

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OZURDEX 700 microgram intravitreaal implantaat in applicator

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén implantaat bevat 700 microgram dexamethason.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Intravitreaal implantaat in applicator.

Wegwerpbaar injectie-instrument met een staafvormig implantaat dat niet zichtbaar is. Het implantaat heeft een diameter van ongeveer 0,46 mm en een lengte van 6 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

OZURDEX is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- visusstoornis door diabetisch macula-oedeem (DME) die pseudofaak zijn of worden geacht onvoldoende respons te vertonen op niet-corticosteroidtherapie, of daarvoor niet in aanmerking komen
- macula-oedeem na Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) of na Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (zie rubriek 5.1)
- ontsteking van het posterieure segment van het oog die zich presenteert als niet-infectieuze uveïtis.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

OZURDEX moet worden toegediend door een gekwalificeerd oogarts met ervaring in de toediening van intravitreale injecties.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is één implantaat OZURDEX, intravitreaal toe te dienen in het aangetaste oog. Gelijktijdige toediening in beide ogen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### DME

Bij patiënten die werden behandeld met OZURDEX, een initiële respons vertoonden en volgens de arts voordeel kunnen hebben van opnieuw behandelen zonder dat daaraan significante risico's zijn verbonden, moet opnieuw behandelen worden overwogen.

Er kan na ongeveer 6 maanden opnieuw worden behandeld als de patiënt last krijgt van verminderd zicht en/of een toename van de retinadikte, naast terugkerend of verergerend diabetisch macula-oedeem.

Er is momenteel geen ervaring over de werkzaamheid of veiligheid van herhaalde toediening bij DME met meer dan 7 implantaten.

### RVO en uveïtis

Herhalingsdoses moeten worden overwogen als een patiënt reageert op de behandeling, gevolgd door een verlies in visus en volgens de arts voordeel zal hebben van opnieuw behandelen zonder dat daaraan significante risico's zijn verbonden (zie rubriek 5.1).

Patiënten bij wie het zicht blijvend verbetert, mogen niet opnieuw worden behandeld. Patiënten bij wie het zicht verslechtert zonder dat dit wordt vertraagd door OZURDEX, mogen niet opnieuw worden behandeld.

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar aangaande intervallen bij herhaalde dosering van minder dan 6 maanden (zie rubriek 5.1).

Voor informatie over actuele veiligheidservaring met herhaalde toediening van meer dan 2 implantaten bij niet-infectieuze uveïtis in het posterieure segment en Retinal Vein Occlusion, zie rubriek 4.8.

Patiënten dienen na de injectie te worden gecontroleerd om snel te kunnen ingrijpen als er een infectie of verhoogde intraoculaire druk ontstaat (zie rubriek 4.4).

### Speciale populaties

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis nodig.

#### *Nierfunctiestoornissen*

OZURDEX is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen, maar voor deze populatie zijn geen speciale overwegingen nodig.

#### *Leverfunctiestoornissen*

OZURDEX is niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornissen, maar voor deze populatie zijn geen speciale overwegingen nodig.

#### *Pediatrische populatie*

Gebruik van OZURDEX in de pediatrische populatie voor

- diabetisch macula-oedeem
- macula-oedeem na BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) of na CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) is niet relevant.

De veiligheid en werkzaamheid van OZURDEX bij uveïtis in de pediatrische populatie zijn niet onderzocht. Hiervoor zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

OZURDEX is een intravitreaal implantaat voor eenmalig gebruik in applicator, uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik.

Elke applicator kan uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

De intravitreale injectieprocedure dient te worden uitgevoerd onder gecontroleerde aseptische omstandigheden, inclusief het gebruik van steriele handschoenen, een steriele afdekdoek en een steriel ooglidspeculum (of soortgelijk).

De patiënt moet worden geïnstrueerd om gedurende 3 dagen voor en na elke injectie dagelijks zelf breedspectrum-antimicrobiële druppels toe te dienen. Voorafgaand aan de injectie dient de perioculaire huid, het ooglid en het oculaire oppervlak te worden gedesinfecteerd (bijvoorbeeld met druppels povidonjodiumoplossing 5% op de conjunctiva zoals werd gedaan in de klinische

onderzoeken voor de goedkeuring van OZURDEX) en er dient adequate lokale anesthesie te worden toegepast. Verwijder de folieverpakking uit het doosje en controleer dit op beschadigingen (zie rubriek 6.6). Open de folieverpakking vervolgens op een steriele plaats en plaats de applicator voorzichtig op een steriele schaal. Verwijder voorzichtig de dop van de applicator. Na opening van de folieverpakking moet de applicator direct worden gebruikt.

Houd de applicator met één hand vast en trek de veiligheidslip recht van de applicator af. Verdraai of buig de lip niet. Houd de afgeschuinde kant van de naald weg van de sclera en voer de naald ongeveer 1 mm op in de sclera. Richt vervolgens op het midden van het oog in de vitreuze holte tot de silicone huls tegen de conjunctiva aanligt. Druk langzaam op de actuatorknop tot u een hoorbare klik hoort. Voordat de applicator uit het oog wordt teruggetrokken, moet u controleren of de actuatorknop wel volledig is ingedrukt en op gelijke hoogte met het oppervlak van de applicator is vergrendeld. Verwijder de naald in dezelfde richting als waarin deze in de vitreuze holte is ingebracht.

Controleer onmiddellijk na het injecteren van OZURDEX door middel van indirecte oftalmoscopie in het geïnjecteerde kwadrant of de implantatie geslaagd is. Visualisatie is in het merendeel van de gevallen mogelijk. In gevallen waarin het implantaat niet kan worden gevisualiseerd, kunt u met een steriel wattenstaafje lichte druk uitoefenen op de injectieplaats om het implantaat in beeld te brengen.

Na de intravitreale injectie moet de behandeling van de patiënt met een breed spectrum-antimicrobieel middel worden voortgezet.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie, met inbegrip van de meeste virale aandoeningen van de cornea en conjunctiva, inclusief actieve epitheliale herpes simplex keratitis (dendritische keratitis), vaccinia, varicella, mycobacteriële infecties en schimmelaandoeningen.
- Vergevoerd glaucoom dat niet afdoende kan worden gereguleerd met uitsluitend geneesmiddelen.
- Afake ogen met gescheurd achterste lenskapsel.
- Ogen met een intraoculaire lens in de voorste oogkamer, iris of transscleeraal gefixeerde intraoculaire lens en gescheurd achterste lenskapsel.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Intravitreale injecties, dus ook die met OZURDEX, kunnen in verband worden gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, verhoogde intraoculaire druk en loslating van de retina. De injectie dient altijd volgens een passende aseptische techniek te worden toegediend. Daarnaast moeten de patiënten na de injectie worden gecontroleerd om snel te kunnen ingrijpen als er een infectie of verhoogde intraoculaire druk ontstaat. Deze controle kan bestaan uit een controle van de perfusie van de oogzenuwkop direct na de injectie, tonometrie binnen 30 minuten na de injectie en biomicroscopie twee tot zeven dagen na de injectie.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd om elk symptoom dat kan duiden op endoftalmitis of een van de hiervoor genoemde effecten, zoals oogpijn of wazig zien, onmiddellijk te melden (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel, zoals patiënten met een lens in de achterste oogkamer (bijv. vanwege een cataractoperatie) en/of patiënten met een opening in de iris naar de vitreuze holte (bijv. als gevolg van iridectomie) met of zonder voorgeschiedenis van vitrectomie,

lopen het risico van migratie van het implantaat naar de voorste oogkamer. Migratie van het implantaat naar de voorste oogkamer kan cornea-oedeem tot gevolg hebben. Aanhoudend en ernstig cornea-oedeem kan bij progressie een cornea-transplantatie noodzakelijk maken. Bij andere dan de patiënten met een contra-indicatie (zie rubriek 4.3) bij wie OZURDEX niet mag worden toegepast, moet OZURDEX met voorzichtigheid worden gebruikt, en dan uitsluitend na een zorgvuldige afweging van risico's en voordelen. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd om een vroege diagnose en beheer van implantaatmigratie mogelijk te maken.

Het gebruik van corticosteroiden, waaronder OZURDEX, kan cataracten (waaronder posterieur subcapsulaire cataract), verhoogd IOD en steroïdgeïnduceerd glaucoom veroorzaken en kan resulteren in secundaire ooginfecties.

In klinisch onderzoek naar DME gedurende 3 jaar moest 59% van de patiënten met een eigen lens in het studie-oog dat werd behandeld met OZURDEX een cataractoperatie ondergaan aan het studie-oog (zie rubriek 4.8).

Na de eerste injectie blijkt de incidentie van cataract hoger bij patiënten met niet-infectieuze uveïtis van het posterieure segment, vergeleken met patiënten met BRVO/CRVO. In klinisch onderzoek naar BRVO/CRVO werd cataract vaker gemeld bij patiënten met een eigen lens die een tweede injectie kregen (zie rubriek 4.8). Slechts 1 van de 368 patiënten moest tijdens de eerste behandeling een cataractoperatie ondergaan en 3 van de 302 patiënten tijdens de tweede behandeling. In het onderzoek naar niet-infectieuze uveïtis moest 1 van de 62 patiënten met een eigen lens een cataractoperatie ondergaan na een enkele injectie.

De prevalentie van conjunctivale bloeding bij patiënten met niet-infectieuze uveïtis van het posterieure segment blijkt hoger, vergeleken met BRVO/CRVO en DME. Dit kan het gevolg zijn van de intravitreuse injectieprocedure of van gelijktijdig gebruik van lokale en/of systemische corticosteroiden of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen. Een behandeling is niet nodig, aangezien het spontaan geneest.

Zoals verwacht na een oculaire steroïdbehandeling en intravitreale injecties, kan een verhoging van de intraoculaire druk (IOD) optreden. De verhoging van IOD is doorgaans onder controle te houden met IOD-verlagende geneesmiddelen (zie rubriek 4.8). Bij de patiënten met een verhoging van de IOD van  $\geq 10$  mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde bleek bij het merendeel van deze patiënten dat deze IOD-verhoging optrad tussen 45 en 60 dagen na de injectie. Om die reden is regelmatige controle van de IOD, ongeacht de IOD bij baseline, noodzakelijk en elke verhoging na de injectie moet op passende wijze worden behandeld. Patiënten jonger dan 45 jaar met macula-oedeem na Retinal Vein Occlusion of ontsteking van het posterieure segment van het oog die zich presenteert als niet-infectieuze uveïtis, hebben een grotere kans op verhoging van de IOD.

Corticosteroiden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met oculaire virale (bijv. herpes simplex) infectie in de voorgeschiedenis en mogen niet worden gebruikt bij patiënten met actieve oculaire herpes simplex.

De veiligheid en werkzaamheid van OZURDEX, bij gelijktijdige toediening in beide ogen, zijn nog niet onderzocht. Daarom wordt gelijktijdige toediening in beide ogen niet aanbevolen.

OZURDEX is niet onderzocht bij patiënten met macula-oedeem secundair aan RVO met aanzienlijke ischemie van de retina. Daarom wordt OZURDEX bij deze patiënten niet aanbevolen.

Uit fase III-onderzoeken bij een beperkt aantal patiënten met diabetes type 1 is gebleken dat de respons op OZURDEX bij deze patiënten niet significant verschilt van patiënten met diabetes type 2.

Bij RVO werd van de patiënten die OZURDEX kregen toegediend 2% behandeld met antistollingsmiddelen; er waren geen meldingen van ongewenste bloedingen bij deze patiënten. Bij DME werd 8% van de patiënten behandeld met antistollingsmiddelen. Onder de patiënten die werden behandeld met antistollingsmiddelen was de frequentie van bloeding als bijwerking in de OZURDEX-groep vergelijkbaar met die in de placebogroep (29% vs. 32%). Onder de patiënten zonder antistollingsmiddelen meldde 27% van de patiënten die werden behandeld met OZURDEX bloeding als bijwerking, vergeleken met 20% in de placebogroep. Vitreuze bloeding werd bij patiënten die werden behandeld met OZURDEX vaker gemeld bij degenen die antistollingsmiddelen kregen (11%) dan bij degenen die geen antistollingsmiddelen kregen (6%).

Bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen, zoals clopidogrel, werden op een bepaald moment tijdens klinisch onderzoek bij maximaal 56% van de patiënten gebruikt. Voor patiënten die gelijktijdig bloedplaatjesaggregatieremmers gebruiken, werden bloedingen als bijwerking iets vaker gemeld bij patiënten die werden geïnjecteerd met OZURDEX (tot 29%) dan bij patiënten in de placebogroep (tot 23%), ongeacht de indicatie of het aantal behandelingen. De meest voorkomende bloedingsbijwerking die werd gemeld was conjunctivale bloeding (tot 24%).

OZURDEX moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met antistollingsmiddelen of bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen.

#### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en lokaal gebruik van corticosteroiden. Als zich bij een patiënt symptomen voordoen zoals wazig zicht of andere visusstoornissen, overweeg dan mogelijke oorzaken te onderzoeken zoals cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSC) die zijn gemeld na gebruik van systemische en lokale corticosteroiden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De systemische absorptie is minimaal en er worden geen interacties verwacht.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Onderzoek bij dieren heeft teratogene effecten aangetoond na lokale oftalmische toediening (zie rubriek 5.3). Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van intravitreaal toegediend dexamethason bij zwangere vrouwen. Langdurige systemische behandeling met glucocorticoiden tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op intra-uteriene groeiachterstand en insufficiëntie van de bijniere bij het pasgeboren kind. Daarom, hoewel wordt verwacht dat de systemische blootstelling van dexamethason zeer laag is na lokale, intraoculaire behandeling, wordt OZURDEX niet aanbevolen tijdens de zwangerschap tenzij het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

##### Borstvoeding

Dexamethason wordt met de moedermelk uitgescheiden. Er worden geen effecten verwacht op het kind als gevolg van de toedieningsweg en de daaruit voortvloeiende systemische niveaus. OZURDEX wordt echter niet aanbevolen tijdens borstvoeding tenzij echt noodzakelijk.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

OZURDEX kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen tijdelijk verminderd zicht hebben na toediening van OZURDEX via intravitreale injectie (zie rubriek 4.8). Zij mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat dit verholpen is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest wordt gemeld na behandeling met OZURDEX zijn bijwerkingen die vaak worden waargenomen bij oogheelkundige steroïdbehandelingen of intravitreale injecties (resp. verhoogde IOD, cataractvorming en conjunctivale of vitreale bloeding).

Minder vaak gemeld, maar wel ernstiger, zijn bijwerkingen als endoftalmitis, necrotiserende retinitis, loslating van de retina en scheur in de retina.

Met uitzondering van hoofdpijn en migraine zijn er geen systemische bijwerkingen op de medicatie geïdentificeerd bij gebruik van OZURDEX.

##### Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die worden beschouwd als verband houdend met de OZURDEX-behandeling uit de fase III-klinische trials (DME, BRVO/CRVO en uveïtis) en spontane meldingen worden vermeld overeenkomstig de MedDRA systeem/orgaanclassificatie in de tabel hieronder, op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### **Tabel 1 Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Migraine
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde intraoculaire druk**, cataract**, conjunctivale bloeding*
	Vaak	Oculaire hypertensie, subcapsulair cataract, vitreuze bloeding**, verminderde gezichtsscherpte*, aantasting/stoornis van het gezichtsvermogen, glasvochtloslating*, deeltjes in glasvocht*, troebel glasvocht*, blefaritis, oogpijn*, fotopsie*, conjunctivaal oedeem*, conjunctivale hyperemie*
	Soms	Necrotiserende retinitis, endoftalmitis*, glaucoom, loslating van de retina*, scheur in retina*, hypotonie van het oog*, ontsteking van de voorste oogkamer*, cellen/lichtflitsen in de voorste oogkamer*, abnormaal gevoel in het oog*, pruritis van het ooglid, sclerale hyperemie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Dislocatie van het implantaat (migratie van implantaat) met of zonder cornea-oedeem (zie ook rubriek 4.4), complicatie bij plaatsing van het implantaat, met letsel aan het oogweefsel als gevolg* (onjuiste plaatsing van implantaat)

\* wijst op bijwerkingen die in verband worden gebracht met de intravitreale injectieprocedure (de frequentie van deze bijwerkingen staat in verhouding tot het aantal behandelingen).

\*\* in een 24 maanden durend observationeel onderzoek in de praktijk tijdens de behandeling van macula-oedeem na RVO en niet-infectieuze uveïtis in het posterieure segment van het oog werden deze bijwerkingen vaker gemeld bij patiënten die >2 injecties kregen dan bij patiënten die ≤2 injecties kregen: cataractvorming (24,7% vs. 17,7%), cataractprogressie (32,0% vs. 13,1%), vitreuze bloeding (6,0% vs. 2,0%) en verhoogde IOD (24,0% vs. 16,6%).

### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Diabetisch macula-oedeem

De klinische veiligheid van OZURDEX bij patiënten met diabetisch macula-oedeem is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-onderzoeken. In beide onderzoeken werden in totaal 347 patiënten gerandomiseerd naar toediening van OZURDEX en 350 naar toediening van placebo.

Tijdens de gehele onderzoeksperiode bleken de meest frequent gemelde bijwerkingen in het studie-oog van patiënten die OZURDEX kregen, cataract en verhoogde IOD (zie hieronder).

In het 3 jaar durende klinisch onderzoek naar DME had 87% van de patiënten met een eigen lens in het studie-oog dat werd behandeld met OZURDEX op baseline in enige mate last van vertroebeling van de lens/beginnend cataract. De incidentie van alle waargenomen vormen van cataract (d.w.z. corticaal, diabetisch, nucleair, subcapsulair en lenticulair cataract en cataract) bedroeg over 3 jaar onderzoek 68% bij patiënten met een eigen lens in het studie-oog die OZURDEX kregen. 59% van de patiënten met een eigen lens in het studie-oog moest voor het laatste bezoek een cataractoperatie ondergaan, waarvan het grootste deel plaatsvond in het 2e en 3e onderzoeksjaar.

De gemiddelde IOD in het studie-oog was op baseline in beide behandelingsgroepen gelijk (15,3 mmHg). De gemiddelde IOD-verhoging ten opzichte van baseline was niet hoger dan



3,2 mmHg bij alle bezoeken in de OZURDEX-groep, waarbij de gemiddelde IOD het hoogst was bij het bezoek 1,5 maand na de injectie, en 6 maanden na elke injectie weer ongeveer terug was op de baselinewaarde. IOD-verhoging na OZURDEX-behandeling kwam niet vaker voor en was niet hoger bij herhaalde injectie van OZURDEX.

28% van de patiënten die OZURDEX kregen, had bij een of meer bezoeken tijdens het onderzoek een IOD-verhoging van  $\geq 10$  mmHg ten opzichte van baseline. Op baseline had 3% van de patiënten IOD-verlagende geneesmiddelen nodig. In totaal had 42% van de patiënten op enig moment tijdens het onderzoek van 3 jaar IOD-verlagende geneesmiddelen in het studie-oog nodig, waarbij de meerderheid van deze patiënten meer dan één geneesmiddel nodig had. De piek van het gebruik (33%) viel tijdens de eerste 12 maanden en bleef van jaar tot jaar vergelijkbaar.

4 van de patiënten (1%) die OZURDEX kregen, moest procedures ondergaan in het studie-oog voor behandeling van verhoogd IOD. 1 patiënt die OZURDEX kreeg moest een trabeculectomie ondergaan om door steroïde geïnduceerde IOD-verhoging onder controle te brengen, 1 patiënt moest een trabeculectomie ondergaan vanwege fibrine dat in de voorste oogkamer de uitstroom van kamerwater blokkeerde en zo de IOD verhoogde, 1 patiënt onderging een iridotomie vanwege nauwehoekglaucoom, en 1 patiënt onderging een iridectomie vanwege een cataractoperatie. Verwijdering van het implantaat door vitrectomie om de IOD onder controle te brengen, was bij geen van de patiënten nodig.

#### BRVO/CRVO

De klinische veiligheid van OZURDEX bij patiënten met macula-oedeem na Central of Branch Retinal Vein Occlusion is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-onderzoeken. In totaal werden 427 patiënten gerandomiseerd voor toediening van OZURDEX en 426 voor toediening van placebo in de twee Fase III-onderzoeken. In totaal hebben 401 patiënten (94%), gerandomiseerd voor en behandeld met OZURDEX, de initiële behandelperiode (tot dag 180) voltooid.

In totaal 47,3% van de patiënten heeft minimaal één bijwerking ervaren. De meest frequent gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met OZURDEX waren verhoogde intraoculaire druk (24,0%) en conjunctivale bloeding (14,7%).

Het bijwerkingenprofiel voor BRVO-patiënten was gelijk aan dat van CRVO-patiënten, hoewel de totale incidentie van bijwerkingen hoger was voor de subgroep patiënten met CRVO.

De verhoogde intraoculaire druk (IOD) met OZURDEX bereikte een piek op dag 60 en daalde weer tot uitgangsniveau op dag 180. Stijgingen van de IOD hoefden niet behandeld te worden of werden behandeld met een tijdelijk gebruik van lokale IOD-verlagende geneesmiddelen. Tijdens de initiële behandelperiode moest 0,7% (3/421) van de patiënten die OZURDEX hadden gekregen, behandeld worden door middel van laserprocedures of chirurgische procedures voor de verhoogde IOD in het studie-oog, vergeleken met 0,2% (1/423) van de patiënten met placebo.

Het bijwerkingenprofiel van 341 patiënten die werden geanalyseerd na een tweede injectie met OZURDEX was gelijk aan het profiel na de eerste injectie. In totaal 54% van de patiënten heeft minimaal één bijwerking ervaren. De incidentie van verhoogde IOD (24,9%) was gelijk aan de incidentie na de eerste injectie en keerde evenzo terug naar baseline op open-label dag 180. De totale incidentie van cataract was hoger na 1 jaar, vergeleken met de eerste 6 maanden.

#### Uveïtis

De klinische veiligheid van OZURDEX voor patiënten met ontsteking van het posterieure segment van het oog die zich presenteert als een niet-infectieuze uveïtis, is onderzocht in een enkelvoudig, multicenter, geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek.

In totaal werden 77 patiënten gerandomiseerd voor toediening van OZURDEX en 76 voor toediening van placebo. In totaal voltooiden 73 patiënten (95%), gerandomiseerd en behandeld met OZURDEX, het 26 weken durende onderzoek.

De meest frequent gemelde bijwerkingen in het studie-oog van patiënten die OZURDEX kregen, bleken conjunctivale bloeding (30,3%), verhoogde intraoculaire druk (25,0%) en cataract (11,8%).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Mocht er sprake zijn van een overdosering, dan dient de intraoculaire druk te worden gecontroleerd en behandeld, als de behandelende arts dit nodig acht.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologische middelen, ontstekingsremmende middelen. ATC-code: S01BA01

Van dexamethason, een krachtig corticosteroid, is aangetoond dat het ontsteking onderdrukt door remming van oedeem, fibrineafzetting, capillaire lekkage en fagocytair migratie van de inflammatoire respons. Vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) is een cytokine die bij macula-oedeem in verhoogde concentraties tot expressie wordt gebracht. Het is een krachtige promotor van vasculaire permeabiliteit. Van corticosteroiden is aangetoond dat het de expressie van VEGF remt. Daarnaast voorkomen corticosteroiden de afgifte van prostaglandinen, waarvan enkele zijn geïdentificeerd als mediator van cystoid macula-oedeem.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Diabetisch macula-oedeem

De werkzaamheid van OZURDEX werd beoordeeld in twee drie jaar durende, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde parallelonderzoeken met identieke opzet met in totaal 1.048 patiënten (onderzoeken 206207-010 en 206207-011). In totaal werden 351 patiënten gerandomiseerd naar OZURDEX, 347 naar dexamethason 350 µg en 350 patiënten naar placebo.

Patiënten kwamen in aanmerking voor herbehandeling op basis van een retinadikte > 175 micron van het centrale subveld gemeten met optische coherentie tomografie (OCT), of interpretatie van de OCT door de onderzoeker die duidt op bewijs van residueel retinaal oedeem bestaande uit intraretinale cysten, of gebieden met toegenomen retinadikte in of om het centrale subveld. Patiënten werden tot 7 keer behandeld met tussenpozen van niet meer dan ongeveer om de 6 maanden.

Escapebehandeling was toegestaan in elke fase, als de onderzoeker dit noodzakelijk achtte, maar dit leidde ertoe dat patiënten zich terugtrokken uit het onderzoek.

In totaal 36% van de met OZURDEX behandelde patiënten staakte voortijdig de deelname aan het onderzoek om welke reden dan ook in vergelijking met 57% van de patiënten die placebo kregen. Beëindiging van deelname als gevolg van bijwerkingen was bij de behandelde en de placebogroepen vergelijkbaar (13% vs. 11%). Beëindiging van deelname door gebrek aan werkzaamheid was in de OZURDEX-groep lager dan in de placebogroep (7% vs. 24%).

De primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor de onderzoeken 206207-010 en -011 worden gepresenteerd in tabel 2. De visusverbetering in de DEX700-groep werd verstoord door de vorming van cataract. De visus verbeterde opnieuw na verwijdering van cataract.

**Tabel 2. Doeltreffendheid in onderzoek 206207-010 en 206207-011 (ITT-populatie)**

Eindpunt	Studie 206207-010		Studie 206207-011		Gepoolde studies 206207-010 en 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Sham N = 165	DEX 700 N = 188	Sham N = 185	DEX 700 N = 351	Sham N = 350
Gemiddelde wijziging in BCVA-gemiddelde over 3 jaar, AUC-benadering (letters)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P-waarde	0,016		0,366		0,023	
Verbetering BCVA $\geq$ 15 letters vanaf baseline in jaar 3/laatste bezoek (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P-waarde	0,038		0,003		< 0,001	
Wijziging in gemiddelde BCVA vanaf baseline in jaar 3/laatste bezoek (letters)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P-waarde	0,020		0,505		0,054	
Gemiddelde wijziging in gemiddelde retinale dikte OCT in centraal subveld over 3 jaar, AUC-benadering ( $\mu$ m)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P-waarde	<0,001		< 0,001		< 0,001	

De primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor de gepoolde analyse van pseudofakische patiënten worden gepresenteerd in tabel 3.

**Tabel 3. Doeltreffendheid bij pseudofakische patiënten (gepoolde onderzoeken 206207-010 en 206207-011)**

Eindpunt	DEX 700 N = 86	Placebo N = 101	P-waarde
Gemiddelde wijziging in BCVA-gemiddelde over 3 jaar, AUC-benadering (letters)	6,5	1,7	< 0,001
Verbetering BCVA $\geq$ 15 letters vanaf baseline in jaar 3/laatste bezoek (%)	23,3	10,9	0,024
Wijziging in gemiddelde BCVA vanaf baseline in jaar 3/laatste bezoek	6,1	1,1	0,004
Gemiddelde wijziging in gemiddelde retinale dikte OCT in centraal subveld over 3 jaar, AUC-benadering ( $\mu\text{m}$ )	-131,8	-50,8	< 0,001

De primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor de gepoolde analyse van patiënten die eerder zijn behandeld, worden gepresenteerd in tabel 4.

**Tabel 4. Doeltreffendheid bij patiënten die eerder zijn behandeld (gepoolde onderzoeken 206207-010 en 206207-011)**

Eindpunt	DEX 700 N = 247	Placebo N = 261	P-waarde
Gemiddelde wijziging in BCVA-gemiddelde over 3 jaar, AUC-benadering (letters)	3,2	1,5	0,024
Verbetering BCVA $\geq$ 15 letters vanaf baseline in jaar 3/laatste bezoek (%)	21,5	11,1	0,002
Wijziging in gemiddelde BCVA vanaf baseline in jaar 3/laatste bezoek	2,7	0,1	0,055
Gemiddelde wijziging in gemiddelde retinale dikte OCT in centraal subveld over 3 jaar, AUC-benadering ( $\mu\text{m}$ )	-126,1	-39,0	< 0,001

#### BRVO/CRVO

De werkzaamheid van OZURDEX werd beoordeeld in twee multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde parallelonderzoeken met identieke opzet met in totaal 1.267 patiënten, die werden gerandomiseerd voor behandeling met dexamethason 350  $\mu\text{g}$  of 700  $\mu\text{g}$  implantaten of placebo (onderzoeken 206207-008 en 206207-009). In totaal werden 427 patiënten gerandomiseerd toegewezen aan OZURDEX, 414 aan dexamethason 350  $\mu\text{g}$  en 426 patiënten aan placebo.

Op basis van de gepoolde analysesresultaten liet de behandeling met OZURDEX-implantaten een statistisch significant grotere incidentie van responders zien, gedefinieerd als patiënten die 90 dagen na injectie van een enkel implantaat een verbetering van  $\geq$  15 letters bereikten ten opzichte van baseline in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA, Best Corrected Visual Acuity), vergeleken met placebo ( $p < 0,001$ ).

Het deel van de patiënten dat het primaire werkzaamheidseffect van een verbetering van  $\geq$  15 letters ten opzichte van baseline in BCVA na injectie van één implantaat bereikte, wordt weergegeven in tabel 5. Op het eerste observatietijdpunt op dag 30 werd een behandelingseffect gezien. Het maximale behandelingseffect werd gezien op dag 60 en het verschil in incidentie van responders was statistisch significant in het voordeel van OZURDEX, vergeleken met placebo, op alle tijdpunten tot dag 90 na injectie. Op dag 180 was er nog steeds een numeriek groter aantal responders met een verbetering van  $\geq$  15 letters ten opzichte van baseline in BCVA onder de

patiënten die werden behandeld met OZURDEX, vergeleken met placebo.

**Tabel 5. Percentage van de patiënten met een verbetering van  $\geq 15$  letters ten opzichte van baseline best gecorrigeerde gezichtsscherpte in het studie-oog (gepooled, ITT-populatie)**

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

<sup>a</sup> Percentage significant hoger met OZURDEX, vergeleken met placebo ( $p < 0,001$ )

De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline BCVA was op alle tijdpunten aanzienlijk groter met OZURDEX, vergeleken met placebo.

In elk Fase III-onderzoek en de gepoolde analyse bleek de tijd nodig om de verbetering van  $\geq 15$  letters (3 regels) in de cumulatieve BCVA-responscurves te bereiken, significant anders met OZURDEX in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ ): de met OZURDEX behandelde patiënten bereikten eerder een verbetering van 3 regels in BCVA dan de placebobehandelde patiënten.

OZURDEX bleek numeriek superieur aan placebo voor wat betreft de preventie van gezichtsverlies, zoals bleek uit een kleiner aantal patiënten in de OZURDEX-groep bij wie het zicht met  $\geq 15$  letters verslechterde gedurende de beoordelingsperiode van 6 maanden.

In elk van de Fase III-onderzoeken en in de gepoolde analyse bleek de gemiddelde retinadikte significant kleiner en de gemiddelde afname ten opzichte van baseline significant groter met OZURDEX (-207,9 micron), vergeleken met placebo (-95,0 micron) op dag 90 ( $p < 0,001$ , gepoolde gegevens). Het behandelingseffect zoals dit werd beoordeeld aan de hand van BCVA op dag 90 werd derhalve door deze anatomische bevinding ondersteund. Op dag 180 bleek de gemiddelde afname van de retinadikte (-119,3 micron), vergeleken met placebo, niet significant.

Patiënten met een BCVA-score van  $< 84$  OF een retinadikte  $> 250$  micron bij optische coherentie tomografie (OCT) en bij wie, naar de mening van de onderzoeker, behandeling geen risico zou inhouden, kwamen in aanmerking voor een OZURDEX-behandeling in een open-labelverlengingsfase. Van de patiënten die in de open-labelfase werden behandeld, kreeg 98% 5 tot 7 maanden na de initiële behandeling een OZURDEX-injectie.

Voor wat betreft de initiële behandeling werd een piekrespons gezien op dag 60 van de open-labelfase. De cumulatieve responsfrequentie was hoger tijdens de open-labelfase bij de patiënten die twee opeenvolgende OZURDEX-injecties kregen, vergeleken met patiënten die in de initiële fase geen OZURDEX-injectie hadden ontvangen.

Vergeleken met de eerste behandeling was het deel responders na de tweede behandeling op elk tijdpunt altijd groter. Uitstel van de behandeling met 6 maanden resulteert echter in een lager aantal responders op alle tijdpunten in de open-labelfase, vergeleken met die patiënten die een tweede OZURDEX-injectie kregen.

### Uveïtis

De klinische werkzaamheid van OZURDEX is onderzocht in een enkelvoudig, multicenter, geblijnde, gerandomiseerd onderzoek naar de behandeling van niet-infectieuze oculaire ontsteking van het posterieure segment bij patiënten met uveïtis.

In totaal werden 229 patiënten gerandomiseerd toegewezen aan dexamethason 350 µg- of 700 µg-implantaten of placebo. Van deze patiënten werden in totaal 77 patiënten gerandomiseerd toegewezen aan OZURDEX, 76 aan dexamethason 350 µg en 76 aan placebo. In totaal voltooidde 95% van de patiënten het 26 weken durende onderzoek.

Het aantal patiënten met een glasvochttroebelingscore van 0 in het studie-oog in week 8 (primaire eindpunt) bleek 4 maal hoger met OZURDEX (46,8%), vergeleken met placebo (11,8%),  $p < 0,001$ . De statistische superioriteit hield aan tot en met week 26 ( $p \leq 0,014$ ), zoals weergegeven in Tabel 6.

De cumulatieve responsnelheidscurves (tijd tot glasvochttroebelingscore 0) waren significant anders voor de OZURDEX-groep vergeleken met de placebogroep ( $p < 0,001$ ), waarbij de patiënten die dexamethason kregen een eerdere start en een grotere behandelingsrespons vertoonden.

De afname van de glasvochttroebelingscore ging vergezeld van een verbetering in visus. Het aantal patiënten met een verbetering van minimaal 15 letters ten opzichte van baseline BCVA in het studie-oog in week 8 bleek meer dan 6 maal hoger met OZURDEX (42,9%) vergeleken met placebo (6,6%),  $p < 0,001$ . De statistische superioriteit werd behaald in week 3 en hield aan tot en met week 26 ( $p < 0,001$ ), zoals weergegeven in Tabel 6.

Het percentage patiënten dat escapemedicatie nodig had vanaf baseline tot week 8 was bijna 3 maal zo laag met OZURDEX (7,8%) vergeleken met placebo (22,4%),  $p = 0,012$ .

**Tabel 6. Percentage van de patiënten met een glasvochttroebelingscore van nul en een verbetering van  $\geq 15$  letters ten opzichte van baseline best gecorrigeerde gezichtsscherpte in het studie-oog (ITT-populatie)**

Bezoek	Glasvochttroebelingscore van nul		BCVA-verbetering ten opzichte van baseline van $\geq 15$ letters	
	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76
Week 3	23,4%	11,8%	32,5% <sup>a</sup>	3,9%
Week 6	42,9% <sup>a</sup>	9,2%	41,6% <sup>a</sup>	7,9%
Week 8	46,8% <sup>a</sup>	11,8%	42,9% <sup>a</sup>	6,6%
Week 12	45,5% <sup>a</sup>	13,2%	41,6% <sup>a</sup>	13,2%
Week 16	40,3% <sup>b</sup>	21,1%	39,0% <sup>a</sup>	13,2%
Week 20	39,0% <sup>c</sup>	19,7%	40,3% <sup>a</sup>	13,2%
Week 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>  $p = 0,014$

### Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau verleent ontheffing van de verplichting de resultaten van onderzoeken met OZURDEX in alle subgroepen van de pediatrische populatie voor retinale vasculaire occlusie en tevens voor diabetisch macula-oedeem in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaconcentraties werden verkregen van een subgroep van 21 patiënten in de twee zes maanden durende RVO-werkzaamheidsonderzoeken, voorafgaand aan plaatsing en op dag 7, 30, 60 en 90 na intravitreale injectie van een enkel intravitreaal implantaat met 350 µg of 700 µg dexamethason. Vijfennegentig procent van de plasmaconcentratiewaarden van dexamethason voor de 350 µg-dosisgroep en 86% voor de 700 µg-dosisgroep bleef onder de onderste kwantificeringslimiet (0,05 ng/mL). De hoogste plasmaconcentratiewaarde van 0,094 ng/mL werd gezien bij één patiënt uit de 700 µg-groep. De plasmaconcentratie van dexamethason leek geen verband te houden met leeftijd, lichaamsgewicht of het geslacht van de patiënt.

Plasmaconcentraties werden verkregen van een subgroep van patiënten in de twee hoofdonderzoeken naar DME voorafgaand aan toediening en op dag 1, 7, en 21, en vervolgens 1,5 en 3 maanden na intravitreale injectie van een enkel intravitreaal implantaat met 350 µg of 700 µg dexamethason. Honderd procent van de plasmaconcentratiewaarden van dexamethason voor de 350 µg-dosisgroep en 90% voor de 700 µg-dosisgroep bleef onder de onderste kwantificeringslimiet (0,05 ng/mL). De hoogste plasmaconcentratiewaarde van 0,102 ng/mL werd gezien bij één patiënt uit de 700 µg-groep. De plasmaconcentratie van dexamethason leek geen verband te houden met leeftijd, lichaamsgewicht of het geslacht van de patiënten.

In een zes maanden durend onderzoek bij apen was de  $C_{max}$  van dexamethason in het oogvocht na één intravitreale injectie met OZURDEX, 100 ng/mL op dag 42 na de injectie en 5,57 ng/mL op dag 91. Dexamethason bleef tot 6 maanden na de injectie aantoonbaar in het oogvocht. De rangorde van dexamethasonconcentratie was retina > iris > corpus ciliare > oogvocht > kamerwater > plasma.

In een *in vitro* metabolismeonderzoek werden na incubatie van [14C]-dexamethason met humane cornea, iris-corpora ciliare, choroïd, retina, oogvocht en scleraweefsel, gedurende 18 uur, geen metabolieten waargenomen. Dit is in overeenstemming met de resultaten van de oculaire metabolismeonderzoeken bij konijnen en apen.

Dexamethason wordt uiteindelijk gemetaboliseerd tot in vet en water oplosbare metabolieten die kunnen worden uitgescheiden in gal en urine.

De OZURDEX-matrix wordt langzaam afgebroken tot melkzuur en glycolzuur door middel van simpele hydrolyse, waarna het verder wordt afgebroken tot koolstofdioxide en water.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinisch onderzoek werden uitsluitend waargenomen bij doses die geacht worden voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens mag worden blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Voor OZURDEX zijn geen gegevens beschikbaar ten aanzien van mutageniciteit, carcinogeniciteit, reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit. Van dexamethason is gebleken dat het teratogeen is in muizen en konijnen na lokale oftalmische applicatie.

Blootstelling met dexamethason aan het gezonde/niet behandelde oog via contralaterale diffusie is waargenomen in konijnen na toediening van het implantaat aan het posterieure segment van het oog.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ester terminus 50:50 poly-(D,L-lactide-co-glycolide).  
Zuur terminus 50:50 poly-(D,L-lactide-co-glycolide).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Elke verpakking bevat:

Eén steriel, implanteerbaar staafvormig implantaat met vertraagde afgifte dat 700 microgram dexamethason bevat, geplaatst in de naald (roestvrij staal) van een wegwerpbare applicator.

De applicator bestaat uit een plunjer (roestvrij staal) in een naald waar het implantaat door een huls (silicone) in positie wordt gehouden. De plunjer wordt bediend door middel van een hendel aan de zijkant van de romp van de applicator. De naald wordt door een kapje beschermd en de hendel door een veiligheidsslip.

De applicator met het implantaat is verpakt in een verzegelde folieverpakking met een droogmiddel.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

OZURDEX is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke applicator kan uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

De applicator mag niet worden gebruikt als de verzegeling van de folieverpakking met de applicator is beschadigd. Na opening van de folieverpakking moet de applicator direct worden gebruikt.

Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road,  
Co. Mayo  
Westport  
Ierland



**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/638/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/07/2010

Datum van laatste herziening: 23/03/2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport, Co Mayo  
Ierland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update worden ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het in de handel brengen in een of meer Lidstaten, dient de vergunninghouder het definitieve educatieve materiaal overeen te komen met de nationale registratieautoriteit.

De vergunninghouder dient er na besprekingen en in overeenstemming met de nationale bevoegde autoriteiten van alle lidstaten waar OZURDEX op de markt wordt gebracht, voor te zorgen dat alle oogklinieken waar OZURDEX naar verwachting zal worden gebruikt, bij en na de introductie worden voorzien van een actueel informatiepakket voor artsen, met daarin:

- informatie voor de arts;
- pictogram met de intravitreale injectieprocedure;
- informatiepakketten voor de patiënt.

Het informatiepakket voor de arts dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:

- de Samenvatting van de Productkenmerken;
- aseptische technieken om het risico op infectie zoveel mogelijk te beperken;
- het gebruik van antibiotica;
- technieken voor intravitreale injectie;
- bewaking patiënt na IVT-injectie;
- belangrijke klachten en symptomen van bijwerkingen van IVT-injecties, waaronder verhoogde intraoculaire druk, glaucoom, oculaire hypertensie, cataract, traumatisch cataract dat verband houdt met de injectietechniek, glasvochtloslating, vitreuze hemorrhagie, endoftalmitis, loslating van de retina, retinascheur, dislocatie van het hulpmiddel en onjuiste plaatsing van het implantaat;
- de belangrijkste klachten en symptomen moeten omvatten: verslechtering van het zicht na de injectie; pijn of ongemak in of rond het oog; roodheid van het oog die erger wordt; meer deeltjes of vlekken in het gezichtsveld; afscheiding uit het oog;
- behandeling van bijwerkingen als gevolg van IVT-injectie.

Het informatiepakket voor de patiënt dient zowel in de vorm van een informatiefolder voor de patiënt als in de vorm van een audio-cd te worden geleverd en dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:

- bijsluiter voor de patiënt;
- voorbereiding voor de OZURDEX-behandeling;
- de stappen na behandeling met OZURDEX;
- belangrijke klachten en symptomen van ernstige bijwerkingen, waaronder: verslechtering van het zicht na de injectie; pijn of ongemak in of rond het oog; roodheid van het oog die erger wordt; meer deeltjes of vlekken in het gezichtsveld; afscheiding uit het oog;
- wanneer moet dringend contact worden opgenomen met de zorgverlener.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**VERPAKKING EN UITGEBREID LABEL DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OZURDEX 700 microgram intravitreaal implantaat in applicator  
dexamethason

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Eén implantaat bevat 700 microgram dexamethason

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat  
Ester terminus 50:50 poly-(D,L-lactide-co-glycolide).  
Zuur terminus 50:50 poly-(D,L-lactide-co-glycolide).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Eén intravitreaal implantaat in applicator.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor eenmalig gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intravitreaal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet gebruiken als de verzegeling van de folieverpakking beschadigd is.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Zodra de verpakking geopend is, moet de applicator direct worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/638/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaard

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**APPLICATORLABEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

OZURDEX 700 microgram intravitreaal implantaat in applicator  
dexamethason  
Intravitreaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 implantaat

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **OZURDEX 700 microgram intravitreaal implantaat in applicator dexamethason**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is OZURDEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is OZURDEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in OZURDEX is dexamethason. Dexamethason behoort tot een groep van geneesmiddelen die corticosteroïden worden genoemd.

OZURDEX wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- verslechterd zicht ten gevolge van diabetisch macula-oedeem (DME), als u al geopereerd bent voor staar, of als u eerder niet gereageerd heeft op, of niet geschikt wordt geacht voor andere soorten behandelingen. Diabetisch macula-oedeem is een zwelling van de lichtgevoelige laag aan de achterzijde van het oog, de macula genaamd. DME is een aandoening die voorkomt bij sommige mensen met diabetes.
- Verslechterd zicht dat wordt veroorzaakt door een verstopping van bloedvaten in het oog. Door deze verstopping ontstaat een ophoping van vocht die zwelling veroorzaakt in het gebied van de retina (het netvlies, de lichtgevoelige laag aan de achterzijde van het oog), de macula genaamd.

Zwelling van de macula kan leiden tot beschadiging. Dit heeft een nadelige invloed op uw centrale zicht, dat u gebruikt voor taken zoals lezen. OZURDEX vermindert de zwelling van de macula, waardoor verdere beschadiging van de macula wordt beperkt of voorkomen.

- Ontsteking van de achterzijde van het oog. Deze ontsteking resulteert in een afname van het zicht en/of de aanwezigheid van deeltjes in het oog (zwarte punten of sliertige lijntjes die door het gezichtsveld bewegen). OZURDEX vermindert deze ontsteking.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- u bent allergisch voor dexamethason of voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten (zoals aangegeven in rubriek 6);
- u heeft een infectie in of rond het oog, ongeacht de aard (bacterie, virus of schimmel);
- u heeft glaucoom of een hoge druk in uw oog, welke niet voldoende kan worden gereguleerd met de geneesmiddelen die u krijgt;
- het te behandelen oog heeft geen lens en de achterkant van het lenskapsel (“het zakje”) is gescheurd;
- het te behandelen oog heeft een staaroperatie ondergaan en heeft een kunstlens die in de voorste oogkamer werd geïmplantéerd (intraoculaire lens in voorste oogkamer), of was gefixeerd aan het oogwit (sclera) of aan het gekleurde deel van het oog (iris), en de achterkant van het lenskapsel (“het zakje”) is gescheurd.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Voordat u de OZURDEX-injectie krijgt, moet u uw arts vertellen:

- of u een staar- of irisoperatie heeft ondergaan (de iris is het gekleurde gedeelte van het oog dat de hoeveelheid licht die het oog binnenkomt, regelt) of een operatie om gel (vitreus vocht) uit het binnenste van het oog te verwijderen;
- of u bloedverdunnende middelen gebruikt;
- of u een steroïdaal of niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel slikt of in het oog krijgt toegediend;
- of u in het verleden een herpes simplex-infectie in het oog heeft gehad (een zweer op het oog die er al lang zit of wondjes op het oog).

Een enkele keer kan de injectie met OZURDEX een infectie binnen in het oog veroorzaken, met pijn of roodheid in het oog, of loslating of scheuring van de retina. Het is belangrijk om een dergelijke infectie zo snel mogelijk te identificeren en te behandelen. Meld het onmiddellijk aan uw arts als u last krijgt van ergere pijn in het oog of toenemend ongemak, verergerende roodheid van de ogen, lichtflitsen en een plotselinge toename van zwevende vlekjes, zogenaamde ‘mouches volantes’, gedeeltelijk geblokkeerd zicht, verminderd zicht of toenemende gevoeligheid voor licht na de injectie.

Bij bepaalde patiënten kan de druk in het oog toenemen waarna zich mogelijk glaucoom ontwikkelt. Dit is iets dat u zelf mogelijk niet merkt, daarom zal uw arts u regelmatig controleren en indien nodig behandelen om de druk in het oog te verlagen.

Bij de meerderheid van de patiënten die nog geen staaroperatie hebben ondergaan, kan na herhaalde behandeling met OZURDEX vertroebeling van de natuurlijke lens van het oog (staar) vóórkomen. Als dit gebeurt, zal uw zicht achteruitgaan en moet u waarschijnlijk worden geopereerd om de staar te verwijderen. Uw arts zal u adviseren over het juiste moment voor deze operatie, maar u moet er rekening mee houden dat uw zicht voor de operatie net zo slecht is als, of nog slechter dan het was voor u uw eerste OZURDEX-injecties kreeg.

Bij patiënten met een scheur in de achterkant van het lenskapsel en/of een opening in de iris kan het implantaat van de achterkant naar de voorkant van het oog bewegen. Dit kan leiden tot opzwellen van de heldere laag aan de voorkant van het oog en wazig zicht veroorzaken. Als dit lange tijd aanhoudt en niet wordt behandeld, is weefseltransplantatie wellicht noodzakelijk.

Gelijktijdige injectie van OZURDEX in beide ogen is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen. Uw arts mag OZURDEX niet tegelijkertijd in beide ogen injecteren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van OZURDEX bij kinderen en jongeren is niet onderzocht en wordt daarom niet aangeraden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast OZURDEX nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan, of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er is geen ervaring met het gebruik van OZURDEX bij zwangere vrouwen of tijdens het geven van borstvoeding. OZURDEX mag tijdens de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding niet worden gebruikt, tenzij uw arts van mening is dat dit toch noodzakelijk is. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Na de behandeling met OZURDEX kunt u kortstondig een enigszins verminderd zicht hebben. In dat geval mag u geen voertuigen besturen of instrumenten of machines gebruiken tot uw zicht weer verbetert.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Alle OZURDEX-injecties worden toegediend door een daarvoor gekwalificeerde oogarts.

De aanbevolen dosis is één implantaat, toegediend door middel van een injectie in het oog. Als het effect van deze infectie afneemt, kan er nog een implantaat in het oog worden geïnjecteerd als uw arts dat raadzaam acht.

Uw arts zal u vragen om gedurende 3 dagen voor en na elke injectie dagelijks oogdruppels met antibioticum te gebruiken om een ooginfectie te voorkomen. Volg deze aanwijzingen zorgvuldig op.

Op de dag van de injectie kan uw arts oogdruppels met antibioticum toedienen om een infectie te voorkomen. Voorafgaand aan de injectie zal uw arts uw oog en ooglid schoonmaken. Uw arts zal u ook een lokale verdoving geven om eventuele pijn die u van de injectie heeft, te verminderen of te voorkomen. Tijdens het injecteren van OZURDEX kunt u een “klikje” horen; dit is normaal.

### **Gedetailleerde informatie voor uw arts over het injecteren van OZURDEX treft u aan in de verpakking van het geneesmiddel.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij OZURDEX:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

verhoogde druk in het oog, vertroebeling van de lens (staar), bloeding van het oogoppervlak\*

Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen):

hoge druk in het oog, vertroebeling aan de achterkant van de lens, bloeding in het inwendige van het oog\*, verslechtering van zicht\*, moeite met helder zien, afscheuring van het glasvocht van de lichtgevoelige laag aan de achterzijde van het oog (glasvochtloslating)\*, een gevoel van vlekjes voor het oog (waaronder zwevende vlekjes of 'mouches volantes')\*, het gevoel door mist of nevel te kijken\*, ontsteking van het ooglid, pijn in het oog\*, lichtflitsen zien\*, zwelling van de laag over het oogwit\*, roodheid van het oog\*, hoofdpijn

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen):

een ernstige ontsteking aan de achterkant van het oog (meestal door een virusinfectie), ernstige infectie of ontsteking binnen het oog\*, glaucoom (een oogziekte waarbij een verhoogde oogdruk in verband wordt gebracht met schade aan de oogzenuw), loslating van de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog\* (loslating van de retina), afscheuring van de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog\* (retinascheur), een afname in de oogdruk die in verband wordt gebracht met lekkage van het (vitreuze) oogvocht binnen in het oog\*, ontsteking in het voorste deel van het oog\*, verhoging in proteïnes en cellen in het voorste deel van het oog door ontsteking\*, abnormaal gevoel in het oog\*, jeuk aan het ooglid, roodheid van het oogwit\*, migratie van het OZURDEX-implantaat van de achterkant naar de voorkant van het oog, met als gevolg wazig of verminderd zicht en mogelijk zwelling van het doorzichtige deel van het oog (cornea)\*, onbedoelde onjuiste plaatsing van het OZURDEX-implantaat\*, migraine

*\*Deze bijwerkingen worden mogelijk veroorzaakt door de injectieprocedure en niet door het OZURDEX-implantaat zelf. Hoe meer injecties u krijgt, hoe meer deze bijwerkingen kunnen optreden.*

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de folieverpakking na EXP.: Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is dexamethason.
- Elk implantaat bevat 700 microgram dexamethason.
- De andere stoffen in dit middel zijn: Ester terminus 50:50 poly-(D,L-lactide-co-glycolide) en zuur terminus 50:50 poly-(D,L-lactide-co-glycolide).

### **Hoe ziet OZURDEX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

OZURDEX is een staafvormig implantaat dat in de naald van een applicator is opgeslagen. De applicator en een pakje droogmiddel zijn verzegeld in een folieverpakking, die op zijn beurt in een doosje zit. Eén doosje bevat één applicator met één implantaat, dat eenmalig wordt gebruikt en vervolgens wordt weggegooid.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Ireland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**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

**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

**Deze bijsluiter werd voor de laatste keer herzien in MM/JJJ**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

[Wordt in de verpakking meegeleverd]

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en bevat de genummerde rubrieken van de SPK die praktische informatie geeft over het gebruik van het medicinale product. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor volledige productinformatie.

## **INFORMATIE VOOR DE BEROEPSBEOEFENAAR IN DE GEZONDHEIDSZORG**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OZURDEX 700 microgram intravitreaal implantaat in applicator

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

OZURDEX is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

:

- visuele beperkingen door diabetisch macula-oedeem (DME) die pseudofakisch zijn of worden geacht onvoldoende respons te vertonen op niet-corticosteroïdentherapie of daarvoor niet in aanmerking komen
- macula-oedeem na Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) of na Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (zie SPK rubriek 5.1)
- ontsteking van het posterieure segment van het oog die zich presenteert als niet-infectieuze uveïtis.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

OZURDEX moet worden toegediend door een gekwalificeerd oogarts met ervaring in de toediening van intravitreale injecties.

##### Dosering

De aanbevolen dosis is één implantaat OZURDEX, intravitreaal toe te dienen in het aangetaste oog. Gelijktijdige toediening in beide ogen wordt niet aanbevolen (zie SPK rubriek 4.4).

Patiënten dienen na de injectie te worden gecontroleerd om snel te kunnen ingrijpen als er een infectie of verhoogde intraoculaire druk ontstaat (zie SPK rubriek 4.4).

##### Speciale populaties

###### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Voor oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis nodig.

##### Wijze van toediening

OZURDEX is een intravitreaal implantaat voor eenmalig gebruik in applicator, uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik.

Elke applicator kan uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

De intravitreale injectieprocedure dient te worden uitgevoerd onder gecontroleerde aseptische omstandigheden, inclusief het gebruik van steriele handschoenen, een steriele afdekdoek en een steriel ooglidspeculum (of soortgelijk).

De patiënt moet worden geïnstrueerd om gedurende 3 dagen voor en na elke injectie dagelijks zelf breed spectrum-antimicrobiële druppels toe te dienen. Voorafgaand aan de injectie dient de perioculaire huid, het ooglid en het oculaire oppervlak te worden gedesinfecteerd (bijvoorbeeld met druppels povidonjodiumoplossing 5% op de conjunctiva zoals werd gedaan in de klinische onderzoeken voor de goedkeuring van OZURDEX) en er dient adequate lokale anesthesie te worden toegepast. Verwijder de folieverpakking uit het doosje en controleer dit op beschadigingen (zie SPK rubriek 6.6). Open de folieverpakking vervolgens op een steriele plaats en plaats de applicator voorzichtig op een steriele schaal. Verwijder voorzichtig de dop van de applicator. Na opening van de folieverpakking moet de applicator direct worden gebruikt.

Houd de applicator met één hand vast en trek de veiligheidslip recht van de applicator af. Verdraai of buig de lip niet. Houd de afgeschuinde kant van de naald weg van de sclera en voer de naald ongeveer 1 mm op in de sclera. Richt vervolgens op het midden van het oog in de vitreuze holte tot de silicone huls tegen de conjunctiva aanligt. Druk langzaam op de actuatorknop tot u een hoorbare klik hoort. Voordat de applicator uit het oog wordt teruggetrokken, moet u controleren of de actuatorknop wel volledig is ingedrukt en op gelijke hoogte met het oppervlak van de applicator is vergrendeld. Verwijder de naald in dezelfde richting als waarin deze in de vitreuze holte is ingebracht.

Controleer onmiddellijk na het injecteren van OZURDEX door middel van indirecte oftalmoscopie in het geïnjecteerde kwadrant of de implantatie geslaagd is. Visualisatie is in het merendeel van de gevallen mogelijk. In gevallen waarin het implantaat niet kan worden gevisualiseerd, kunt u met een steriel wattenstaafje lichte druk uitoefenen op de injectieplaats om het implantaat in beeld te brengen.

Na de intravitreale injectie moet de behandeling van de patiënt met een breed spectrum-antimicrobieel middel worden voortgezet.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 van de SPK vermelde hulpstoffen.
- Een actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie, met inbegrip van de meeste virale aandoeningen van de cornea en conjunctiva, inclusief actieve epitheliale herpes simplex keratitis (dendritische keratitis), vaccinia, varicella, mycobacteriële infecties en schimmelaandoeningen.
- Vergevoerd glaucoom dat niet afdoende kan worden gereguleerd met uitsluitend geneesmiddelen.
- Afake ogen met gescheurd achterste lenskapsel.
- Ogen met een intraoculaire lens in de voorste oogkamer, iris of transscleraal gefixeerde intraoculaire lens en gescheurd achterste lenskapsel.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravitreale injecties, dus ook die met OZURDEX, kunnen in verband worden gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, verhoogde intraoculaire druk en loslating van de retina. De injectie dient altijd volgens een passende aseptische techniek te worden toegediend. Daarnaast moeten de patiënten na de injectie worden gecontroleerd om snel te kunnen ingrijpen als er een infectie of verhoogde intraoculaire druk ontstaat. Deze controle kan bestaan uit een controle van de perfusie van de oogzenuwkop direct na de injectie, tonometrie binnen 30 minuten na de injectie en biomicroscopie twee tot zeven dagen na de injectie.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd om elk symptoom dat kan duiden op endoftalmitis of een van de hiervoor genoemde effecten, zoals oogpijn of wazig zien, enz. onmiddellijk te melden (zie SPK rubriek 4.8).

Alle patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel, zoals patiënten met een lens in de achterste oogkamer (bijv. vanwege een cataractoperatie) en/of patiënten met een opening in de iris naar de vitreuse holte (bijv. als gevolg van iridectomie) met of zonder voorgeschiedenis van vitrectomie, lopen het risico van migratie van het implantaat naar de voorste oogkamer. Migratie van het implantaat naar de voorste oogkamer kan cornea-oedeem tot gevolg hebben. Aanhoudend en ernstig cornea-oedeem kan bij progressie een cornea-transplantatie noodzakelijk maken. Bij andere dan de patiënten met een contra-indicatie (zie SPK rubriek 4.3) bij wie OZURDEX niet mag worden toegepast, moet OZURDEX met voorzichtigheid worden gebruikt, en dan uitsluitend na een zorgvuldige afweging van risico's en voordelen. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd om een vroege diagnose en beheer van implantaatmigratie mogelijk te maken.

Het gebruik van corticosteroiden, waaronder OZURDEX, kan cataracten (waaronder posterieur subcapsulair cataract), verhoogd IOD en steroidgeïnduceerd glaucoom veroorzaken en kan resulteren in secundaire ooginfecties.

In klinisch onderzoek naar DME gedurende 3 jaar moest 59% van de patiënten met een eigen lens in het studie-oog dat werd behandeld met OZURDEX een cataractoperatie ondergaan aan het studie-oog (zie SPK rubriek 4.8).

Na de eerste injectie blijkt de incidentie van cataract hoger bij patiënten met niet-infectieuze uveïtis van het posterieure segment, vergeleken met patiënten met BRVO/CRVO. In klinisch onderzoek naar BRVO/CRVO werd cataract vaker gemeld bij patiënten met een eigen lens die een tweede injectie kregen (zie SPK rubriek 4.8). Slechts 1 van de 368 patiënten moest tijdens de eerste behandeling een cataractoperatie ondergaan en 3 van de 302 patiënten tijdens de tweede behandeling. In het onderzoek naar niet-infectieuze uveïtis moest 1 van de 62 patiënten met een eigen lens een cataractoperatie ondergaan na een enkele injectie.

De prevalentie van conjunctivale bloeding bij patiënten met niet-infectieuze uveïtis van het posterieure segment blijkt hoger, vergeleken met BRVO/CRVO en DME. Dit kan het gevolg zijn van de intravitreuze injectieprocedure of van gelijktijdig gebruik van lokale en/of systemische corticosteroiden of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen. Een behandeling is niet nodig, aangezien het spontaan geneest.

Zoals verwacht na een oculaire steroidbehandeling en intravitreale injecties, kan een verhoging van de intraoculaire druk (IOD) optreden. De verhoging van IOD is doorgaans onder controle te houden met IOD-verlagende geneesmiddelen (zie SPK rubriek 4.8). Bij de patiënten met een verhoging van de IOD van  $\geq 10$  mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde bleek bij het merendeel van deze patiënten dat deze IOD-verhoging optrad tussen 45 en 60 dagen na de injectie. Om die reden is regelmatige controle van de IOD, ongeacht de IOD bij baseline, noodzakelijk en elke verhoging na de

injectie moet op passende wijze worden behandeld. Patiënten jonger dan 45 jaar met macula-oedeem na Retinal Vein Occlusion of ontsteking van het posterieure segment van het oog die zich presenteert als niet-infectieuze uveïtis, hebben een grotere kans op verhoging van de IOD.

Corticosteroiden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met oculaire herpes simplex in de voorgeschiedenis en mogen niet worden gebruikt bij patiënten met actieve oculaire herpes simplex.

De veiligheid en werkzaamheid van OZURDEX, bij gelijktijdige toediening in beide ogen, zijn nog niet onderzocht. Daarom wordt gelijktijdige toediening in beide ogen niet aanbevolen.

OZURDEX is niet onderzocht bij patiënten met macula-oedeem secundair aan RVO met aanzienlijke ischemie van de retina. Daarom wordt OZURDEX bij deze patiënten niet aanbevolen.

Uit fase III-onderzoeken bij een beperkt aantal patiënten met diabetes type 1 is gebleken dat de respons op OZURDEX bij deze patiënten niet significant verschilt van patiënten met diabetes type 2.

Bij RVO werd van de patiënten die OZURDEX kregen toegediend 2% behandeld met antistollingsmiddelen; er waren geen meldingen van ongewenste bloedingen bij deze patiënten. Bij DME werd 8% van de patiënten behandeld met antistollingsmiddelen. Onder de patiënten die werden behandeld met antistollingsmiddelen was de frequentie van ongewenste bloedingen in de OZURDEX-groep vergelijkbaar met die in de placebogroep (29% vs. 32%). Onder de patiënten zonder antistollingsmiddelen meldde 27% van de patiënten die werden behandeld met OZURDEX ongewenste bloedingen, vergeleken met 20% in de placebogroep. Vitreuze bloeding werd bij patiënten die werden behandeld met OZURDEX vaker gemeld bij degenen die antistollingsmiddelen kregen (11%) dan bij degenen die geen antistollingsmiddelen kregen (6%).

Bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen, zoals clopidogrel, werden op een bepaald moment tijdens klinisch onderzoek bij 56% van de patiënten gebruikt. Voor patiënten die gelijktijdig bloedplaatjesaggregatieremmers gebruiken werden ongewenste bloedingen iets vaker gemeld bij patiënten die werden geïnjecteerd met OZURDEX (tot 29%) dan bij patiënten in de placebogroep (tot 23%), ongeacht de indicatie of het aantal behandelingen. De meest voorkomende ongewenste bloeding die werd gemeld was conjunctivale bloeding (tot 24%).

OZURDEX moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met antistollingsmiddelen of bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen.

#### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en lokaal gebruik van corticosteroiden. Als zich bij een patiënt symptomen voordoen zoals wazig zicht of andere visusstoornissen, overweeg dan mogelijke oorzaken te onderzoeken zoals cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSC) die zijn gemeld na gebruik van systemische en lokale corticosteroiden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De systemische absorptie is minimaal en er worden geen interacties verwacht.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Onderzoek bij dieren heeft teratogene effecten aangetoond na lokale oftalmische toediening (zie SPK rubriek 5.3). Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van intravitreaal toegediend dexamethason bij zwangere vrouwen. Langdurige systemische behandeling met glucocorticoïden tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op intra-uteriene groeiachterstand en insufficiëntie van de bijniere bij het pasgeboren kind. Daarom, hoewel wordt verwacht dat de systemische blootstelling van dexamethason zeer laag is na lokale, intraoculaire behandeling, wordt OZURDEX niet aanbevolen tijdens de zwangerschap tenzij het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

### Borstvoeding

Dexamethason wordt met de moedermelk uitgescheiden. Er worden geen effecten verwacht op het kind als gevolg van de toedieningsweg en de daaruit voortvloeiende systemische niveaus. OZURDEX wordt echter niet aanbevolen tijdens borstvoeding tenzij echt noodzakelijk.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

OZURDEX kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen tijdelijk verminderd zicht hebben na toediening van OZURDEX via intravitreale injectie (zie SPK rubriek 4.8). Zij mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat dit verholpen is.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest wordt gemeld na behandeling met OZURDEX zijn bijwerkingen die vaak worden waargenomen bij oogheelkundige steroïdbehandelingen of intravitreale injecties (resp. verhoogde IOD, cataractvorming en conjunctivale of vitreale bloeding).

Minder vaak gemeld, maar wel ernstiger, zijn bijwerkingen als endoftalmitis, necrotiserende retinitis, loslating van de retina en scheur in de retina.

Met uitzondering van hoofdpijn en migraine zijn er geen systemische bijwerkingen op de medicatie geïdentificeerd bij gebruik van OZURDEX.

### Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die worden beschouwd als verband houdend met de OZURDEX-behandeling uit de fase III-klinische trials (DME, BRVO/CRVO en uveïtis) en spontane meldingen worden vermeld overeenkomstig de MedDRA systeem/orgaanclassificatie in de tabel hieronder, op basis van de volgende norm:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) worden de bijwerkingen gemeld op basis van de MedDRA systeem-/orgaanklasse in onderstaande tabel. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Migraine
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde intraoculaire druk**, cataract**, conjunctivale bloeding*
	Vaak	Oculaire hypertensie, subcapsulair cataract, vitreuze bloeding**, verminderd gezichtsvermogen*, aantasting/stoornis van het gezichtsvermogen, glasvochtloslating*, deeltjes in glasvocht*, troebel glasvocht*, blefaritis, oogpijn*, fotopsie, conjunctivaal oedeem*, conjunctivale hyperemie*
	Soms	Necrotiserende retinitis, endoftalmitis*, glaucoom, loslating van de retina*, scheur in retina*, hypotonie van het oog*, ontsteking van de voorste oogkamer*, cellen/lichtflitsen in de voorste oogkamer*, abnormaal gevoel in het oog*, pruritis van het ooglid, sclerale hyperemie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Dislocatie van het implantaat (migratie van implantaat) met of zonder cornea-oedeem (zie ook rubriek 4.4), complicatie bij plaatsing van het implantaat, met letsel aan het oogweefsel als gevolg* (onjuiste plaatsing van implantaat)

\* wijst op bijwerkingen die in verband worden gebracht met de {373}intravitreale{374} injectieprocedure (de frequentie van deze bijwerkingen staat in verhouding tot het aantal behandelingen).

\*\* in een 24 maanden durend observationeel onderzoek in de praktijk tijdens de behandeling van macula-oedeem na RVO en niet-infectieuze uveïtis in het posterieure segment van het oog werden deze bijwerkingen vaker gemeld bij patiënten die >2 injecties kregen dan bij patiënten die ≤2 injecties kregen: cataractvorming (24,7% vs. 17,7%), cataractprogressie (32,0% vs. 13,1%), vitreuze bloeding (6,0% vs. 2,0%) en verhoogde IOD (24,0% vs. 16,6%).

#### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Diabetisch macula-oedeem

De klinische veiligheid van OZURDEX bij patiënten met diabetisch macula-oedeem is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-onderzoeken. In beide onderzoeken werden in totaal 347 patiënten gerandomiseerd voor toediening van OZURDEX en 350 voor toediening van placebo.

Tijdens de gehele onderzoeksperiode bleken de meest frequent gemelde bijwerkingen in het studie-oog van patiënten die OZURDEX kregen, cataract en verhoogde IOD (zie hieronder).

In het 3 jaar durende klinisch onderzoek naar DME bedroeg de baseline 87% van de patiënten met een eigen lens in het studie-oog dat werd behandeld met OZURDEX, met in enige mate last van vertroebeling van de lens/beginnend cataract. De incidentie van alle waargenomen vormen van cataract (d.w.z. corticaal, diabetisch, nucleair, subcapsulair en lenticulair cataract en cataract) bedroeg over 3 jaar onderzoek 68% bij patiënten met een eigen lens in het studie-oog die OZURDEX kregen. 59% van de patiënten met een eigen lens in het studie-oog moest voor het laatste bezoek een cataractoperatie ondergaan, waarvan het grootste deel plaatsvond in het 2e en 3e onderzoeksjaar.

Baseline voor de gemiddelde IOD in het studie-oog was in beide behandelingsgroepen gelijk (15,3 mmHg). De gemiddelde IOD-verhoging ten opzichte van baseline was niet hoger dan 3,2 mmHg bij alle bezoeken in de OZURDEX-groep, waarbij de gemiddelde IOD het hoogst was bij het bezoek 1,5 maand na de injectie, en 6 maanden na elke injectie weer ongeveer terug was bij baseline. Bij herhaalde injectie van OZURDEX kwam IOD-verhoging niet vaker voor en was niet hoger dan na de eerste OZURDEX-behandeling.

28% van de patiënten die OZURDEX kregen, had bij een of meer bezoeken tijdens het onderzoek een IOD-verhoging van  $\geq 10$  mmHg ten opzichte van baseline. Bij baseline had 3% van de patiënten IOD-verlagende geneesmiddelen nodig. In totaal had 42% van de patiënten op enig moment tijdens het onderzoek van 3 jaar IOD-verlagende geneesmiddelen in het studie-oog nodig. De piek van het gebruik (33%) viel tijdens de eerste 12 maanden en bleef van jaar tot jaar vergelijkbaar.

4 van de patiënten (1%) die OZURDEX kregen, moest procedures ondergaan in het studie-oog voor behandeling van verhoogd IOD. 1 patiënt die OZURDEX kreeg moest een trabeculectomie ondergaan om door steroïde geïnduceerde IOD-verhoging onder controle te brengen, 1 patiënt moest een trabeculectomie ondergaan vanwege fibrine dat in de voorste oogkamer de uitstroom van kamerwater blokkeerde en zo de IOD verhoogde, 1 patiënt onderging een iridotomie vanwege nauwe-hoek glaucoom, en 1 patiënt onderging een iridectomie vanwege een cataractoperatie. Verwijdering van het implantaat door vitrectomie om de IOD onder controle te brengen, was bij geen van de patiënten nodig.

#### BRVO/CRVO

De klinische veiligheid van OZURDEX bij patiënten met macula-oedeem na Central of Branch Retinal Vein Occlusion is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-onderzoeken. In totaal werden 427 patiënten gerandomiseerd voor toediening van OZURDEX en 426 voor toediening van placebo in de twee Fase III-onderzoeken. In totaal hebben 401 patiënten (94%), gerandomiseerd voor en behandeld met OZURDEX, de initiële behandelperiode (tot dag 180) voltooid.

In totaal 47,3% van de patiënten heeft minimaal één bijwerking ervaren. De meest frequent gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met OZURDEX waren verhoogde intraoculaire druk (24,0%) en conjunctivale bloeding (14,7%).

Het bijwerkingenprofiel voor BRVO-patiënten was gelijk aan dat van CRVO-patiënten, hoewel de totale incidentie van bijwerkingen hoger was voor de subgroep patiënten met CRVO.

De verhoogde intraoculaire druk (IOD) met OZURDEX bereikte een piek op dag 60 en daalde weer tot uitgangsniveau op dag 180. Stijgingen van de IOD hoefden niet behandeld te worden of werden behandeld met een tijdelijk gebruik van lokale IOD-verlagende geneesmiddelen. Tijdens de initiële behandelperiode moest 0,7% (3/421) van de patiënten die OZURDEX hadden gekregen, behandeld worden door middel van laserprocedures of chirurgische procedures voor de verhoogde IOD in het studie-oog, vergeleken met 0,2% (1/423) van de patiënten met placebo.

Het bijwerkingenprofiel van 341 patiënten die werden geanalyseerd na een tweede injectie met OZURDEX was gelijk aan het profiel na de eerste injectie. In totaal 54% van de patiënten heeft minimaal één bijwerking ervaren. De incidentie van verhoogde IOD (24,9%) was gelijk aan de incidentie na de eerste injectie en keerde evenzo terug naar baseline op open-label dag 180. De totale incidentie van cataract was hoger na 1 jaar, vergeleken met de eerste 6 maanden.

#### Uveïtis



De klinische veiligheid van OZURDEX voor patiënten met ontsteking van het posterieure segment van het oog die zich presenteert als een niet-infectieuze uveïtis, is onderzocht in een enkelvoudig, multicenter, geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek.

In totaal werden 77 patiënten gerandomiseerd voor toediening van OZURDEX en 76 voor toediening van placebo. In totaal voltooiden 73 patiënten (95%), gerandomiseerd en behandeld met OZURDEX, het 26 weken durende onderzoek.

De meest frequent gemelde bijwerkingen in het studie-oog van patiënten die OZURDEX kregen, bleken conjunctivale bloeding (30,3%), verhoogde intraoculaire druk (25,0%) en cataract (11,8%).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Mocht er sprake zijn van een overdosering, dan dient de intraoculaire druk te worden gecontroleerd en behandeld, als de behandelende arts dit nodig acht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten in niet-klinisch onderzoek werden uitsluitend waargenomen bij doses die geacht worden voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens mag worden blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Voor OZURDEX zijn geen gegevens beschikbaar ten aanzien van mutageniciteit, carcinogeniciteit, reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit. Van dexamethason is gebleken dat het teratogeen is in muizen en konijnen na lokale oftalmische applicatie.

Blootstelling met dexamethason aan het gezonde/niet behandelde oog via contralaterale diffusie is waargenomen in konijnen na toediening van het implantaat aan het posterieure segment van het oog.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

OZURDEX is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke applicator kan uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

De applicator mag niet worden gebruikt als de verzegeling van de folieverpakking met de applicator is beschadigd. Na opening van de folieverpakking moet de applicator direct worden gebruikt.

Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.