtötasoa vastaavalle tasolle kuudessa kuukaudessa kunkin injektion jälkeen. OZURDEX-hoidon jälkeisen silmänpaineen kohoamisen esiintymistiheys tai voimakkuus ei suurentunut toistettaessa OZURDEX-injektio.

Tutkimuksen aikana 28 %:lla OZURDEX-hoitoa saaneista potilaista silmänpaine oli kohonnut lähtötasosta  $\geq 10$  mmHg vähintään yhdellä käynnillä. Lähtötilanteessa 3 % potilaista tarvitsi silmänpainelääkitystä. Kaiken kaikkiaan 42 % potilaista tarvitsi silmänpainelääkitystä tutkittavaan silmään jossain vaiheessa kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Käyttö oli suurimmillaan (33 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana, ja se pysyi samankaltaisena vuodesta toiseen.

Yhteensä neljällä OZURDEX-hoitoa saaneella potilaalla (1 %) tutkittavan silmän kohonnutta silmänpainetta hoidettiin toimenpitein. Yksi OZURDEX-hoitoa saanut potilas tarvitsi silmäleikkausta (trabekulektomiaa) steroidien aiheuttaman kohonneen silmänpaineen hoitamiseksi; yhdelle potilaalle tehtiin trabekulektomia, koska etukammion fibriini esti kammionesteen ulosvirtauksen, mikä johti kohonneeseen silmänpaineeseen; yhdelle potilaalle tehtiin iridotomia ahdaskulmaglaukooman takia ja yhdelle potilaalle tehtiin iridektomia kaihileikkauksen takia. Implantaattia ei tarvinnut poistaa vitrektomialla yhdeltäkään potilaalta silmänpaineen hallitsemiseksi.

### BRVO/CRVO

OZURDEX-valmisteen kliinistä turvallisuutta potilailla, joilla on makulaturvotusta verkkokalvon keski- tai haaralaskimotukoksen seurauksena, on arvioitu kahdessa III vaiheen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Yhteensä 427 potilasta satunnaistettiin saamaan OZURDEX-hoitoa ja 426 lumelääkettä kahdessa III vaiheen tutkimuksessa. Yhteensä 401 potilasta (94 %), jotka oli satunnaistettu saamaan OZURDEX-hoitoa, oli tutkimuksessa mukana aloitusjakson loppuun (päivään 180 asti).

Yhteensä 47,3 %:lla potilaista esiintyi ainakin yksi haittavaikutus. OZURDEX-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat kohonnut silmänpaine (24,0 %) ja sidekalvon verenvuoto (14,7 %).

Verkkokalvon laskimon haaratukosta (BRVO) sairastaneiden potilaiden haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin potilailla, joilla oli verkkokalvon keskilaskimotukos (CRVO), mutta haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli CRVO-alaryhmän potilailla suurempi.

OZURDEX-implantaattiin liittyvä kohonnut silmänpaine oli korkeimmillaan päivänä 60 ja palasi lähtötasolle päivään 180 mennessä. Silmänpaineen kohoaminen ei joko vaatinut hoitoa tai se hoidettiin käyttämällä tilapäisesti paikallista silmänpainetta alentavaa lääkevalmistetta. Hoidon aloitusjakson aikana 0,7 % (3/421) OZURDEX-hoitoa saaneista potilaista tarvitsi kirurgisen tai lasertoimenpiteen tutkittavan silmän kohonneen silmänpaineen saamiseksi hallintaan verrattuna 0,2 %:iin (1/423) lumehoitoa saaneista.

Toisen OZURDEX-injektion jälkeen analysoitu 341 potilaan haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin ensimmäisen injektion jälkeen. Yhteensä 54 %:lla potilaista esiintyi ainakin yksi haittavaikutus. Kohonneen silmänpaineen ilmaantuvuus (24,9 %) oli samankaltainen kuin ensimmäisen injektion jälkeen ja palasi samalla tavoin lähtötasolle avoimen vaiheen tutkimuksen päivänä 180. Kaihia esiintyi yleisesti ottaen enemmän yhden vuoden jälkeen verrattuna ensimmäisiin kuuteen kuukauteen.

### Uveiitti

OZURDEX-implantaatin kliinistä turvallisuutta potilailla, joilla on ei-tarttuvana uveiittina ilmenevä silmän takaosan tulehdus, on arvioitu yhdessä sokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa.

Yhteensä 77 potilasta satunnaistettiin saamaan OZURDEX-injektio ja 76 potilaalle annettiin lumeinjektio. OZURDEX-hoitoa saamaan satunnaistetuista potilaista kaikkiaan 73 (95 %) suoritti 26-viikkoisen tutkimuksen loppuun.

Tutkimuksessa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset OZURDEX-valmistetta saaneilla potilailla olivat sidekalvon verenvuoto (30,3 %), suurentunut silmänpaine (25,0 %) ja kaihi (11,8 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa silmänpainetta on seurattava ja hoidettava, mikäli hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa on todettu vaikutuksia vain annoksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi ihmisen enimmäisannoksen, mikä viittaa kliiniseltä kannalta vähäiseen merkitykseen.

OZURDEX-valmisteesta ei ole saatavilla mutageenisuus-, karsinogeenisuus-, reproduktio- tai kehitystoksisuustietoja. Deksametasonin on osoitettu olevan teratogeeninen hiirillä ja kaniineilla paikallisen oftalmisen käytön jälkeen.

Kaniineilla terveessä/hoitamattomassa silmässä on havaittu deksametasonialtistusta kontralateraalisen diffuusion kautta sen jälkeen, kun implantaatti on asetettu silmän takaosaan.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

OZURDEX on vain yhtä käyttökertaa varten. Yhtä asetinta voidaan käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Jos asettimen sisältävän foliopussin sinetti on vaurioitunut, asetinta ei saa käyttää. Kun foliopussi on avattu, asetin on käytettävä välittömästi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.