

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OZURDEX 700 mikrogramu intravitreāls implants aplikatorā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens implants satur 700 mikrogramu deksametazona (*dexamethasone*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Intravitreāls implants aplikatorā.

Vienreizlietojama injekcijas ierīce, kas satur nūjiņveida implantu. Implants nav redzams. Implanta diametrs ir aptuveni 0,46 mm un garums – 6 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

OZURDEX ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar:

- redzes pasliktināšanos, ko izraisījusi diabētiskā makulas tūska (DMT), kuri ir ar pseidofakiju vai kuru atbildes reakcija uzskatāma par nepietiekamu, vai kuri nav piemēroti terapijai ar nekortikosteroīdiem;
- makulas tūsku, kas ir radusies vai nu tīklenes centrālās vēnas zara, vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas rezultātā (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- acs aizmugurējā segmenta iekaisumu, kas izpaužas kā neinfekciozs uveīts

4.2. Devas un lietošanas veids

OZURDEX jāievada kvalificētam oftalmologam, kam ir pieredze intravitreālu injekciju ievadīšanā.

Devas

OZURDEX ieteicamā deva ir viens implants, kas jāievada traucējumu skartās acs stiklķermenī. Tā ievade abās acīs vienā reizē nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

DMT

Ja ar OZURDEX ārstēti pacienti sākotnēji ir reaģējuši un ārsts uzskata, ka atkārtota terapija sniegs labumu bez nozīmīga apdraudējuma, jālemj par atkārtotu ārstēšanu.

Atkārtota ārstēšana apsverama pēc apmēram 6 mēnešiem, ja pacientam pavājinās redze un/vai palielinās tīklenes biezums, sekundāri diabētiskai makulas tūscai, kuras izpausmes atkārtojas vai gaita pasliktinās.

Pašlaik nav pieredzes par vairāk nekā 7 implantu atkārtotas ievadīšanas efektivitāti un drošumu diabētiskas makulas tūskas gadījumā.

Tīklenes vēnu oklūzija un uveīts

Par papildu devām jālemj, ja pacients ir reaģējis uz ārstēšanu, pēc tam zaudējot redzes asumu, un ārsts uzskata, ka atkārtota terapija sniegs labumu bez nozīmīga apdraudējuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacienta redze uzlabojas un vairs nepasliktinās, atkārtota ārstēšana vairs nav jāveic. Pacientus, kuru redze ir pasliktinājusies – un OZURDEX šo procesu nav palēninājis –, atkārtoti ārstēt nedrīkst.

Ir pieejama tikai ļoti ierobežota informācija par atkārtotu devu starplaikiem, kas ir mazāki par 6 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par pašreizējo drošuma pieredzi par vairāk nekā 2 implantu atkārtotu ievadīšanu neinfekcioza aizmugurējā segmenta uveīta gadījumā un tīklenes centrālās vēnas oklūzijas gadījumā skatīt 4.8. apakšpunktā.

Pacientu stāvoklis pēc injekcijas ir jākontrolē, lai nekavējoties sāktu ārstēšanu, ja attīstās infekcija vai ir paaugstināts acs iekšējais spiediens (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem devu koriģēt nav nepieciešams.

Nieru darbības traucējumi

OZURDEX iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta, tomēr īpaši šai pacientu grupai domāti pasākumi nav nepieciešami.

Aknu darbības traucējumi

OZURDEX iedarbība pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tomēr īpaši šai pacientu grupai domāti pasākumi nav nepieciešami.

Pediātriskā populācija

OZURDEX nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā

- diabētiskās makulas tūskas,
- tīklenes centrālās vēnas zara vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas rezultātā radušās makulas tūskas gadījumā.

OZURDEX drošums un efektivitāte, uveīta gadījumā lietojot pediātriskajā populācijā, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

OZURDEX ir vienreiz lietojams intravitreāls implants aplikatorā. Ievadāms tikai intravitreāli. Katru aplikatoru drīkst izmantot tikai vienas acs ārstēšanai.

Intravitreāla injekcija jāveic kontrolētos aseptiskos apstākļos, kas tiek nodrošināti, izmantojot sterilus cimdus, sterilu pārklāju, sterilu plakstiņu pletēju (vai ekvivalentu).

Pacientam jānorāda, ka 3 dienas pirms un pēc katras injekcijas patstāvīgi ik dienu ir jālieto plaša spektra pretmikrobu pilieni. Pirms injekcijas ir jādezinficē āda ap acīm, plakstiņš un acs virsma (piemēram, uz konjunktīvas uzpilinot 5% povidona joda šķīdumu, kā tas tika darīts klīniskajos pētījumos ar OZURDEX, lai iegūtu tā apstiprinājumu) un jānodrošina adekvāta vietēja anestēzija pacientam. Izņemiet folijas maisiņu no kastītes un pārbaudiet, vai tas nav bojāts (skatīt 6.6. apakšpunktu). Tad sterilā laukā atveriet folijas maisiņu un saudzīgi novietojiet aplikatoru uz sterilas paplātes. Uzmanīgi noņemiet aplikatora uzgali. Kad folijas maisiņš ir atvērts, aplikators jāizlieto nekavējoties.

Aplikatoru turot vienā rokā, izvelciet drošības mēlīti no aplikatora. Mēlīti negroziet un nesalociet. Adatas slīpo galu turot prom no cīpslenes, ievadiet adatu cīpslenē apmēram 1 mm, tad nomērķējiet uz acs centru, iekšā stiklķermeņa dobumā, līdz silikona uzmava pieskaras konjunktīvai. Lēni spiediet iedarbināšanas pogu, līdz dzirdams klikšķis. Pirms aplikatora atvilkšanas no acs pārliecinieties, ka

iedarbināšanas poga ir pilnībā nospiesta un ir nofiksēta vienā līmenī attiecībā pret aplikatora virsmu. Adata jāizņem tajā pašā virzienā, kādā tā tika ievadīta stiklķermenī.

Uzreiz pēc OZURDEX injicēšanas veiciet netiešo oftalmoskopiju injekcijas kvadrantā, lai apstiprinātu veiksmīgu implantēšanu. Vizualizācija lielākajā daļā gadījumu ir iespējama. Gadījumos, kad implantu nav iespējams vizualizēt, ņemiet sterilu vates kociņu un viegli piespiediet injekcijas vietu, lai implants kļūtu redzams.

Pēc intravitreālas injekcijas pacienti jāturpina ārstēt ar plaša spektra pretmikrobu līdzekli.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- aktīva vai varbūtēja okulāra vai periokulāra infekcija, tai skaitā lielākā daļa radzenes un konjunktīvas vīrusu slimību, arī aktīvs epiteliāls *Herpes simplex* keratīts (dendritisko šūnu keratīts), *Vaccinia*, *Varicella*, mikobaktēriju infekcijas un sēnīšu izraisītas slimības;
- progresējusi glaukoma, ko nav iespējams adekvāti kontrolēt tikai ar zālēm;
- afakiskas acis ar plēstu lēcas aizmugurējo kapsulu;
- acis ar intraokulāru priekšējās kameras lēcu (*Anterior Chamber Intraocular Lens – ACIOL*), varavīksneni vai cauri sklērai nostiprinātu intraokulāro lēcu un plēstu lēcas aizmugurējo kapsulu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Injekcijas stiklķermenī, arī OZURDEX injekcijas, var būt saistītas ar endoftalmītu, acs iekšēju iekaisumu, kā arī paaugstinātu acs iekšējo spiedienu un tīklenes atslāņošanos. Veicot injekciju, vienmēr jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Turklāt pacientu stāvoklis pēc injekcijas ir jākontrolē, lai nekavējoties sāktu ārstēšanu, ja attīstās infekcija vai ir paaugstināts acs iekšējais spiediens. Stāvokli var kontrolēt ar redzes nerva diska perfūzijas pārbaudi uzreiz pēc injekcijas, ar tonometriju 30 minūšu laikā pēc injekcijas, kā arī ar biomikroskopiju divas līdz septiņas dienas pēc injekcijas.

Pacienti jābrīdina bez kavēšanās izstāstīt par visiem simptomiem, kas varētu liecināt par endoftalmītu, vai jebkuru no iepriekš minētajām parādībām, piemēram, sāpēm acīs, neskaidru redzi u.c. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem ar aizmugurējās kapsulas plīsumu, tas ir, pacientiem ar aizmugurējo lēcu (piemēram, pēc kataraktas operācijas), un/vai tiem, kam ir varavīksnenes atvere uz stiklķermeņa dobumu (piemēram, pēc iridektomijas) ar agrāk veiktu vitrektomiju vai bez tās, ir risks, ka implants pārvietosies uz priekšējo kameru. Sekas tam, ka implants pārvietojas uz priekšējo kameru, var būt radzenes tūska. Pastāvīga smagas pakāpes radzenes tūska var progresēt tālāk, ka būs nepieciešama radzenes transplantācija. Izņemot pacientus, kam OZURDEX lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu) un OZURDEX lietot nedrīkst, OZURDEX jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas riska un ieguvumu izvērtēšanas. Šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai varētu agrīni noteikt diagnozi un pārvaldītu ierīces migrāciju.

Kortikosteroīdu, ieskaitot OZURDEX, lietošana var izraisīt kataraktu (arī aizmugurēju subkapsulāru kataraktu), acs iekšējā spiediena (AIS) paaugstināšanos, steroīdu izraisītu glaukomu, kā arī izraisīt sekundāras acs infekcijas.

DMT klīniskajos pētījumos, kas ilga 3 gadus, 59% pacientu ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī, kurus ārstēja ar OZURDEX, pētījumā apsekotajai acij veica kataraktas operāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc pirmās injekcijas katarakta biežāk novērojama pacientiem ar acs aizmugurējā segmenta neinfekciozu uveītu nekā pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūziju. Tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūzijas klīniskajos pētījumos par kataraktu biežāk ziņots par pacientiem ar dabiskajām lēcām, kas bija saņēmuši otru injekciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kataraktas operācija bija nepieciešama tikai 1 pacientam no 368 pirmajā ārstēšanas reizē un 3 pacientiem no 302 otrajā ārstēšanas reizē. Neinfekciozā uveīta pētījumā kataraktas operācija pēc vienas injekcijas tika veikta 1 pacientam no 62 pacientiem, kuriem ir savas dabiskās lēcas.

Konjunktīvas asiņošana pacientiem ar acs aizmugurējā segmenta neinfekciozu uveītu parādās biežāk nekā pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūziju un DMT. Tas varētu būt skaidrojams ar intravitreozo injekciju vai ar līdztekus vietēju un/vai sistēmisku kortikosteroīdu vai nesteroido pretiekaisuma zāļu lietošanu. Ārstēšana nav nepieciešama, jo asiņošana pāriet pati no sevis.

Ārstējot acis ar steroīdiem, kā arī veicot intravitreālas injekcijas, var paaugstināties acs iekšējais spiediens (AIS). AIS paaugstināšanās parasti kontrolējama ar AIS pazeminošām zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu, kuru acs iekšējais spiediens, salīdzinot ar sākotnējo spiedienu, paaugstinājās par ≥ 10 mmHg, tas notika pēc injekcijas starp 45. un 60. dienu. Tāpēc neatkarīgi no sākotnējā spiediena pēc injekcijas regulāri jākontrolē acs iekšējais spiediens un adekvāti jāreaģē uz jebkuru tā paaugstināšanos. Pacientiem, kas jaunāki par 45 gadiem, tīklenes vēnas oklūzijas izraisītas makulas tūskas vai acs aizmugurējā segmenta iekaisuma, kas izpaužas kā neinfekciozais uveīts, gadījumā acs iekšējā spiediena paaugstināšanās iespējamība ir lielāka.

Ja pacientam anamnēzē ir acu vīrus (piemēram, *Herpes simplex*) infekcija, kortikosteroīdi jālieto piesardzīgi, tos nedrīkst izmantot aktīvas acs *Herpes simplex* infekcijas gadījumā.

Abās acīs reizē ievadīta OZURDEX drošums un efektivitāte nav pētīta. Tāpēc tā ievade abās acīs vienā reizē nav ieteicama.

OZURDEX iedarbība pacientiem, kuru makulas tūska ir izraisījusi tīklenes vēnu oklūzija ar būtisku tīklenes išēmiju, nav pētīta, tāpēc OZURDEX lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

3. fāzes pētījumos tika izmeklēts ierobežots skaits pacientu ar 1. tipa cukura diabētu, un šo pacientu atbildes reakcija uz OZURDEX nozīmīgi neatšķīrās no 2. tipa cukura diabēta pacientu atbildes reakcijas.

Tīklenes vēnu oklūzijas gadījumā antikoagulantus lietoja 2% pacientu, kas saņēma OZURDEX; nav ziņojumu par to, ka šādiem pacientiem būtu attīstījušās ar asiņošanu saistītas nevēlamas blakusparādības. Diabētiskas makulas tūskas gadījumā antikoagulantus lietoja 8% pacientu. Pacientiem, kas lietoja antikoagulantus, ar asiņošanu saistītu nevēlamu blakusparādību sastopamība OZURDEX grupā un imitācijas grupā bija līdzīga (29% un 32%). Pacientiem, kas nelietoja antikoagulantus, ar asiņošanu saistītas nevēlamas blakusparādības novēroja 27% ar OZURDEX ārstēto pacientu, bet imitācijas grupā – 20%. Asinsizplūdums stiklķermenī lielākā proporcijā ziņojumos atzīmēts ar OZURDEX ārstētajiem pacientiem, kas lietoja antikoagulantus (11%), salīdzinot ar tiem, kas antikoagulantus nelietoja (6%).

Antiagregantus, piemēram, klopidogrelu, kādā no klīnisko pētījumu posmiem izmantoja ne vairāk par 56% pacientu. Pacientiem, kas lietoja līdztekus zāles un antiagregantus, ar asiņošanu saistītas nevēlamās blakusparādības mazliet lielākā proporcijā novēroja OZURDEX injekcijas saņēmējiem (līdz 29%) salīdzinājumā ar imitācijas grupu (līdz 23%) neatkarīgi no indikācijas vai ārstēšanas reižu skaita. Visbiežāk ziņojumos atzīmētā ar asiņošanu saistītā nevēlamā blakusparādība bija konjunktīvas asiņošana (līdz 24%).

Ja pacients lieto antikoagulantus vai antiagregantus, OZURDEX ārstēšanā jāizmanto piesardzīgi.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam novērojami tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jānovērtē to iespējamie cēloņi, kas var būt katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Sistēmiska absorbcija ir minimāla, un mijiedarbība nav sagaidāma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda teratogēnu iedarbību pēc preparāta uzklāšanas vietējas oftalmoloģiskas lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Adekvātu datu par intravitreāli ievadīta deksametazona lietošanu grūtnieču ārstēšanā nav. Ilglaicīga sistēmiska ārstēšana ar glikokortikoidiem grūtniecības laikā palielina augļa intrauterīnās augšanas palēnināšanās un jaundzimušā bērna virsniera dziedera darbības nepietiekamības risku. Neskatoties uz to, ka deksametazona sagaidāmā sistēmiskā ietekme pēc lokālas, intraokulāras ārstēšanas ir ļoti neliela, iepriekš minētā iemesla dēļ OZURDEX nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Deksametazons izdalās mātes pienā. Ņemot vērā ievadīšanas veidu un rezultātā iegūtos sistēmiskos līmeņus, nav sagaidāms, ka viela iedarbosies uz bērnu. Tomēr OZURDEX ievade nav ieteicama laikā, kad sieviete baro bērnu ar krūti, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

OZURDEX, iespējams, mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc OZURDEX ievadīšanas, injicējot to stiklķermenī, pacientiem, iespējams, uz laiku pavājināsies redze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr redze nav atjaunojusies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām pēc OZUDREX lietošanas ārstēšanā ziņots visbiežāk, ir tādas pašas, kādas bieži novērotas pēc steroīdu lietošanas acī vai intravitreālām injekcijām (attiecīgi paaugstināts AIS, kataraktas veidošanās vai stiklķermeņa asiņošana).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots retāk, bet kuras ir nopietnākas, ir endoftalmīts, nekrotizējošs retinīts, tīklenes atslāņošanās un tīklenes plīsums.

Pēc OZUDREX lietošanas ārstēšanā netika konstatētas citas sistēmiskas nevēlamas atbildreakcijas uz zālēm kā tikai galvassāpes un migrēna.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas uzskatāmas par saistītām ar OZUDREX lietošanu ārstēšanā, no III fāzes klīniskajiem pētījumiem (DMT, tīklenes centrālās vēnas zara/tīklenes centrālās vēnas oklūzija un

uveīts) un spontāniem ziņojumiem apkopotas nākamajā tabulā pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas, izmantojot šādu metodiku:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Migrēna
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Paaugstināts acs iekšējais spiediens**, katarakta**, konjunktīvas asiņošana*
	Bieži	Acs hipertensija, subkapsulāra katarakta, asinsizplūdumi stiklķermenī**, pavājināts redzes asums*, redzes pasliktināšanās/traucējumi, stiklķermeņa atslāņošanās*, stiklķermeņa destrukcija*, stiklķermeņa apduļķojumi*, blefarīts, sāpes acīs*, fotopsija*, konjunktīvas tūska*, konjunktīvas hiperēmija*
	Retāk	Nekrotizējošs retinīts, endoftalmīts*, glaukoma, tīklenes atslāņošanās*, tīklenes plīsums*, acs hipotonija*, priekšējās kameras iekaisums*, priekšējās kameras nodalījumi/paplašināšanās*, patoloģiska sajūta acī*, plakstiņu nieze, sklēras hiperēmija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Ierīces pārvietošanās* (implanta migrācija) ar radzenes tūsku vai bez radzenes tūskas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), komplikācijas pēc ierīces ievietošanas, kuru rezultāts ir acs audu bojājums* (implanta nepareiza ievietošana)

* Norāda nevēlamās blakusparādības, kas apsveramas kā saistītas ar intravitreālas injekcijas procedūru (šo nevēlamo blakusparādību biežums ir proporcionāls ārstēšanas kursu skaitam).

** 24 mēnešus ilgā zāļu lietošanas ikdienas praksē novērojumā makulas tūska pēc tīklenes vēnu oklūzijas un neinfekcioza uveīta, kas skārusis acs aizmugurējo segmentu, ārstēšanā šīs blakusparādības biežāk ziņotas pacientiem, kas saņēma > 2 injekcijas, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma ≤ 2 injekcijas; kataraktas veidošanās (24,7%, salīdzinot ar 17,7%), kataraktas progresēšana (32,0%, salīdzinot ar 13,1%), asinsizplūdums stiklķermenī (6,0%, salīdzinot ar 2,0%) un IOS paaugstināšanās (24,0%, salīdzinot ar 16,6%).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Diabētiskā makulas tūska

Pacientiem ar diabētisko makulas tūsku OZURDEX klīniskais drošums vērtēts divos III fāzes randomizētos, dubulnēpārredzamos, ar imitācijas izmantošanu kontrolētos pētījumos. Kopā abos pētījumos tika randomizēti 347 pacienti, kas saņēma OZURDEX, bet 350 pacienti saņēma imitāciju.

Visbiežāk visā pētījuma laikā novērotās blakusparādības pacientiem, kas saņēma OZURDEX, bija pētījumā apsekotās acs katarakta un paaugstināts AIS (skatīt tālāk).

3 gadus ilgušo DMT klīnisko pētījumu sākumā 87% pacientu ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī, kurus ārstēja ar OZURDEX, bija kādas pakāpes lēcas apduļķošanās/agrīna katarakta. 3 gadus ilgajos

pētījumos visu novēroto kataraktas veidu (t.i., kapsulas katarakta, diabētiskā katarakta, kodola katarakta, subkapsulāra katarakta, acs lēcas katarakta, katarakta) biežums bija 68% ar OZURDEX ārstētajiem pacientiem ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī. Līdz pēdējai vizītei 3 gadu laikā 59% pacientu ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī bija nepieciešama kataraktas operācija, lielākā daļa operāciju tika veikta 2. un 3. gadā.

Pētījuma sākumā vidējais AIS pētījumā apsekotajā acī abās terapijas grupās bija vienāds (15,3 mmHg). Vidēji AIS, salīdzinot ar sākuma stāvokli, nebija paaugstinājies vairāk par 3,2 mmHg nevienā vizītē OZURDEX grupā, vidējais AIS maksimumu sasniedza vizītē 1,5 mēnešus pēc injekcijas, apmēram sākuma līmenī tas atjaunojās līdz 6. mēnesim pēc katras injekcijas. AIS paaugstināšanās ātrums un lielums pēc OZURDEX injicēšanas nepalielinājās, ja OZURDEX injicēja atkārtoti.

28% pacientu, ko ārstēja ar OZURDEX, vienā vai vairākās pētījuma vizītēs AIS bija paaugstinājies ≥ 10 mmHg, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Pētījuma sākumā 3% pacientu bija nepieciešamas AIS pazeminošas zāles. Kādā brīdī 3 gadus ilgajos pētījumos kopumā 42% pacientu pētījumā apsekotajā acī lietoja AIS pazeminošas zāles. Vairumam šo pacientu vajadzēja vairāk nekā vienas zāles. Lietošanas maksimums (33%) bija pirmajos 12 mēnešos, nākamajos gados tas saglabājās līdzīgs.

Kopā 4 pacientiem (1%), ko ārstēja ar OZURDEX, pētījumā apsekotajā acī veica procedūras, lai ārstētu paaugstinātu AIS. Vienam pacientam, ko ārstēja ar OZURDEX, bija nepieciešama incīzija (trabekulektomija), lai kontrolētu steroīdu izraisītu AIS paaugstināšanos, 1 pacientam veica trabekulektomiju, jo priekšējās kameras fibrīns bloķēja acs iekšējā šķidrums attecī, kas izraisīja AIS paaugstināšanos, 1 pacientam veica šaurā kakta glaukomas iridotomiju, bet vēl 1 pacientam pēc kataraktas operācijas veica iridektomiju. Nevienam pacientam acs iekšējā spiediena kontrolēšanai implants vitrektomijas ceļā nebija jāizņem.

Tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūzija

OZURDEX klīniskais drošums pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas vai centrālās vēnas zara oklūzijas izraisītu makulas tūsku tikusi vērtēta divos III fāzes randomizētos, dubultmaskētos, ar imitācijas izmantošanu kontrolētos pētījumos. Kopā abos III fāzes pētījumos 427 pacienti tika randomizēti OZURDEX lietotāju grupā, bet 426 – imitācijas lietotāju grupā. No visiem pacientiem, kas bija randomizēti OZURDEX grupā un ārstēti ar OZURDEX, 401 (94%) pacients pabeidza ārstēšanas sākumposmu (180 dienas).

Vismaz viena nevēlama blakusparādība attīstījās 47,3% visu pacientu. Visbiežāk pacientiem, kas saņēma OZURDEX, paaugstinājās acs iekšējais spiediens (24%) un sākās konjunktīvas asiņošana (14,7%).

Pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas zara oklūziju nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas kā pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas oklūziju, lai gan kopējā nevēlamo blakusparādību sastopamība bija lielāka pacientu apakšgrupā ar tīklenes centrālās vēnas oklūziju.

Paaugstināts acs iekšējais spiediens pēc ārstēšanas ar OZURDEX maksimumu sasniedza 60. dienā, bet sākotnējais spiediens atjaunojās līdz 180. dienai. Acs iekšējā spiediena paaugstināšanās vai nu neprasija ārstēšanu, vai arī tika kontrolēta, īslaicīgi lietojot vietējas iedarbības zāles, kas pazemina acs iekšējo spiedienu. Ārstēšanas sākumposmā 0,7% (3/421) pacientu, kas saņēma OZURDEX, bija nepieciešama lāzeroperācija vai ķirurģiska iejaukšanās, lai kontrolētu acs spiedienu, kas bija paaugstinājies pētījumā apsekotajā acī, salīdzinot ar 0,2% (1/423) pacientu imitāciju saņēmušo grupā.

341 pacientam konstatēto nevēlamo blakusparādību uzskaitījums pēc OZURDEX otrās injekcijas bija tāds pats kā pēc pirmās injekcijas. Vismaz viena nevēlama blakusparādība attīstījās 54% visu pacientu. Paaugstināts acs iekšējais spiediens tika konstatēts tikpat bieži, cik pēc pirmās injekcijas (24,9%), bet sākotnējais spiediens tāpat atjaunojās līdz atklātā pētījuma 180. dienai.

Kopumā pēc viena gada tika konstatēts lielāks kataraktu īpatsvars nekā pēc pirmajiem sešiem mēnešiem.

Uveīts

OZURDEX klīniskais drošums pacientiem ar acs aizmugurējā segmenta iekaisumu, kas izpaužas kā neinfekciozs uveīts, tika vērtēta vienā maskētā, randomizētā daudzcentru pētījumā.

Kopskaitā 77 pacienti tika randomizēti OZURDEX lietotāju grupā, bet 76 – imitācijas lietotāju grupā. Kopskaitā 73 pacienti (95%), kas bija randomizēti OZURDEX grupā un tika ārstēti ar OZURDEX, pabeidza 26 nedēļu pētījumu.

Visbiežāk novērotās blakusparādības pacientiem, kas saņēma OZURDEX, bija pētījumā apsekotās acs konjunktīvas asiņošana (30,3%), paaugstināts acs iekšējais spiediens (25%) un katarakta (11,8%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē acs iekšējais spiediens, un tas ir jāārstē, ja ārstējošais ārsts to uzskata par nepieciešamu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiski līdzekļi, pretiekaisuma līdzekļi, ATĶ kods: S01BA01.

Ir noteikts, ka deksametazons kā spēcīgs kortikosteroīds spēj nomākt iekaisumu, kavējot iekaisuma izraisītu tūsku, fibrīna izgulsnēšanos, kapilāru sūci un fagocītu migrāciju. Vaskulārā endotēlija augšanas faktors ir citokīns, kas pastiprināti veidojas makulas tūskas laikā. Tas ir spēcīgs asinsvadu caurlaidības veicinātājs. Kortikosteroīdi uzrādījuši spēju inhibēt vaskulārā endotēlija augšanas faktoru. Turklāt kortikosteroīdi novērš prostaglandīnu izdalīšanos. Daļa no prostaglandīniem ir identificēti kā makulas cistoīdās tūskas mediatori.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Diabētiskā makulas tūska

OZURDEX efektivitāti vērtēja divos 3 gadus ilgos daudzcentru dubulmaskētos randomizētos, ar imitācijas izmantošanu kontrolētos, paralēlos identiska plānojuma pētījumos, kur kopā iesaistīja 1048 pacientus (pētījumi 206207-010 un 206207-011). Kopumā 351 randomizētam pacientam ievadīja OZURDEX, 347 pacientiem – 350 µg deksametazona, bet 350 pacientiem – imitāciju.

Pacienti bija tiesīgi uz atkārtotu ārstēšanu, ja optiskās koherences tomogrāfijā izmērītais tīklenes centrālā apakšlaukuma biezums bija > 175 mikroniem vai ja pētnieki, interpretējot optiskās koherences tomogrāfijas rezultātus, konstatēja atlieku tīklenes tūsku, ko veido cistas tīklenē, vai pastiprināta tīklenes sabiezējuma apgabalus centrālajā apakšlaukumā vai ārpus tā. Pacientus ārstēja ne vairāk kā 7 reizes, un intervāls starp ārstēšanas reizēm nebija garāks par apmēram 6 mēnešiem.

Terapija simptomu straujai atvieglošanai bija atļauta pēc pētnieka ieskatiem jebkurā brīdī, bet pēc tam pacients no pētījuma bija jāizslēdz.

Pētījuma laikā kopā 36% ar OZURDEX ārstēto pacientu dažādu iemeslu dēļ izstājās no pētījuma, salīdzinot ar 57% imitāciju saņēmušo pacientu. Izstāšanās nevēlamu blakusparādību dēļ īpatsvars ārstēšanas grupā un imitācijas grupā bija līdzīgs (13% un 11%). Izstāšanās īpatsvars efektivitātes trūkuma dēļ OZURDEX grupā, salīdzinot ar imitācijas grupu, bija mazāks (7% un 24%).

Primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji pētījumiem 206207-010 un 011 norādīti 2. tabulā. Redzes uzlabojumam DEX700 grupā traucēja kataraktas veidošanās. Redzes uzlabošanās atjaunojās pēc kataraktas likvidēšanas.

2. tabula. Efektivitāte pētījumā 206207-010 un 206207-011 (ITT populācija)

Mērķa kritēriji	Pētījums 206207-010		Pētījums 206207-011		Apkopoti pētījumi 206207-010 un 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Imitācija N = 165	DEX 700 N = 188	Imitācija N = 185	DEX 700 N = 351	Imitācija N = 350
Vidējā BCVA vidējās izmaiņas 3 gados, AUC metode (burti)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P vērtība	0,016		0,366		0,023	
BCVA uzlabojums par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākumu, 3. gadā/beigās (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P vērtība	0,038		0,003		< 0,001	
Vidējā BCVA izmaiņas, salīdzinot ar sākumu, 3. gadā/beigās (burti)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P vērtība	0,020		0,505		0,054	
Vidējā tīklenes centrālā apakšlaukuma biezuma vidējās izmaiņas optiskās koherences tomogrāfijā 3 gados, AUC metode (µm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P vērtība	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji apvienotajai analīzei par pseidofakiskiem pacientiem norādīti 3. tabulā.

3. tabula. Efektivitāte pseidofakiskiem pacientiem (apvienotie pētījumi 206207-010 un 206207-011)

Mērķa kritēriji	DEX 700 N = 86	Imitācija N = 101	P vērtība
Vidējā BCVA vidējās izmaiņas 3 gados, AUC metode (burti)	6,5	1,7	< 0,001
BCVA uzlabojums par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākumu, 3. gadā/beigās (%)	23,3	10,9	0,024
Vidējā BCVA izmaiņas, salīdzinot ar sākumu, 3. gadā/pēdējā vizītē	6,1	1,1	0,004
Vidējā tīklenes centrālā apakšlaukuma biezuma vidējās izmaiņas optiskās koherences tomogrāfijā 3 gados, AUC metode (μm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji apvienotajai analīzei par pseidofakiskiem pacientiem norādīti 4. tabulā.

4. tabula. Efektivitāte pacientiem ar jebkādu iepriekšēju ārstēšanu (apvienotie pētījumi 206207-010 un 206207-011)

Mērķa kritēriji	DEX 700 N = 247	Imitācija N = 261	P vērtība
Vidējā BCVA vidējās izmaiņas 3 gados, AUC metode (burti)	3,2	1,5	0,024
BCVA uzlabojums par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākumu, 3. gadā/beigās (%)	21,5	11,1	0,002
Vidējā BCVA izmaiņas, salīdzinot ar sākumu, 3. gadā/pēdējā vizītē	2,7	0,1	0,055
Vidējā tīklenes centrālā apakšlaukuma biezuma vidējās izmaiņas optiskās koherences tomogrāfijā 3 gados, AUC metode (μm)	-126,1	-39,0	< 0,001

Tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūzija

OZURDEX efektivitāte tika vērtēta divos daudzcentru dubultmaskētos, randomizētos, ar imitācijas izmantošanu kontrolētos, paralēlos identiska plānojuma pētījumos, kur kopā tika iesaistīti 1267 pacienti, kas tika randomizēti, lai saņemtu 350 μg vai 700 μg deksametazona implantu vai arī imitāciju (pētījumi 206207-008 un 206207-009). Kopumā 427 randomizētie pacienti saņēma OZURDEX, 414 – 350 μg deksametazona, bet 426 pacienti – imitāciju.

Ņemot vērā apvienotās analīzes rezultātus, var secināt, ka ārstēšana ar OZURDEX implantiem ļāva iegūt statistiski nozīmīgāku respondentu īpatsvaru nekā imitāciju saņēmušo pacientu grupā. Par respondentiem tika uzskatīti pacienti, kuru vislabāk koriģētais redzes asums (*Best Corrected Visual Acuity* – BCVA) 90 dienu pēc viena implanta injekcijas bija uzlabojies par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar imitāciju saņēmušajiem ($p < 0,001$).

Tas, kāda bija to pacientu daļa, kuri pēc viena implanta injekcijas sasniedza primāro efektivitātes mērķi, proti, BCVA uzlabojumu par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli, norādīts 5. tabulā. Ārstēšanas efektivitāte tika vērtēta pirmajā 30 dienu intervāla apskatē. Maksimālā efektivitāte tika konstatēta 60. dienā, bet atšķirība respondentu īpatsvarā par labu OZURDEX, nevis imitācijai bija statistiski nozīmīga visos laika intervālos līdz 90. dienai pēc injekcijas. Respondentu daļa (attiecībā uz BCVA uzlabojumu par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli) pacientiem, kas bija ārstēti ar OZURDEX, arī 180. dienā bija skaitliski lielāka nekā imitāciju saņēmušajiem pacientiem.

5. tabula. Pacientu daļa ar vislabāk koriģētā redzes asuma uzlabojumu pētījumā apsekotajā acī par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli (apvienotā ITT populācija)

Ārsta apmeklējums	OZURDEX N = 427	Imitācija N = 426
30. diena	21,3% ^a	7,5%
60. diena	29,3% ^a	11,3%
90. diena	21,8% ^a	13,1%
180. diena	21,5%	17,6%

^a Daļa OZURDEX grupā būtiski pārsniedza rezultātu imitāciju saņēmumu grupā ($p < 0,001$)

Vislabāk koriģētā redzes asuma vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, OZURDEX grupā ievērojami pārsniedza izmaiņas imitāciju saņēmumu grupā visos laika intervālos.

Katrā III fāzes pētījumā un apvienotajā analīzē laiks līdz BCVA uzlabojumam par ≥ 15 burtiem (3 līnijām) kumulatīvās reakcijas līknēs OZURDEX saņēmumiem būtiski atšķīrās no imitāciju saņēmumiem ($p < 0,001$), jo ar OZURDEX ārstētie pacienti BCVA uzlabojumu par 3 līnijām sasniedza ātrāk nekā ar imitāciju ārstētie.

OZURDEX bija skaitliski pārāks par imitāciju, novēršot redzes zudumu, ko apliecina mazāka to pacientu, kuru redze pasliktinājās par ≥ 15 burtiem, daļa OZURDEX grupā sešus mēnešus ilgā vērtējuma periodā.

Spriežot pēc katra III fāzes pētījuma un apvienotās analīzes datiem, 90. dienā tīklenes vidējais biezums OZURDEX saņēmumu grupā bija būtiski mazāks, bet vidējais samazinājums, salīdzinot ar sākuma stāvokli, – būtiski lielāks (-207,9 mikroni) nekā imitāciju saņēmumu grupā (-95,0 mikroni) ($p < 0,001$, apvienotā analīze). Šī anatomiskā atrade šādi apstiprināja ārstēšanas efektivitāti, kas 90. dienā tika vērtēta, ņemot vērā BCVA. 180. dienā vidējais tīklenes biezuma samazinājums (-119,3 mikroni), salīdzinot ar rezultātiem imitāciju saņēmumu grupā, nebija būtisks.

Pacienti, kuru BCVA bija < 84 VAI optiskās koherences tomogrāfijā noteiktais tīklenes biezums > 250 mikroniem un kurus pēc pētnieka domām tas nepakļautu riskam, bija tiesīgi atklātā pētījuma pagarinājumā saņemt OZURDEX. No atklātajā pētījuma fāzē ārstētajiem pacientiem 98% OZURDEX injekciju saņēma laikā no 5 līdz 7 mēnešiem pēc sākotnējās ārstēšanas.

Līdzīgi kā ārstēšanas sākumposmā maksimālā reakcija tika konstatēta atklātās pētījuma fāzes 60. dienā. Kumulatīvā reakcija pētījuma atklātajā fāzē bija lielāka divas secīgas OZURDEX injekcijas saņēmumiem pacientiem nekā tiem pacientiem, kas sākuma fāzē OZURDEX nebija saņēmuši.

Respondentu daļa katrā laika intervālā pēc otrās ārstēšanas vienmēr bija lielāka nekā pēc pirmās ārstēšanas. Savukārt ārstēšanas atlikšana par 6 mēnešiem atklātajā pētījumā samazināja respondentu daļu visos laika intervālos, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma otru OZURDEX injekciju.

Uveīts

OZURDEX klīniskā efektivitāte tika vērtēta vienā maskētā, randomizētā daudzcentru pētījumā, ārstējot acs aizmugurējā segmenta neinfekciozu iekaisumu pacientiem ar uveītu.

Kopskaitā 229 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu deksametazona 350 μ g vai 700 μ g implantu vai arī imitāciju. No šiem kopskaitā 77 tika randomizēti OZURDEX lietotāju grupā, 76 – deksametazona 350 μ g lietotāju grupā, bet 76 – imitācijas lietotāju grupā. Kopumā 95% pacientu pabeidza 26 nedēļu pētījumu.

Tādu pacientu proporcija, kam stiklķermeņa duļķojuma vērtējums pētījumā apsekotajā acī 8. nedēļā bija nulle (primārais mērķa kritērijs), OZURDEX lietotāju grupā bija 4 reizes vairāk (46,8%) nekā

imitācijas lietotāju grupā (11,8%) $p < 0,001$. Statistiskais pārākums tika saglabāts līdz 26. nedēļai, to ieskaitot ($p \leq 0,014$), kā redzams 6. tabulā.

Kumulatīvās reakcijas līkne (laiks, līdz stiklķermeņa duļķojums ir 0) OZURDEX lietotāju grupā būtiski atšķīrās no imitācijas lietotāju grupas rezultātiem ($p < 0,001$), turklāt pacienti, kas saņēma deksametazonu, sāka reaģēt ātrāk un reakcija bija intensīvāka.

Mazinoties stiklķermeņa duļķojumam, uzlabojās redzes asums. Tādu pacientu proporcija, kam pētījumā apsektās acs redzes asums 8. nedēļā bija uzlabojies par vismaz 15 burtiem, salīdzinot ar BVCA, OZURDEX lietotāju grupā bija vairāk nekā 6 reizes vairāk (42,9%), salīdzinot ar pacientiem imitācijas lietotāju grupā (6,6%) $p < 0,001$. Statistiskais pārākums tika sasniegts 3. nedēļā un saglabāts līdz 26. nedēļai, to ieskaitot ($p < 0,001$), kā redzams 6. tabulā.

Procentuālais pacientu daudzums, kam laikā no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai bija nepieciešamas zāles simptomu straujai atvieglošanai, OZURDEX lietotāju grupā bija gandrīz trīs reizes mazāk (7,8%) nekā imitācijas lietotāju grupā (22,4%), $p = 0,012$.

6. tabula. Pacientu proporcija, kam pētījumā apsektās acs stiklķermeņa duļķojuma vērtējums ir nulle un redzes asums ir uzlabojies par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākotnējo vislabāk koriģēto redzes asumu (ITT populācija)

Ārsta apmeklējums	Stiklķermeņa duļķojuma vērtējums nulle		BCVA uzlabojums par ≥ 15 burtiem, salīdzinot ar sākumu	
	DEX 700 N = 77	Imitācija N = 76	DEX 700 N = 77	Imitācija N = 76
3. nedēļa	23,4%	11,8%	32,5% ^a	3,9%
6. nedēļa	42,9% ^a	9,2%	41,6% ^a	7,9%
8. nedēļa	46,8% ^a	11,8%	42,9% ^a	6,6%
12. nedēļa	45,5% ^a	13,2%	41,6% ^a	13,2%
16. nedēļa	40,3% ^b	21,1%	39,0% ^a	13,2%
20. nedēļa	39,0% ^c	19,7%	40,3% ^a	13,2%
26. nedēļa	31,2% ^d	14,5%	37,7% ^a	13,2%

^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,010$; ^c $p = 0,009$; ^d $p = 0,014$

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus OZURDEX visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar tīklenes asinsvadu oklūziju, kā arī ar diabētisko makulas tūsku (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Koncentrācija plazmā tika noteikta apakšgrupai – 21 pacientam ar tīklenes vēnu oklūziju– divos 6 mēnešus ilgušos efektivitātes pētījumos, analīzes veicot pirms zāļu ievadīšanas, kā arī 7., 30., 60. un 90. dienā pēc tam, kad pacientam intravitreālas injekcijas veidā tika ievadīts viens 350 μg vai 700 μg deksametazonu saturošs intravitreāls implants. Deviņdesmit piecos procentos gadījumu 350 μg grupā un 86% gadījumu 700 μg grupā deksametazona koncentrācija plazmā bija zemāka par kvantitatīvi nosakāmās zemāko robežu (0,05 ng/ml). Augstākā koncentrācija plazmā – 0,094 ng/ml – tika konstatēta vienam indivīdam 700 μg grupā. Deksametazona koncentrācija plazmā nebija atkarīga no pacientu vecuma, ķermeņa masas vai dzimuma.

Koncentrācija plazmā tika noteikta pacientu apakšgrupai divos diabētiskās makulas tūskas pivotālos pētījumos, analīzes veicot pirms zāļu ievadīšanas, kā arī 1., 7. un 21. dienā un 1,5. un 3. mēnesī pēc tam, kad pacientam intravitreālas injekcijas veidā tika ievadīts viens 350 μg vai 700 μg deksametazonu saturošs intravitreāls implants. Viens simts procentos gadījumu 350 μg grupā un 90%

gadījumu 700 µg grupā deksametazona koncentrācija plazmā bija zem kvantitatīvi nosakāmās zemākās robežas (0,05 ng/ml). Stiprākā koncentrācija plazmā – 0,102 ng/ml – tika konstatēta 1 indivīdam 700 µg grupā. Deksametazona koncentrācija plazmā nebija atkarīga no pacientu vecuma, ķermeņa masas vai dzimuma.

Sešus mēnešus ilgušā pētījumā ar pērtiķiem, kam intravitreāli tika ievadīts viens OZURDEX, deksametazona C_{max} stiklķermeņa šķīdumā 42. dienā pēc injekcijas bija 100 ng/ml, bet 91. dienā pēc injekcijas – 5,57 ng/ml. Deksametazons stiklķermenī bija konstatējams 6 mēnešus pēc injekcijas. Deksametazona koncentrācija bija sadalījusies šādi: tīklene > varavīksnene > ciliārķermenis > stiklķermeņa šķīdums > acs iekšējais šķīdums > plazma.

In vitro metabolisma pētījumā pēc [14C]-deksametazona inkubācijas 18 stundas ar cilvēka radzeni, varavīksneni – ciliārķermenī, dzīsleni, tīkleni, stiklķermeņa šķīdumu un cīpslenes audiem, metabolīti netika konstatēti. Tas atbilst rezultātiem, kādi tika iegūti trušu un pērtiķu acs metabolisma pētījumos.

Deksametazons galu galā tiek sadalīts līdz lipīdiem un ūdenī šķīstošiem metabolītiem, kas tiek izvadīti ar žulti un urīnu.

OZURDEX matricē vienkāršas hidrolīzes gaitā lēni sadalās pienskābē un glikolskābē, kas savukārt sadalās līdz oglekļa dioksīdam un ūdenim.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotā deva pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Datu par OZURDEX mutagēno un kancerogēno iedarbību, kā arī toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav. Vietēji oftalmoloģiski lietots deksametazons ir uzrādījis teratogēnu iedarbību pelēm un trušiem.

Deksametazona iedarbība veselā/neārstētā acī tikusi novērota trušiem pēc kontralaterālās difūzijas pēc implanta ievades acs aizmugurējā segmentā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Esterā terminēts 50:50 D,L-pienskābes un glikolskābes kopolimērs.
Skābes terminēts 50:50 D,L-pienskābes un glikolskābes kopolimērs.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrs iepakojums satur:

vienu sterilu ilgstošas atbrīvošanās zāļu nūjiņveida implantu, kas satur 700 mikrogramu deksametazona un ir ievietots vienreiz lietojama aplikatora adatā (nerūsējoša tērauda).

Aplikators sastāv no virzuļa (nerūsējoša tērauda) un adatas, kurā implantu fiksē uzmava (silikona). Virzuli kontrolē svira aplikatora korpusa sānos. Adatu aizsargā uzgalis, bet sviru – drošības mēlīte.

Aplikators ar implantu ir iepakots cieši noslēgtā folijas maisiņā ar desikantu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

OZURDEX ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
Katru aplikatoru drīkst izmantot tikai vienas acs ārstēšanai.

Ja aplikatora folijas maisiņa aizdare ir bojāta, aplikatoru nedrīkst lietot. Pēc folijas maisiņa atvēršanas aplikators jāizmanto nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Co. Mayo
Westport
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/638/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010.gada 27. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 23. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms izlaides katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) vienosies ar dalībvalsts kompetentajām iestādēm par izglītojoša materiāla galīgo variantu.

RAĪ apliecina, ka pēc apspriešanās un vienošanās ar valsts kompetento iestādi katrā dalībvalstī, kur tiek pārdots OZURDEX, gan izlaides laikā, gan pēc izlaides ikvienai oftalmoloģijas klīnikai, kur, iespējams, tiks lietots OZURDEX, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir piegādājis atjauninātu informācijas komplektu ārstam, kurā ir:

- informācija ārstam,
- intravitreālas injekcijas procedūras piktogramma,
- informatīvi komplekti pacientiem.

Ārstam paredzētajā informācijā jāiekļauj šādas būtiskas sastāvdaļas:

- zāļu apraksts,
- norādes par aseptikas metodēm infekciju riska mazināšanai,
- norādes par antibiotiku lietošanu,
- norādes par intravitreālas injekcijas ievades metodi,
- norādes pacienta uzraudzībai pēc intravitreālas injekcijas,
- ar intravitreālu injekciju saistīto nevēlamo blakusparādību galveno pazīmju un simptomu apraksts, tostarp ziņas par paaugstinātu acs iekšējo spiedienu, glaukomu, acs hipertensiju, kataraktu, traumatisku kataraktu saistībā ar izvēlēto injekcijas metodi, stiklķermeņa atslāņošanos, asinsizplūdumiem stiklķermenī, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu, ierīces pārvietošanos un implanta nepareizu ievietošanu,
- kā galvenās pazīmes un simptomi jānorāda: redzes pasliktināšanās pēc injekcijas; sāpes vai diskomforts acī vai ap aci; acs apsārtums, kas aizvien pastiprinās; “mušiņu” vai plankumu pieaugums redzes laukā; izdalījumi no acs,
- ar intravitreālu injekciju saistīto nevēlamo blakusparādību pārvaldības apraksts.

Pacientam paredzētajā informatīvajā komplektā jāiekļauj gan informatīvs buklets pacientam, gan audio kompaktdisks, kur ir šādas būtiskas sastāvdaļas:

- pacientu informējoša lietošanas instrukcija,
- norādes, kā sagatavoties ārstēšanai ar OZURDEX,
- detalizēta informācija par rīcību pēc ārstēšanas ar OZURDEX,
- nopietnu nevēlamo blakusparādību galveno pazīmju un simptomu apraksts: redzes pasliktināšanās pēc injekcijas; sāpes vai diskomforts acī vai ap aci; acs apsārtums, kas aizvien pastiprinās; “mušiņu” vai plankumu pieaugums redzes laukā; izdalījumi no acs,
- norādes par gadījumiem, kad steidzami jāmeklē veselības aprūpes speciālista palīdzība.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN MAISIŅAM PIEVIENOTĀ ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OZURDEX 700 mikrogramu intravitreāls implants aplikatorā
dexamethasone

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens implants satur 700 mikrogramu deksametazona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur
estera terminētu 50:50 D,L-pienskābes un glikolskābes kopolimēru;
skābes terminētu 50:50 D,L-pienskābes un glikolskābes kopolimēru.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viens intravitreāls implants aplikatorā.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravitreālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst lietot, ja folijas maisiņa aizdare ir bojāta.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Ja maisiņš ir atvērts, aplikatoru izmantot nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/10/638/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
APLIKATORA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

OZURDEX 700 mikrogramu intravitreāls implants aplikatorā
dexamethasone
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 implants

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

OZURDEX 700 mikrogramu intravitreāls implants aplikatorā dexamethasone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir OZURDEX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms OZURDEX lietošanas
3. Kā lietot OZURDEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt OZURDEX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir OZURDEX un kādam nolūkam to lieto

OZURDEX aktīvā viela ir deksametazons. Deksametazons ir kortikosteroīdu grupas zāles.

OZURDEX lieto tādu pieaugušo pacientu ārstēšanai, kam ir:

- redzes pavājināšanos, ko izraisījusi diabētiskā makulas tūska (DMT), ja Jums jau veikta kataraktas operācija vai ja Jūs iepriekš neesat reaģējis uz citiem ārstēšanas veidiem, vai ja šādi ārstēšanas veidi Jums nav piemēroti. Diabētiskā makulas tūska ir pret gaismu jutīgā slāņa acs aizmugurē, proti, makulas, pietūkums. DMT ir stāvoklis, kas attīstās dažiem cilvēkiem ar diabētu;
- acu vēnu nosprostošanās izraisīts redzes zudums. Šāda nosprostošanās rada šķidrums uzkrāšanos, kas izraisa makulas pietūkumu. Makula ir tīklenes (pret gaismu jutīgā slāņa acs aizmugurē) daļa.

Makulas pietūkums var kļūt par cēloni bojājumiem, kas ietekmēs centrālo redzi, ko cilvēks izmanto tādiem uzdevumiem kā, piemēram, lasīšanai. OZURDEX darbojas, samazinot šo makulas pietūkumu, un tas palīdz mazināt vai novērst vēl lielākus makulas bojājumus;

- iekaisums acs aizmugurē. Šāds iekaisums izraisa redzes pavājināšanos un/vai “mušiņas” acī (melnus punktus vai neskaidras līnijas, kas pārvietojas redzes laukā). OZURDEX mazina šo iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms OZURDEX lietošanas

Nelietojiet OZURDEX šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret deksametazonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir acs vai acs apkārtējo audu infekcija (baktēriju, vīrusu vai sēnīšu);
- ja Jums ir glaukoma vai augsts acs iekšējais spiediens, kas netiek atbilstīgi kontrolēts ar zālēm, ko Jūs lietojat;
- ja ārstējamajai acij nav lēcas un lēcas kapsulas aizmugure (“maisījš”) ir ieplīsusi;

- ja ārstējamajā acī pēc kataraktas operācijas ir mākslīga lēca, kas acs priekšējā kamerā (intraokulāra priekšējās kameras lēca) implantēta vai tikusi piefiksēta līdz acs baltajai daļai (sklērai) vai acs krāsainajai daļai (varavīksnenei), un lēcas kapsulas aizmugure (“maisīš”) ir ieplīsusi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms OZURDEX lietošanas izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir bijusi kataraktas operācija, varavīksnenes (acs krāsainā daļa, kas kontrolē acī iekļūstošās gaismas daudzumu) operācija vai operācija gēla (ko sauc par stiklķermeni) izņemšanai no acs;
- Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles;
- Jūs lietojat kādas steroīdas vai nesteroidas pretiekaisuma zāles perorāli vai vietēji acī;
- Jums iepriekš ir bijusi *Herpes simplex* infekcija acī (čūla acī, kas saglabājās ilgu laiku, vai arī jēlumi acī).

Reizēm pēc OZURDEX injekcijas var attīstīties infekcija acs iekšienē, sāpes vai apsārtums acī vai tīklenes atslāņošanās vai plīsums. Ir svarīgi to iespējami drīz konstatēt un ārstēt. Lūdzam nekavējoties pastāstīt ārstam, ja Jums pēc injekcijas pieaug sāpes acī vai pastiprinās diskomforts, pastiprinās acu apsārtums, parādās gaismas zibšņi un biežāk parādās “mušiņas”, redzes lauks daļēji bloķējas, redze pavājinās vai parādās pastiprināta jutība pret gaismu.

Dažiem pacientiem uz neilgu laiku tieši pēc injekcijas var paaugstināties acs iekšējais spiediens un attiecīgi varētu attīstīties glaukoma. Tas ir kas tāds, ko Jūs varat nepamanīt, tāpēc ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli un nepieciešamības gadījumā parakstīs ārstēšanas kursu acs spiediena pazemināšanai.

Lielākajai daļai pacientu, kam vēl nav bijusi kataraktas operācija, pēc atkārtotas ārstēšanas ar OZURDEX var parādīties apduļķojums acs dabiskajā lēcā (katarakta). Ja tā notiks, Jūsu redze pavājināsies un Jums, visticamāk, vajadzēs operāciju kataraktas novēršanai. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, kad ir vispiemērotākais laiks šīs operācijas veikšanai, bet Jums jāapzinās, ka sagatavošanas periodā pirms operācijas Jūsu redze varētu būt tikpat slikta kā pirms OZURDEX injekciju saņemšanas sākuma vai pat sliktāka.

Implants var pārvietoties no acs aizmugures uz priekšu pacientiem, kam ir plīsums lēcas kapsulas aizmugurē, un/vai tiem, kam ir atvere varavīksnē. Tad var pietūkt caurspīdīgais slānis acs priekšdaļā un redze var kļūt neskaidra. Ja tas turpinās ilgi un to neārstēt, iespējams, būs vajadzīga audu transplantācija.

OZURDEX ievade abās acīs vienā reizē nav pētīta un nav ieteicama. Ārsts nedrīkst Jums injicēt OZURDEX abās acīs vienā reizē.

Bērni un pusaudži (līdz 18 gadu vecumam)

OZURDEX lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta un tāpēc nav ieteicama.

Citas zāles un OZURDEX

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pieredzes par OZURDEX lietošanu grūtniecēm, kā arī lietošanu zīdīšanas periodā nav. OZURDEX grūtniecības laikā vai zīdīšanas periodā drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tas ir absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar OZURDEX noteikti apspriedieties ar ārstu. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ārstēšanas ar OZURDEX Jums uz neilgu laiku var nedaudz pavājināties redze. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet darbarīkus vai mehānismus līdz brīdim, kad redze uzlabojas.

3. Kā lietot OZURDEX

Jebkuru OZURDEX injekciju veiks attiecīgi kvalificēts acu ārsts.

Ieteicamā deva ir viens implants, ko pacientam injicē acī. Ja injekcijas iedarbība beidzas, un ārsts Jums to iesaka, Jūsu acī var tikt ievadīts vēl viens implants.

Ārsts lūgs Jums 3 dienas pirms un pēc katras injekcijas ik dienu lietot antibiotikas saturošus acu pilienus, lai novērstu acs infekciju. Lūdzu, precīzi ievērojiet šos norādījumus!

Injekcijas dienā ārsts var izmantot antibiotikas saturošus acu pilienus, lai novērstu infekciju. Pirms injekcijas ārsts aci un plakstiņu notīrīs. Vēl ārsts Jums ievadīs vietēju anestēzijas līdzekli, lai mazinātu vai novērstu sāpes, kas var rasties injekcijas laikā. OZURDEX injekcijas laikā Jūs, iespējams, izdzirdēsīt “klikšķi”; tas ir normāli.

Sīki norādījumi ārstam par to, kā veikt OZURDEX injekciju, ir zāļu kastītē.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc OZURDEX lietošanas var būt novērojamas šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

paaugstināts acs iekšējais spiediens, lēcas apduļķošanās (katarakta), asiņošana uz acs virsmas*

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

augsts acs iekšējais spiediens, apduļķošanās lēcas aizmugurē, asiņošana acs iekšpusē*, redzes pasliktināšanās*, grūtības redzēt skaidri, acs iekšpusē želejveida masas atslāņošanās no gaismjūtīgā slāņa acs aizmugurē (stiklķermeņa atslāņošanās)*, sajūta, ka acs priekšā ir plankumi (arī “mušīņas”)*, sajūta, ka viss ir aizmiglojies*, plakstiņa iekaisums, sāpes acī*, uzplaiksnījumi vai zibšņi redzeslaukā*, acs balto daļu sedzošā slāņa pietūkums*, acs apsārtums*, galvassāpes

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

smags iekaisums acs aizmugurē (parasti vīrusa infekcijas dēļ), smaga infekcija vai iekaisums acī*, glaukoma (acu slimība, kad paaugstināts spiediens acī tiek saistīts ar redzes nerva bojājumu), gaismjūtīgā slāņa atslāņošanās acs aizmugurē* (tīklenes atslāņošanās), gaismjūtīgā slāņa plīsums acs aizmugurē (tīklenes plīsums)*, acs iekšējā spiediena pazemināšanās, kas tiek saistīta ar želejveida masas

(stiklķermeņa) sūci no acs iekšienes*, iekaisums acs priekšējā daļā*, paaugstināts proteīnu un šūnu līmenis acs priekšdaļā iekaisuma dēļ*, patoloģiska sajūta acī*, plakstiņa nieze, acs baltuma apsārtums*, OZURDEX implanta pārvietošanās no acs aizmugures uz priekšdaļu, kas izraisa neskaidru vai pavājinātu redzi un kas var vai nevar izraisīt acs dzidrās daļas (radzenes) pietūkumu*, OZURDEX implanta nejauši nepareiza ievietošana*, migrēna

** Šīs blakusparādības var izraisīt implanta ievade, nevis pats OZURDEX implants. Jo vairāk injekciju veic, jo vairāk blakusparādību var rasties.*

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot, [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt iegūt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt OZURDEX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot OZURDEX pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un maisiņa pēc „Der. līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko OZURDEX satur

- Aktīvā viela ir deksametazons.
- Katrs implants satur 700 mikrogramu deksametazona.
- Citas sastāvdaļas ir estera terminēts 50:50 D,L-pienskābes un glikolskābes kopolimērs un skābes terminēts 50:50 D,L-pienskābes un glikolskābes kopolimērs.

OZURDEX ārējais izskats un iepakojums

OZURDEX ir nūjiņveida implants, kas ievietots aplikatora adatā. Aplikators un paciņa ar mitrumu uzsūcošu vielu atrodas cieši noslēgtā folijas maisiņā, kas ir ielikts kastītē. Vienā kastītē ir viens aplikators ar vienu implantu, kas pēc izmantošanas tiks izmests.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

България
Алерган 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

Latvija
Allergan Baltics UAB
Tel: +371 676 60 831

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

[Ielikšanai kastītē]

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem, šeit iekļauti numurēti apakšpunkti no zāļu apraksta, kuros sniegta praktiska informācija par zāļu lietošanu. Pilnīgu informāciju par zālēm lūdzam skatīt zāļu aprakstā.

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES PROFESIONĀĻIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OZURDEX 700 mikrogramu intravitreāls implants aplikatorā

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

OZURDEX ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar:

- redzes pasliktināšanos, ko izraisījusi diabētiskā makulas tūska (DMT), kuri ir ar pseidofakiju vai kuru atbildes reakcija uz terapiju ar nekortikosteroīdiem uzskatāma par nepietiekamu, vai kuri nav piemēroti terapijai ar nekortikosteroīdiem;
- makulas tūsku, kas ir radusies vai nu tīklenes centrālās vēnas zara, vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas rezultātā (skatīt 5.1. apakšpunktu zāļu aprakstā);
- acs aizmugurējā segmenta iekaisumu, kas izpaužas kā neinfekciozs uveīts

4.2. Devas un lietošanas veids

OZURDEX jāievada kvalificētam oftalmologam, kam ir pieredze intravitreālu injekciju ievadīšanā.

Devas

OZURDEX ieteicamā deva ir viens implants, kas jāievada traucējumu skartās acs stiklķermenī. Tā ievade abās acīs vienā reizē nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu zāļu aprakstā).

Pacientu stāvoklis pēc injekcijas ir jākontrolē, lai nekavējoties sāktu ārstēšanu, ja attīstās infekcija vai ir paaugstināts acs iekšējais spiediens (skatīt 4.4. apakšpunktu zāļu aprakstā).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem devu koriģēt nav nepieciešams.

Lietošanas veids

OZURDEX ir vienreiz lietojams intravitreāls implants aplikatorā. Ievadāms tikai intravitreāli.

Katru aplikatoru drīkst izmantot tikai vienas acs ārstēšanai.

Intravitreāla injekcija jāveic kontrolētos aseptiskos apstākļos, kas tiek nodrošināti, izmantojot sterilus cimdus, sterilu pārklāju, sterilu plakstiņu pletēju (vai ekvivalentu).

Pacientam jānorāda, ka 3 dienas pirms un pēc katras injekcijas patstāvīgi ik dienu ir jālieto plaša spektra pretmikrobu pilieni. Pirms injekcijas ir jādezinficē āda ap acīm, plakstiņš un acs virsma (piemēram, uz konjunktīvas uzpilot 5% povidona joda šķīdumu, kā tas tika darīts klīniskajos pētījumos ar OZURDEX, lai iegūtu tā apstiprinājumu) un jānodrošina adekvāta vietēja anestēzija pacientam. Izņemiet folijas maisiņu no kastītes un pārbaudiet, vai tas nav bojāts (skatīt 6.6. apakšpunktu zāļu aprakstā). Tad sterilā laukā atveriet folijas maisiņu un saudzīgi novietojiet

aplikatoru uz sterilas paplātes. Uzmanīgi noņemiet aplikatora uzgali. Kad folijas maisiņš ir atvērts, aplikators jāizlieto nekavējoties.

Aplikatoru turot vienā rokā, izvelciet drošības mēlīti no aplikatora. Mēlīti negroziet un nesalociet. Adatas slīpo galu turot prom no cīpslenes, ievadiet adatu cīpslenē apmēram 1 mm, tad nomērķējiet uz acs centru, iekšā stiklķermeņa dobumā, līdz silikona uzdeva pieskaras konjunktīvai. Lēni spiediet iedarbināšanas pogu, līdz dzirdams klikšķis. Pirms aplikatora atvilkšanas no acs pārlicinieties, ka iedarbināšanas poga ir pilnībā nospiesta un ir nofiksēta vienā līmenī attiecībā pret aplikatora virsmu. Adata jāizņem tajā pašā virzienā, kādā tā tika ievadīta stiklķermenī.

Uzreiz pēc OZURDEX injicēšanas veiciet netiešo oftalmoskopiju injekcijas kvadrantā, lai apstiprinātu veiksmīgu implantēšanu. Vizualizācija lielākajā daļā gadījumu ir iespējama. Gadījumos, kad implantu nav iespējams vizualizēt, ņemiet sterilu vates kociņu un viegli piespiediet injekcijas vietu, lai implants kļūtu redzams.

Pēc intravitreālas injekcijas pacienti jāturpina ārstēt ar plaša spektra pretmikrobu līdzekli.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā zāļu aprakstā uzskaitītajām palīgvielām;
- aktīva vai varbūtēja okulāra vai periokulāra infekcija, tai skaitā lielākā daļa radzenes un konjunktīvas vīrusu slimību, arī aktīvs epiteliāls *Herpes simplex* keratīts (dendrītisko šūnu keratīts), *Vaccinia*, *Varicella*, mikobaktēriju infekcijas un sēnīšu izraisītas slimības;
- progresējusi glaukoma, ko nav iespējams adekvāti kontrolēt tikai ar zālēm;
- afakiskas acis ar plēstu lēcas aizmugurējo kapsulu;
- acis ar intraokulāru priekšējās kameras lēcu (*Anterior Chamber Intraocular Lens – ACIOL*), varavīksneni vai cauri sklērai nostiprinātu intraokulāro lēcu un plēstu lēcas aizmugurējo kapsulu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Injekcijas stiklķermenī, arī OZURDEX injekcijas, var būt saistītas ar endoftalmītu, acs iekšēju iekaisumu, kā arī paaugstinātu acs iekšējo spiedienu un tīklenes atslāņošanos. Veicot injekciju, vienmēr jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Turklāt pacientu stāvoklis pēc injekcijas ir jākontrolē, lai nekavējoties sāktu ārstēšanu, ja attīstās infekcija vai ir paaugstināts acs iekšējais spiediens. Stāvokli var kontrolēt ar redzes nerva diska perfūzijas pārbaudi uzreiz pēc injekcijas, ar tonometriju 30 minūšu laikā pēc injekcijas, kā arī ar biomikroskopiju divas līdz septiņas dienas pēc injekcijas.

Pacienti jābrīdina bez kavēšanās izstāstīt par visiem simptomiem, kas varētu liecināt par endoftalmītu, vai jebkuru no iepriekš minētajām parādībām, piemēram, sāpēm acīs, neskaidru redzi u.c. (skatīt 4.8. apakšpunktu zāļu aprakstā).

Visiem pacientiem ar aizmugurējās kapsulas plīsumu, tas ir, pacientiem ar aizmugurējo lēcu (piemēram, pēc kataraktas operācijas), un/vai tiem, kam ir varavīksnenes atvere uz stiklķermeņa dobumu (piemēram, pēc iridektomijas) ar agrāk veiktu vitrektomiju vai bez tās, ir risks, ka implants pārvietosies uz priekšējo kameru. Sekas tam, ka implants pārvietojas uz priekšējo kameru, var būt radzenes tūska. Pastāvīga smagas pakāpes radzenes tūska var progresēt tiktāl, ka būs nepieciešama radzenes transplantācija. Izņemot pacientus, kam OZURDEX lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu zāļu aprakstā) un OZURDEX lietot nedrīkst, OZURDEX jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas riska un ieguvumu izvērtēšanas. Šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai varētu agrīni noteikt diagnozi un pārvaldītu ierīces migrāciju.

Kortikosteroīdu, ieskaitot OZURDEX, lietošana var izraisīt kataraktu (arī aizmugurēju subkapsulāru kataraktu), acs iekšējā spiediena (AIS) paaugstināšanos, steroīdu izraisītu glaukomu, kā arī izraisīt sekundāras acs infekcijas.

DMT klīniskajos pētījumos, kas ilga 3 gadus, 59% pacientu ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī, kurus ārstēja ar OZURDEX, pētījumā apsekotajai acij veica kataraktas operāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu zāļu aprakstā).

Pēc pirmās injekcijas katarakta biežāk novērojama pacientiem ar acs aizmugurējā segmenta neinfekciozu uveītu nekā pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūziju. Tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūzijas klīniskajos pētījumos par kataraktu biežāk ziņots par pacientiem ar dabiskajām lēcām, kas bija saņēmuši otru injekciju (skatīt 4.8. apakšpunktu zāļu aprakstā). Kataraktas operācija bija nepieciešama tikai 1 pacientam no 368 pirmajā ārstēšanas reizē un 3 pacientiem no 302 otrajā ārstēšanas reizē. Neinfekciozā uveīta pētījumā kataraktas operācija pēc vienas injekcijas tika veikta 1 pacientam no 62 pacientiem, kuriem ir savas dabiskās lēcas.

Konjunktīvas asiņošana pacientiem ar acs aizmugurējā segmenta neinfekciozu uveītu parādās biežāk nekā pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūziju un DMT. Tas varētu būt skaidrojams ar intravitreozo injekciju vai ar līdztekus vietēju un/vai sistēmisku kortikosteroīdu vai nesteroido pretiekaisuma zāļu lietošanu. Ārstēšana nav nepieciešama, jo asiņošana pāriet pati no sevis.

Ārstējot acis ar steroīdiem, kā arī veicot intravitreālas injekcijas, var paaugstināties acs iekšējais spiediens (AIS). AIS paaugstināšanās parasti kontrolējama ar AIS pazeminošām zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu zāļu aprakstā). Lielākajai daļai pacientu, kuru acs iekšējais spiediens, salīdzinot ar sākotnējo spiedienu, paaugstinājās par ≥ 10 mmHg, tas notika pēc injekcijas starp 45. un 60. dienu. Tāpēc neatkarīgi no sākotnējā spiediena pēc injekcijas regulāri jākontrolē acs iekšējais spiediens un adekvāti jāreaģē uz jebkuru tā paaugstināšanos. Pacientiem, kas jaunāki par 45 gadiem, tīklenes vēnas oklūzijas izraisītas makulas tūskas vai acs aizmugurējā segmenta iekaisuma, kas izpaužas kā neinfekciozais uveīts, gadījumā acs iekšējā spiediena paaugstināšanās iespējamība ir lielāka.

Ja pacientam anamnēzē ir acu vīruss (piemēram, *Herpes simplex*) infekcija, kortikosteroīdi jālieto piesardzīgi, tos nedrīkst izmantot aktīvas acs *Herpes simplex* infekcijas gadījumā.

Abās acīs reizē ievadīta OZURDEX drošums un efektivitāte nav pētīta. Tāpēc tā ievade abās acīs vienā reizē nav ieteicama.

OZURDEX iedarbība pacientiem, kuru makulas tūska ir izraisījusi tīklenes vēnu oklūzija ar būtisku tīklenes išēmiju, nav pētīta, tāpēc OZURDEX lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

3. fāzes pētījumos tika izmeklēts ierobežots skaits pacientu ar 1. tipa cukura diabētu, un šo pacientu atbildes reakcija uz OZURDEX nozīmīgi neatšķīrās no 2. tipa cukura diabēta pacientu atbildes reakcijas.

Tīklenes vēnu oklūzijas gadījumā antikoagulantus lietoja 2% pacientu, kas saņēma OZURDEX; nav ziņojumu par to, ka šādiem pacientiem būtu attīstījušās ar asiņošanu saistītas nevēlamas blakusparādības. Diabētiskas makulas tūskas gadījumā antikoagulantus lietoja 8% pacientu. Pacientiem, kas lietoja antikoagulantus, ar asiņošanu saistītu nevēlamu blakusparādību sastopamība OZURDEX grupā un imitācijas grupā bija līdzīga (29% un 32%). Pacientiem, kas nelietoja antikoagulantus, ar asiņošanu saistītas nevēlamas blakusparādības novēroja 27% ar OZURDEX ārstēto pacientu, bet imitācijas grupā – 20%. Asinsizplūdums stiklķermenī lielākā proporcijā ziņojumos atzīmēts ar OZURDEX ārstētajiem pacientiem, kas lietoja antikoagulantus (11%), salīdzinot ar tiem, kas antikoagulantus nelietoja (6%).

Antiagregantus, piemēram, klopidogrelu, kādā no klīnisko pētījumu posmiem izmantoja ne vairāk par 56% pacientu. Pacientiem, kas lietoja līdztekus zāles un antiagregantus, ar asiņošanu saistītas nevēlamās blakusparādības mazliet lielākā proporcijā novēroja OZURDEX injekcijas saņēmējiem (līdz 29%) salīdzinājumā ar imitācijas grupu (līdz 23%) neatkarīgi no indikācijas vai ārstēšanas reīžu skaita. Visbiežāk ziņojumos atzīmētā ar asiņošanu saistītā nevēlamā blakusparādība bija konjunktīvas asiņošana (līdz 24%).

Ja pacients lieto antikoagulantus vai antiagregantus, OZURDEX ārstēšanā jāizmanto piesardzīgi.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam novērojami tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jānovērtē to iespējamie cēloņi, kas var būt katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Sistēmiska absorbcija ir minimāla, un mijiedarbība nav sagaidāma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda teratogēnu iedarbību pēc preparāta uzklāšanas vietējas oftalmoloģiskas lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu zāļu aprakstā). Adekvātu datu par intravitreāli ievadīta deksametazona lietošanu grūtnieču ārstēšanā nav. Ilglaicīga sistēmiska ārstēšana ar glikokortikosteroīdiem grūtniecības laikā palielina augļa intrauterīnās augšanas palēnināšanās un jaundzimušā bērna virsnienu dziedera darbības nepietiekamības risku. Neskatoties uz to, ka deksametazona sagaidāmā sistēmiskā ietekme pēc lokālas, intraokulāras ārstēšanas ir ļoti neliela, iepriekš minētā iemesla dēļ OZURDEX nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Deksametazons izdalās mātes pienā. Ņemot vērā ievadīšanas veidu un rezultātā iegūtos sistēmiskos līmeņus, nav sagaidāms, ka viela iedarbosies uz bērnu. Tomēr OZURDEX ievade nav ieteicama laikā, kad sievietē baro bērnu ar krūti, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

OZURDEX, iespējams, mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc OZURDEX ievadīšanas, injicējot to stiklķermenī, pacientiem, iespējams, uz laiku pavājināsies redze (skatīt 4.8. apakšpunktu zāļu aprakstā). Viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr redze nav atjaunojusies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām pēc OZURDEX lietošanas ārstēšanā ziņots visbiežāk, ir tādas pašas, kādas bieži novērotas pēc steroīdu lietošanas acī vai intravitreālām injekcijām (attiecīgi paaugstināts AIS, kataraktas veidošanās vai stiklķermeņa asiņošana).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots retāk, bet kuras ir nopietnākas, ir, piemēram, endoftalmīts, nekrotizējošs retinīts, tīklenes atslāņošanās un tīklenes plīsums.

Pēc OZUDREX lietošanas ārstēšanā netika konstatētas citas sistēmiskas nevēlamās atbildreakcijas uz zālēm kā tikai galvassāpes un migrēna.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas uzskatāmas par saistītām ar OZUDREX lietošanu ārstēšanā, no III fāzes klīniskajiem pētījumiem (DMT, tīklenes centrālās vēnas zara/tīklenes centrālās vēnas oklūzija un uveīts) un spontāniem ziņojumiem apkopotas nākamajā tabulā pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas, izmantojot šādu metodiku:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Migrēna
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Paaugstināts acs iekšējais spiediens**, katarakta**, konjunktīvas asiņošana*
	Bieži	Acs hipertensija, subkapsulāra katarakta, asinsizplūdumi stiklķermenī**, pavājināts redzes asums*, redzes pasliktināšanās/traucējumi, stiklķermeņa atslāņošanās*, stiklķermeņa destrukcija*, stiklķermeņa apduļķojumi*, blefarīts, sāpes acīs*, fotopsija*, konjunktīvas tūska*, konjunktīvas hiperēmija*
	Retāk	Nekrotizējošs retinīts, endoftalmīts*, glaukoma, tīklenes atslāņošanās*, tīklenes plīsums*, acs hipotonija*, priekšējās kameras iekaisums*, priekšējās kameras nodalījumi/paplašināšanās*, patoloģiska sajūta acī*, plakstiņu nieze, sklēras hiperēmija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Ierīces pārvietošanās* (implanta migrācija) ar radzenes tūsku vai bez radzenes tūskas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu zāļu aprakstā), komplikācijas pēc ierīces ievietošanas, kuru rezultāts ir acs audu bojājums* (implanta nepareiza ievietošana)

* Norāda nevēlamās blakusparādības, kas apsveramas kā saistītas ar intravitreālas injekcijas procedūru (šo nevēlamo blakusparādību biežums ir proporcionāls ārstēšanas kursu skaitam).

** 24 mēnešus ilgā zāļu lietošanas ikdienas praksē novērojumamakulas tūska pēc tīklenes vēnu oklūzijas un neinfekcioza uveīta, kas skārusis acs aizmugurējo segmentu, ārstēšanā šīs blakusparādības biežāk ziņotas pacientiem, kas saņēma > 2 injekcijas, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma ≤ 2 injekcijas; kataraktas veidošanās (24,7%, salīdzinot ar 17,7%), kataraktas progresēšana (32,0%, salīdzinot ar 13,1%), asinsizplūdums stiklķermenī (6,0%, salīdzinot ar 2,0%) un IOS paaugstināšanās (24,0%, salīdzinot ar 16,6%).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Diabētiskā makulas tūska

Pacientiem ar diabētisko makulas tūsku OZURDEX klīniskais drošums vērtēts divos III fāzes randomizētos, dubultnepārredzamos, ar imitācijas izmantošanu kontrolētos pētījumos. Kopā abos pētījumos tika randomizēti 347 pacienti, kas saņēma OZURDEX, bet 350 pacienti saņēma imitāciju.

Visbiežāk visā pētījuma laikā novērotās blakusparādības pacientiem, kas saņēma OZURDEX, bija pētījumā apsekotās acs katarakta un paaugstināts AIS (skatīt tālāk).

3 gadus ilgušo DMT klīnisko pētījumu sākumā 87% pacientu ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī, kurus ārstēja ar OZURDEX, bija kādas pakāpes lēcas apduļķošanās/agrīna katarakta. 3 gadus ilgajos pētījumos visu novēroto kataraktas veidu (t.i., kapsulas katarakta, diabētiskā katarakta, kodola katarakta, subkapsulāra katarakta, acs lēcas katarakta, katarakta) biežums bija 68% ar OZURDEX ārstētajiem pacientiem ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī. Līdz pēdējai vizītei 3 gadu laikā 59% pacientu ar dabisko lēcu pētījumā apsekotajā acī bija nepieciešama kataraktas operācija, lielākā daļa operāciju tika veikta 2. un 3. gadā.

Pētījuma sākumā vidējais AIS pētījumā apsekotajā acī abās terapijas grupās bija vienāds (15,3 mmHg). Vidēji AIS, salīdzinot ar sākuma stāvokli, nebija paaugstinājies vairāk par 3,2 mmHg nevienā vizītē OZURDEX grupā, vidējais AIS maksimumu sasniedza vizītē 1,5 mēnešus pēc injekcijas, apmēram sākuma līmenī tas atjaunojās līdz 6. mēnesim pēc katras injekcijas. AIS paaugstināšanās ātrums un lielums pēc OZURDEX injicēšanas nepalielinājās, ja OZURDEX injicēja atkārtoti.

28% pacientu, ko ārstēja ar OZURDEX, vienā vai vairākās pētījuma vizītēs AIS bija paaugstinājies ≥ 10 mmHg, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Pētījuma sākumā 3% pacientu bija nepieciešamas AIS pazeminošas zāles. Kādā brīdī 3 gadus ilgajos pētījumos kopumā 42% pacientu pētījumā apsekotajā acī lietoja AIS pazeminošas zāles. Vairumam šo pacientu vajadzēja vairāk nekā vienas zāles. Lietošanas maksimums (33%) bija pirmajos 12 mēnešos, nākamajos gados tas saglabājās līdzīgs.

Kopā 4 pacientiem (1%), ko ārstēja ar OZURDEX, pētījumā apsekotajā acī veica procedūras, lai ārstētu paaugstinātu AIS. Vienam pacientam, ko ārstēja ar OZURDEX, bija nepieciešama incīzija (trabekulektomija), lai kontrolētu steroīdu izraisītu AIS paaugstināšanos, 1 pacientam veica trabekulektomiju, jo priekšējās kameras fibrīns bloķēja acs iekšējā šķidrums attecī, kas izraisīja AIS paaugstināšanos, 1 pacientam veica šaurā kakta glaukomas iridotomiju, bet vēl 1 pacientam pēc kataraktas operācijas veica iridektomiju. Nevienam pacientam acs iekšējā spiediena kontrolēšanai implants vitrektomijas ceļā nebija jāizņem.

Tīklenes centrālās vēnas zara un tīklenes centrālās vēnas oklūzija

OZURDEX klīniskais drošums pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas vai centrālās vēnas zara oklūzijas izraisītu makulas tūsku tikusi vērtēta divos III fāzes randomizētos, dubultmaskētos, ar imitācijas izmantošanu kontrolētos pētījumos. Kopā abos III fāzes pētījumos 427 pacienti tika randomizēti OZURDEX lietotāju grupā, bet 426 – imitācijas lietotāju grupā. No visiem pacientiem, kas bija randomizēti OZURDEX grupā un ārstēti ar OZURDEX, 401 (94%) pacients pabeidza ārstēšanas sākumposmu (180 dienas).

Vismaz viena nevēlama blakusparādība attīstījās 47,3% visu pacientu. Visbiežāk pacientiem, kas saņēma OZURDEX, paaugstinājās acs iekšējais spiediens (24%) un sākās konjunktīvas asiņošana (14,7%).

Pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas zara oklūziju nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas kā pacientiem ar tīklenes centrālās vēnas oklūziju, lai gan kopējā nevēlamo blakusparādību sastopamība bija lielāka pacientu apakšgrupā ar tīklenes centrālās vēnas oklūziju.

Paaugstināts acs iekšējais spiediens pēc ārstēšanas ar OZURDEX maksimumu sasniedza 60. dienā, bet sākotnējais spiediens atjaunojās līdz 180. dienai. Acs iekšējā spiediena paaugstināšanās vai nu

neprasīja ārstēšanu, vai arī tika kontrolēta, īslaicīgi lietojot vietējas iedarbības zāles, kas pazemina acs iekšējo spiedienu. Ārstēšanas sākumposmā 0,7% (3/421) pacientu, kas saņēma OZURDEX, bija nepieciešama lāzēroperācija vai ķirurģiska iejaukšanās, lai kontrolētu acs spiedienu, kas bija paaugstinājies pētījumā apsekotajā acī, salīdzinot ar 0,2% (1/423) pacientu, imitāciju saņēmušo grupā.

341 pacientam konstatēto nevēlamo blakusparādību uzskaitījums pēc OZURDEX otrās injekcijas bija tāds pats kā pēc pirmās injekcijas. Vismaz viena nevēlama blakusparādība attīstījās 54% visu pacientu. Paaugstināts acs iekšējais spiediens tika konstatēts tikpat bieži, cik pēc pirmās injekcijas (24,9%), bet sākotnējais spiediens tāpat atjaunojās līdz atklātā pētījuma 180. dienai. Kopumā pēc viena gada tika konstatēts lielāks kataraktu īpatsvars nekā pēc pirmajiem sešiem mēnešiem.

Uveīts

OZURDEX klīniskais drošums pacientiem ar acs aizmugurējā segmenta iekaisumu, kas izpaužas kā neinfekciozs uveīts, tika vērtēta vienā maskētā, randomizētā daudzcentru pētījumā.

Kopskaitā 77 pacienti tika randomizēti OZURDEX lietotāju grupā, bet 76 – imitācijas lietotāju grupā. Kopskaitā 73 pacienti (95%), kas bija randomizēti OZURDEX grupā un tika ārstēti ar OZURDEX, pabeidza 26 nedēļu pētījumu.

Visbiežāk novērotās blakusparādības pacientiem, kas saņēma OZURDEX, bija pētījumā apsekotās acs konjunktīvas asiņošana (30,3%), paaugstināts acs iekšējais spiediens (25%) un katarakta (11,8%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē acs iekšējais spiediens, un tas ir jāārstē, ja ārstējošais ārsts to uzskata par nepieciešamu.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotā deva pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Datu par OZURDEX mutagēno un kancerogēno iedarbību, kā arī toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav. Vietēji oftalmoloģiski lietots deksametazons ir uzrādījis teratogēnu iedarbību pelēm un trušiem.

Deksametazona iedarbība veselā/neārstētā acī tikusi novērota trušiem pēc kontralaterālās difūzijas pēc implanta ievades acs aizmugurējā segmentā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

OZURDEX ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Katru aplikatoru drīkst izmantot tikai vienas acs ārstēšanai.

Ja aplikatora folijas maisiņa aizdare ir bojāta, aplikatoru nedrīkst lietot. Pēc folijas maisiņa atvēršanas aplikators jāizmanto nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.