

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

OZURDEX 700 mikrogram intravitrealt implantat i applikator

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett implantat inneholder 700 mikrogram deksametason.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intravitrealt implantat i applikator.

Injeksjonsenhet til engangsbruk, inneholder et stavformet implantat som ikke er synlig. Implantatet er ca. 0,46 mm i diameter og 6 mm langt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

OZURDEX er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- synssvekkelse på grunn av diabetisk makulaødem (DME) som er pseudofake, eller som anses å ikke oppnå tilstrekkelig respons med, eller er uegnet for ikke-kortikosteroid behandling
- makulaødem etter okklusjon i netthinnens sidegrensvene (BRVO) eller okklusjon i netthinnens sentralvene (CRVO) (se pkt. 5.1)
- betennelse i øyets bakre segment som fremstår som ikke-infeksiøs uveitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

OZURDEX skal administreres av en kvalifisert øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Dosering

Anbefalt dose er ett OZURDEX-implantat som skal administreres intravitrealt i det berørte øyet. Administrering av legemidlet i begge øyne samtidig anbefales ikke (se pkt 4.4).

DME

Pasienter behandlet med OZURDEX, som responderte første gang, og som legen mener kan ha nytte av ny behandling uten å utsettes for signifikant risiko, bør vurderes for ny behandling.

Ny behandling kan foretas etter ca. 6 måneder hvis pasienten opplever synssvekkelse og/eller økt netthinnetykkelse, sekundært til tilbakevendende eller forverret diabetisk makulaødem.

Det foreligger ingen erfaring vedrørende effekt eller sikkerhet for gjentatte administrasjoner ved DME utover 7 implantater.

RVO og uveitt

Gjentatte doser bør vurderes dersom pasienten responderer på behandlingen etterfulgt av en gradvis reduksjon i pasientens synsskarphet og dersom legen mener at pasienten vil dra nytte av ny behandling uten å være eksponert for signifikant risiko (se pkt. 5.1).

Pasienter som opplever og opprettholder et forbedret syn, bør ikke behandles på nytt. Pasienter som opplever at synet forverres, og hvor ikke OZURDEX forsinker utviklingen, bør ikke behandles på nytt.

Det foreligger svært begrenset informasjon vedrørende gjentatt dosering med mindre enn 6 måneders intervaller (se pkt. 5.1).

For informasjon om gjeldende sikkerhetserfaring fra gjentatt administrering utover 2 implantater ved ikke-infeksiøs uveitt i øyets bakre segment og ved okklusjon i netthinnens vene, se pkt. 4.8.

Pasientene bør overvåkes etter injeksjonen, slik at det er mulig med tidlig behandling hvis det skulle oppstå infeksjon eller økt intraokulært trykk (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

OZURDEX er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er imidlertid ingen spesielle hensyn å ta for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

OZURDEX er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er imidlertid ingen spesielle hensyn å ta for denne populasjonen.

Barn og ungdom

Det er ikke relevant å bruke OZURDEX til behandling av barn med

- diabetisk makulaødem
- makulaødem etter okklusjon i netthinnens sidegrensvene (BRVO) eller okklusjon i netthinnens sentralvene (CRVO).

Sikkerhet og effekt ved bruk av OZURDEX ved uveitt hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

OZURDEX er et intravitreal implantat i applikator kun til intravitreal bruk.

Hver applikator kan bare brukes til behandling av ett øye.

Prosedyren for intravitreal injeksjon skal utføres under kontrollerte aseptiske forhold som inkluderer bruk av sterile hansker, en steril oppdekning og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende).

Pasienten må få beskjed om selv å administrere bredspektrede antimikrobielle dråper daglig i 3 dager før og etter hver injeksjon. Før injeksjonen må hudområdet rundt øyet, øyelokket og øyeoverflaten desinfiseres (for eksempel ved bruk av dråper av en 5 % oppløsning av povidonjod til konjunktiva, slik det ble gjort i de kliniske studiene ved godkjenning av OZURDEX). Tilstrekkelig lokalbedøvelse bør administreres. Ta folieposen ut av esken, og undersøk posen for eventuelle skader (se pkt. 6.6). Åpne deretter folieposen i et sterilt område, og legg applikatoren forsiktig ned på et sterilt Brett. Fjern hetten forsiktig fra applikatoren. Når folieposen er åpnet, bør applikatoren brukes umiddelbart.

Hold applikatoren i den ene hånden og trekk sikkerhetstappen rett av applikatoren. Tappen må ikke vris eller bøyes. Hold nålen skrått opp, bort fra sklera, og før nålen ca. 1 mm inn i sklera. Sikt deretter mot midten av øyet og inn i glasslegemet, til silikonmansjetten står mot konjunktiva. Trykk utløserknappen sakte ned til du hører et klikk. Før applikatoren trekkes ut fra øyet må du kontrollere at utløserknappen er trykket helt inn og er låst i flukt med applikatoroverflaten. Fjern nålen i samme retning som ble benyttet for å gå inn i glasslegemet.

Bruk indirekte oftalmoskopi i kvadranten av injeksjonen umiddelbart etter en OZURDEX-injeksjon for å bekrefte at implantasjonen er vellykket. Visualisering er mulig i de aller fleste tilfellene. I tilfeller der implantatet ikke kan visualiseres, kan du bruke en steril vattpinne og trykke forsiktig ned over injeksjonsstedet for å få øye på implantatet.

Etter en intravitreal injeksjon bør pasientene fortsatt behandles med et bredspektret antibiotikum.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- aktiv eller mistanke om okulær eller periokulær infeksjon, inkludert de fleste virale sykdommer i hornhinnen og konjunktiva, herunder aktivt epitel, herpes simplex-keratitt (dendrittisk keratitt), kopper, vannkopper, mykobakterielle infeksjoner og soppsykdommer.
- fremskredet glaukom som ikke kan kontrolleres i tilstrekkelig grad bare med legemidler.
- afakiske øyne med revnet bakre linsekapsel.
- øyne med intraokulær linse i fremre kammer (Anterior Chamber Intraocular Lens – ACIOL), irisfiksert eller transskleral fiksert intraokulær linse og revnet bakre linsekapsel.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravitrealinjeksjoner, inklusiv injeksjoner med OZURDEX, kan være assosiert med endoftalmitt, intraokulær betennelse, økt intraokulært trykk og netthinneløsning. Korrekt aseptisk injeksjonsteknikk må alltid brukes. I tillegg bør pasientene overvåkes etter injeksjonen, slik at det er mulig med tidlig behandling hvis det skulle oppstå infeksjon eller økt intraokulært trykk. Overvåkingen kan bestå av en kontroll av perfusjon i synsnervehodet umiddelbart etter injeksjonen, tonometri innen 30 minutter etter injeksjonen, og biomikroskopi mellom to og sju dager etter injeksjonen.

Pasienter må få beskjed om å melde fra umiddelbart dersom de skulle få symptomer som antyder endoftalmitt eller noen av de ovennevnte hendelsene, f.eks. øyesmerter, uklart syn, osv. (se pkt. 4.8).

Alle pasienter med rift i den bakre linsekapselen, for eksempel de med en bakre linse (f.eks. grunnet kataraktkirurgi) og/eller de som har en irisåpning til glasslegemet (f.eks. på grunn av iridektomi) med eller uten vitrektomihistorikk, løper en risiko for at et implantat kan forskyve seg inn i fremre kammer. Implantatforskyvning til fremre kammer kan føre til hornhinneødem. Vedvarende alvorlig hornhinneødem kan utvikle seg til behov for hornhinnetransplantasjon. Med unntak av disse pasientene med kontraindikasjoner (se pkt. 4.3) hvor OZURDEX ikke skal brukes, skal OZURDEX brukes med forsiktighet, og kun etter en grundig nytte-/risikovurdering. Disse pasientene skal overvåkes nøye for å muliggjøre tidlig diagnostisering og håndtering av implantatforskyvning.

Bruk av kortikosteroider, inkludert OZURDEX, kan indusere katarakt (inkludert posterior subkapsulær katarakt), økt intraokulært trykk, steroidindusert glaukom og kan føre til sekundære okulære infeksjoner.

I de treårige kliniske DME-studiene gjennomgikk 59 % av pasientene med et studert, fakisk øye som ble behandlet med OZURDEX, kataraktkirurgi i det studerte øyet (se pkt. 4.8).

Etter den første injeksjonen kan det se ut som om insidensen av katarakt er høyere hos pasienter med ikke-infeksiøs uveitt i det bakre segmentet sammenlignet med BRVO/CRVO-pasienter. I kliniske BRVO/CRVO-studier ble katarakt rapportert hyppigere hos pasienter med fakiske linser som fikk injeksjon nummer to (se pkt. 4.8). Bare 1 av 368 pasienter trengte kataraktkirurgi i løpet av første behandling, og 3 pasienter av 302 i løpet av andre behandling. I studien av ikke-infeksiøs uveitt hadde 1 av 62 pasienter med fakiske linser kataraktkirurgi etter en enkelt injeksjon.

Prevalensen av konjunktivale blødninger hos pasienter med ikke-infeksiøs uveitt i det bakre segmentet, synes å være høyere sammenlignet med BRVO/CRVO og DME. Dette kan være en følge av den intravitreøse injeksjonsprosedyren eller på grunn av samtidig bruk av topisk og/eller systemisk kortikosteroid eller bruk av NSAID-preparater. Ingen behandling er nødvendig siden dette bedrer seg spontant.

Som forventet med okulær steroidbehandling og intravitreale injeksjoner kan en økning i intraokulært trykk (IOT) forekomme. Økningen i det intraokulære trykket kan normalt kontrolleres med IOT-senkende legemidler (se pkt. 4.8). Av pasienter som opplevde en økning i intraokulært trykk på ≥ 10 mmHg fra baseline, hadde den største pasientandelen denne økningen mellom 45 og 60 dager etter en injeksjon. Derfor er det nødvendig med regelmessig overvåking av intraokulært trykk, uavhengig av baseline-IOT, og enhver økning etter injeksjonen må håndteres på korrekt måte. Pasienter som er yngre enn 45 år med makulaødem etter okklusjon i netthinnens vene eller betennelse i det bakre segmentet i øyet i form av ikke-infeksiøs uveitt, vil mer sannsynlig oppleve en økning i intraokulært trykk.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt okulær viral infeksjon (f.eks. herpes simplex), og skal ikke brukes ved aktiv okulær herpes simplex.

Sikkerheten og effekten av OZURDEX administrert i begge øyne samtidig, er ikke studert. Derfor anbefales ikke administrering av legemidlet i begge øyne samtidig.

OZURDEX er ikke undersøkt hos pasienter med makulaødem sekundært til RVO med signifikant retinal iskemi. Derfor er ikke OZURDEX anbefalt.

Et begrenset antall pasienter med type 1-diabetes ble undersøkt i fase 3-studiene, og responsen på OZURDEX hos disse pasientene var ikke signifikant ulik den hos pasienter med type 2-diabetes.

Ved RVO ble behandling med antikoagulantia brukt hos 2 % av pasientene som fikk OZURDEX. Det er ikke meldt om hemoragiske bivirkninger hos disse pasientene. Ved DME ble behandling med antikoagulantia brukt hos 8 % av pasientene. Blant pasientene som ble behandlet med antikoagulantia, var hyppigheten av hemoragiske bivirkninger lik i OZURDEX-gruppen og simuleringsgruppen (29 % vs. 32 %). Blant pasientene som ikke ble behandlet med antikoagulantia, rapporterte 27 % av pasientene behandlet med OZURDEX om hemoragiske bivirkninger, sammenlignet med 20 % i simuleringsgruppen. Blødning i glasslegemet ble rapportert hos en høyere andel pasienter behandlet med OZURDEX som fikk antikoagulantia (11 %) sammenlignet med dem som ikke fikk antikoagulantia (6 %).

Trombocytthemmende legemidler, som f.eks. klopido­gre­l, ble på et tidspunkt brukt i løpet av de kliniske studiene hos opptil 56 % av pasientene. Ved samtidig bruk av trombocytthemmende legemidler, ble hemoragiske bivirkninger rapportert hos en noe høyere andel av pasienter injisert med OZURDEX (opptil 29 %) sammenlignet med simuleringsgruppen (opptil 23 %), uavhengig av indikasjon eller antall behandlinger. Den hyppigst rapporterte hemoragiske bivirkningen var konjunktivalblødning (opptil 24 %).

OZURDEX bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker antikoagulantia eller trombocytthemmende legemidler.

Synsforstyrrelse

Det kan rapporteres om synsforstyrrelse ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør man vurdere mulige årsaker som blant annet katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Systemisk absorpsjon er minimal og ingen interaksjoner er forventet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist teratogene effekter etter oftalmisk administrering (se pkt. 5.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av intravitreal administrert deksametason hos gravide kvinner. Systemisk langtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet øker risikoen for intrauterin vekstretardasjon og adrenal insuffisiens hos det nyfødte barnet. Derfor, til tross for at systemisk eksponering av deksametason forventes å være meget lav etter intraokulær behandling, anbefales ikke OZURDEX under graviditet med mindre mulig nytte rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Deksametason utskilles ut i morsmelk. Ingen påvirkning på barnet kan forventes ut fra administrasjonsvei og påfølgende systemiske nivåer. OZURDEX anbefales imidlertid ikke under amming med mindre det er helt nødvendig.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

OZURDEX kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter kan oppleve midlertidig redusert syn etter å ha mottatt OZURDEX via intravitreal injeksjon (se pkt. 4.8). Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før dette problemet er løst.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene etter behandling med OZURDEX er bivirkninger som vanligvis observeres med oftalmisk steroidbehandling eller intravitreale injeksjoner (forhøyet intraokulært trykk, kataraktdannelse og hhv. konjunktival eller vitreal blødning).

Mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlige bivirkninger inkluderer endoftalmitt, nekrotiserende retinitt, netthinneløsning og netthinnerift.

Med unntak av hodepine og migrene er det ikke identifisert noen systemiske legemiddelbivirkninger ved bruk av OZURDEX.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene man mener er relatert til OZURDEX-behandling fra de kliniske fase III-studiene (DME, BRVO/CRVO og uveitt) og spontan rapportering er angitt i henhold til MedDRAs organklasser i tabellen nedenfor ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Migrene
Øyesykdommer	Svært vanlige	Økt intraokulært trykk**, katarakt**, konjunktivalblødning*
	Vanlige	Okulær hypertensjon, subkapsulær katarakt, blødning i glasslegemet**, redusert synsskarphet*, synshemming/-forstyrrelse, løsning av glasslegemet*, flekker i glasslegemet*, uklarhet i glasslegemet*, blefaritt, øyesmerter*, fotopsi*, konjunktivalt ødem* konjunktival hyperemi*
	Mindre vanlige	Nekrotiserende retinit, endoftalmitt*, glaukom, netthinneløsning*, netthinnerift*, hypotoni i øyet*, betennelse i fremre kammer*, celler/flare i fremre kammer*, unormal fornemmelse i øyet*, kløe i øyelokkene, skleral hyperemi*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Forskyvning av implantat* (forflytning av implantat) med eller uten hornhinneødem (se også pkt. 4.4), komplikasjon ved innsetting av enheten som resulterer i skade på okulært vev * (feil plassering av implantat)

* indikerer bivirkninger som anses å være forbundet med den intravitreale injeksjonsprosedyren (frekvensen av disse bivirkningene er proporsjonal med antall behandlinger som er gitt)

** i en 24-måneders observasjonsstudie av klinisk behandling av makulaødem etter RVO og ikke-infeksiøs uveitt som rammet øyets bakre segment, ble disse bivirkningene rapportert hyppigere blant pasienter som fikk >2 injeksjoner i forhold til pasienter som fikk ≤2 injeksjoner; kataraktdannelse (24,7 % vs. 17,7 %), kataraktprogresjon (32,0 % vs. 13,1 %), blødning i glasslegemet (6,0 % vs. 2,0 %) og økt intraokulært trykk (24,0 % vs. 16,6 %).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Diabetisk makulaødem

Den kliniske sikkerheten til OZURDEX hos pasienter med diabetisk makulaødem ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, simuleringskontrollerte fase 3-studier. I begge studiene ble totalt 347 pasienter randomisert til OZURDEX-behandling, og 350 pasienter fikk simuleringsbehandling.

De hyppigst rapporterte bivirkningene gjennom hele studieperioden i det studerte øyet hos pasienter som fikk OZURDEX, var katarakt og økt intraokulært trykk (se nedenfor).

I de treårige kliniske DME-studiene hadde, ved baseline, 87 % av pasientene med et studert, fakisk øye behandlet med OZURDEX, en viss grad av linsefordunkling/tidlig katarakt. Insidensen av alle observerte katarakttyper (dvs. kortikal katarakt, diabetisk katarakt, kjernekatarrakt, subkapsulær katarakt, linsekatarakt, katarakt) var 68 % hos OZURDEX-behandlede pasienter med et studert, fakisk øye gjennom de treårige studiene. 59 % av pasientene med et studert, fakisk øye trengte kataraktkirurgi ved den siste undersøkelsen etter 3 år, og de fleste ble foretatt i år 2 og 3.

Gjennomsnittlig intraokulært trykk i det studerte øye ved baseline var det samme i begge behandlingsgruppene (15,3 mmHg). Den gjennomsnittlige økningen fra baseline IOT overskred ikke 3,2 mmHg gjennom alle undersøkelsene av OZURDEX-gruppen. Gjennomsnittlig intraokulært trykk var høyest ved undersøkelsen 1,5 måned etter injeksjonen og gikk tilbake til cirka baselinivåer ved måned 6 etter hver injeksjon. Hyppighet og omfang av økningen i det intraokulære trykket etter OZURDEX-behandling ble ikke større etter gjentatt injeksjon med OZURDEX.

28 % av pasientene som ble behandlet med OZURDEX, hadde en IOT-økning på ≥10 mmHg fra baseline ved en eller flere undersøkelser under studien. Ved baseline trengte 3 % av pasientene IOT-senkende legemidler. Generelt trengte 42 % av pasientene IOT-senkende legemidler i studieøyet på et eller annet stadium i løpet av de treårige studiene. De fleste pasientene trengte mer enn ett legemiddel.

Den maksimale bruken (33 %) skjedde i løpet av de første 12 månedene og holdt seg på det samme fra år til år.

Totalt 4 pasienter (1 %), som ble behandlet med OZURDEX, gjennomgikk prosedyrer i det studerte øyet for å behandle økt intraokulært trykk. En pasient behandlet med OZURDEX trengte incisjonskirurgi (trabekulektomi) for å kontrollere den steroidinduserte IOT-økningen, 1 pasient gjennomgikk trabekulektomi på grunn av økt intraokulært trykk som skyldtes blokkering av vannstrømmen på grunn av fibrin i fremre kammer, 1 pasient gjennomgikk iriditomi for trangvinkelglaukom og 1 pasient gjennomgikk iridektomi på grunn av kataraktkirurgi. Ingen pasienter trengte fjerning av implantatet ved vitrektomi for å kontrollere det intraokulære trykket.

BRVO/CRVO

Den kliniske sikkerheten til OZURDEX hos pasienter med makulaødem etter okklusjon i netthinnens sentralvene eller sidegrensvene er vurdert i to randomiserte dobbeltblindede, simuleringskontrollerte fase III-studier. Totalt 427 pasienter ble randomisert til å få OZURDEX-behandling og 426 til simuleringsbehandling i de to fase III-studiene. Totalt 401 pasienter (94 %) som ble randomisert og behandlet med OZURDEX, fullførte den første behandlingsperioden (til dag 180).

Totalt 47,3 % av pasientene opplevde minst én bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med OZURDEX, var økt intraokulært trykk (24,0 %) og konjunktivalblødning (14,7 %).

Bivirkningsprofilen for BRVO-pasientene var lik profilen for CRVO-pasienter, selv om den generelle forekomsten av bivirkninger var høyere for undergruppen av pasienter med CRVO.

Økt intraokulært trykk (IOT) med OZURDEX var høyest ved dag 60 og gikk tilbake til baselinenivå ved dag 180. I tilfeller der det intraokulære trykket var økt, var det ikke nødvendig med behandling, eller midlertidig bruk av topiske IOT-senkende legemidler ble benyttet. I løpet av den første behandlingsperioden hadde 0,7 % (3/421) av pasientene som fikk OZURDEX, behov for laserbehandling eller kirurgiske inngrep for å behandle økt intraokulært trykk i studieøyet, sammenlignet med 0,2 % (1/423) av pasientene som fikk simuleringsbehandling.

Bivirkningsprofilen til 341 pasienter som ble analysert etter andre injeksjon med OZURDEX, var den samme som etter første injeksjon. Totalt 54 % av pasientene opplevde minst én bivirkning. Insidens av økt intraokulært trykk (24,9 %) var lik den som ble observert etter første injeksjon, og var på samme måte tilbake til baselinenivå ved dag 180. Samlet insidens av katarakt var høyere etter ett år sammenlignet med første 6 måneder.

Uveitt

Den kliniske sikkerheten til OZURDEX hos pasienter med betennelse i øyets bakre segment i form av ikke-infeksiøs uveitt har vært vurdert i en blindet, randomisert multisenterstudie.

Totalt 77 pasienter ble randomisert til å få OZURDEX og 76 til å få simuleringsbehandling. I alt 73 pasienter (95 %) som ble randomisert og behandlet med OZURDEX, fullførte den 26 uker lange studien.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i det studerte øyet hos pasienter som fikk OZURDEX var konjunktivalblødning (30,3 %), økt intraokulært trykk (25,0 %) og katarakt (11,8 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering må intraokulært trykk overvåkes og behandles, dersom dette anses som nødvendig av vakthavende lege.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, antiinflammatoriske midler, ATC-kode: S01BA01

Deksametason, et potent kortikosteroid, har vist seg å undertrykke betennelser ved å hemme ødem, fibrinavleiring, kapillær lekkasje og fagocytisk migrering ved betennelsesreaksjoner. Vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) er et cytokin som finnes i høye konsentrasjoner ved makulaødem. Det er en potent fremmer av vaskulær permeabilitet. Kortikosteroider har vist seg å hemme utskillelsen av VEGF. I tillegg kan kortikosteroider hemme frisetting av prostaglandiner, hvorav noen er identifisert som mediatorer ved cystoid makulaødem.

Klinisk effekt og sikkerhet

Diabetisk makulaødem

Effekten av OZURDEX ble vurdert i to treårige, dobbeltblindede, randomiserte, simuleringskontrollerte parallelle multisenterstudier med identisk design, som totalt omfattet 1048 pasienter (studie 206207-010 og 206207-011). Totalt 351 pasienter ble randomisert til OZURDEX-behandling, 347 til behandling med 350 mikrogram deksametason og 350 pasienter til simuleringsbehandling.

Pasienter kunne velges til ny behandling basert på en sentral netthinnetykkelse >175 mikroner ved optisk koherenstomografi (OCT) eller ut fra utprøvernes tolkning av OCT for eventuell dokumentasjon av restnetthinneødem bestående av intraretinale cyster eller områder med økt netthinnetykkelse innenfor eller utenfor den sentrale netthinnen. Pasientene fikk inntil 7 behandlinger i intervaller på omtrent hver 6. måned (ikke oftere).

Nødbehandling var tillatt etter forskernes skjønn i alle stadiene, men førte til påfølgende tilbaketrekking fra studiene.

Totalt 36 % av OZURDEX-behandlede pasienter trakk seg av en eller annen grunn fra deltakelse i studiene, sammenlignet med 57 % av simuleringspasientene. Andelen tilbaketrekking som skyldes bivirkninger, var omtrent den samme for behandlings- og simuleringsgruppene (13 % versus 11 %). Tilbaketrekking på grunn av manglende effekt var lavere i OZURDEX-gruppen enn i simuleringsgruppen (7 % mot 24 %).

Primære og viktige sekundære endepunkter for studie 206207-010 og 011 er presentert i tabell 2. Synsforbedringen i DEX700-gruppen var konfundert av kataraktdannelse. Synsforbedring ble gjenopprettet ved fjerning av katarakt.

Tabell 2. Effekt i studie 206207-010 og 206207-11(ITT-populasjon)

Endepunkt	Studie 206207-010		Studie 206207-011		Kombinerte studier 206207-010 og 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Sham N = 165	DEX 700 N = 188	Sham N = 185	DEX 700 N = 351	Sham N = 350
Gjennomsnittlig BCVA-endring i løpet av 3 år, AUC-metode (bokstaver)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P-verdi	0,016		0,366		0,023	
BCVA \geq 15-bokstavers forbedring fra baseline i tredje år / siste kontroll (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P-verdi	0,038		0,003		< 0,001	
Gjennomsnittlig BCVA-endring i løpet av 3 år, AUC-metode (bokstaver)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P-verdi	0,020		0,505		0,054	
Gjennomsnittlig endring i OCT-netthinnettykkelse i midtre delfelt i løpet av 3 år, AUC-metode (μm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P-verdi	<0,001		< 0,001		< 0,001	

Primære og viktige sekundære endepunkter for analysen med kombinerte data er presentert i tabell 3.

Tabell 3. Effekt hos pseudofakiske pasienter (studier med kombinerte data 206207-010 og 206207-011)

Endepunkt	DEX 700 N = 86	Simulerings- behandling N = 101	P-verdi
Gjennomsnittlig BCVA-endring i løpet av 3 år, AUC-metode (bokstaver)	6,5	1,7	<0,001
BCVA \geq 15-bokstavers forbedring fra baseline i tredje år / siste kontroll (%)	23,3	10,9	0,024
Gjennomsnittlig BCVA-endring fra baseline ved tredje år / siste kontroll	6,1	1,1	0,004
Gjennomsnittlig endring i OCT-netthinnettykkelse i midtre delfelt i løpet av 3 år, AUC-metode (μm)	-131,8	-50,8	<0,001

Primære og viktige sekundære endepunkter for analysen med kombinerte data for pasienter med enhver tidligere behandling, er presentert i tabell 4.

Tabell 4. Effekt hos pasienter med enhver tidligere behandling (studier med kombinerte data 206207-010 og 206207-011)

Endepunkt	DEX 700 N = 247	Simulerings- behandling N = 261	P-verdi
Gjennomsnittlig BCVA-endring i løpet av 3 år, AUC-metode (bokstaver)	3,2	1,5	0,024
BCVA \geq 15-bokstavers forbedring fra baseline i tredje år / siste kontroll (%)	21,5	11,1	0,002
Gjennomsnittlig BCVA-endring fra baseline ved tredje år / siste kontroll	2,7	0,1	0,055
Gjennomsnittlig endring i OCT-netthinnettykkelse i midtre delfelt i løpet av 3 år, AUC-metode (μ m)	-126,1	-39,0	<0,001

BRVO/CRVO

Effekten av OZURDEX ble vurdert i to dobbeltblindede, randomiserte, simuleringskontrollerte, parallelle multisenterstudier med identisk design som totalt omfattet 1267 pasienter som ble randomisert til å få behandling med deksametasonimplantater på 350 mikrogram eller 700 mikrogram, eller simuleringsbehandling (studiene 206207-008 og 206207-009). Totalt 427 pasienter ble randomisert til OZURDEX-behandling og 414 til deksametasonbehandling 350 mikrogram og 426 pasienter til simuleringsbehandling.

Basert på resultater fra analysen med kombinerte data, viste behandling med OZURDEX-implantater en statistisk signifikant større insidens av pasienter med behandlingseffekt, definert som pasienter som oppnår en forbedring på ≥ 15 bokstaver ved beste korrigerte synsstyrke (BCVA) 90 dager etter injeksjon av et enkeltimplantat, sammenlignet med simuleringsbehandling ($p < 0,001$).

Andelen pasienter som oppnår det primære effektmålet med en forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline i BCVA etter injeksjon av et enkeltimplantat, er vist i tabell 5. Det ble sett en behandlingseffekt ved første observasjonstidspunkt på dag 30. Maksimal behandlingseffekt ble observert ved dag 60, og forskjellen i insidens av pasienter med behandlingseffekt var statistisk signifikant til fordel for OZURDEX sammenlignet med simuleringsbehandling på alle tidspunkter frem til dag 90 etter injeksjonen. Det fortsatte å være en større andel pasienter med behandlingseffekt med en forbedring ved dag 180 på ≥ 15 bokstaver fra baseline i BCVA hos pasienter behandlet med OZURDEX, sammenlignet med pasienter som fikk simuleringsbehandling.

Tabell 5. Andel pasienter med en forbedring på ≥ 15 bokstaver fra beste korrigerte synsstyrke i studieøyet ved baseline (kombinerte data, ITT-populasjon)

Undersøkelse	OZURDEX N = 427	Simuleringsbehandling N = 426
Dag 30	21,3 % ^a	7,5 %
Dag 60	29,3 % ^a	11,3 %
Dag 90	21,8 % ^a	13,1 %
Dag 180	21,5 %	17,6 %

^a Andelen er betydelig høyere med OZURDEX sammenlignet med simuleringsbehandling ($p < 0,001$)

Gjennomsnittlig endring fra baseline i BCVA var signifikant større med OZURDEX sammenlignet med simuleringsbehandling på alle undersøkelsestidspunkt.

I begge fase III-studiene og i analysen av kombinerte data var tiden for å oppnå en forbedring på ≥ 15 bokstaver (3 linjer) i BCVA-kumulative responskurver, signifikant forskjellig ved bruk av OZURDEX sammenlignet med simuleringsbehandling ($p < 0,001$), der pasienter som ble behandlet

med OZURDEX oppnådde en forbedring på 3 linjer i BCVA på et tidligere tidspunkt enn simuleringsbehandlede pasienter.

OZURDEX fikk en høyere score enn simuleringskontrollen når det gjaldt å forhindre synstap, vist ved en lavere andel pasienter som opplevde en forverring i synet på ≥ 15 bokstaver i OZURDEX-gruppen gjennom den seks måneder lange vurderingsperioden.

I begge fase-III-studiene og i analysen av kombinerte data var gjennomsnittlig netthinnetykkelse signifikant mindre og gjennomsnittlig reduksjon fra baseline signifikant større med OZURDEX ($-207,9$ mikrometer) sammenlignet ($-95,0$ mikrometer) ved dag 90 ($p < 0,001$, kombinerte data). Behandlingseffekten som ble vurdert med BCVA på dag 90 ble dermed støttet av dette anatomiske funnet. Ved dag 180 var gjennomsnittlig netthinnereduksjon ($-119,3$ mikrometer) sammenlignet med simuleringskontroll, ikke signifikant.

Pasienter som hadde en BCVA-score på < 84 ELLER netthinnetykkelse på > 250 mikrometer ved optisk koherenstomografi (OCT) og der utprøverne mente at behandlingen ikke ville være farlig for pasienten, var kvalifisert til å få OZURDEX-behandling i en åpen forlengelse av studien. Av de pasientene som ble behandlet i den åpne fasen av studien, fikk 98 % en OZURDEX-injeksjon mellom 5 og 7 måneder etter første behandling.

Som for den første behandlingen ble beste behandlingseffekt observert på dag 60 i den åpne fasen av studien. De kumulative responsratene var høyere gjennom den åpne fasen av studien hos de pasientene som fikk to påfølgende OZURDEX-injeksjoner, sammenlignet med de pasientene som ikke hadde fått en OZURDEX-injeksjon i den innledende fasen.

Andelen pasienter som hadde behandlingseffekt på ethvert tidspunkt, var alltid større etter den andre behandlingen sammenlignet med første behandling, mens en forsinket behandling på 6 måneder fører til en lavere andel pasienter med behandlingseffekt på alle tidspunkter i den åpne fasen av studien, sammenlignet med de som får sin andre OZURDEX-injeksjon.

Uveitt

Den kliniske effekten av OZURDEX er blitt vurdert i en blindet, randomisert multisenterstudie for behandling av ikke-infeksiøs okulær betennelse i bakre segment hos pasienter med uveitt. Totalt 229 pasienter ble randomisert til å få deksametason 350 mikrogram eller 700 mikrogram implantater eller simuleringsbehandling. Av disse ble totalt 77 randomisert til å få OZURDEX, 76 til deksametason 350 mikrogram og 76 til simuleringsbehandling. I alt 95 % av pasientene fullførte denne 26-ukers studien.

Andelen pasienter med en score på 0 for uklarheter i glasslegemet i det studerte øyet i uke 8 (primært endepunkt) var 4 ganger høyere med OZURDEX (46,8 %) sammenlignet med simuleringsbehandling (11,8 %), $p < 0,001$. Statistisk overlegenhet ble opprettholdt frem til og med uke 26 ($p \leq 0,014$) som vist i tabell 6.

De kumulative responsratekurvene (tid frem til score for uklarheter i glasslegemet på 0) var signifikant forskjellig for OZURDEX-gruppen sammenlignet med gruppen med simuleringsbehandling ($p < 0,001$), og pasienter som fikk deksametason viste tidligere debut og bedre behandlingsrespons.

Reduksjonen i uklarheter i glasslegemet ble ledsaget av en forbedring i synsskarphet. Andelen pasienter med minst 15 bokstavers forbedring fra baseline BCVA i det studerte øyet i uke 8 var 6 ganger høyere med OZURDEX (42,9 %) sammenlignet med simuleringsbehandling (6,6 %), $p < 0,001$. Statistisk overlegenhet ble oppnådd i uke 3 ($p < 0,001$) som vist i tabell 6.

Prosentandelen av pasienter som trengte nødmedisin fra baseline til uke 8 var nesten tre ganger lavere med OZURDEX (7,8 %) sammenlignet med simuleringsbehandling (22,4 %), $p = 0,012$.

Tabell 6. Andel pasienter med nullscore for uklarheter i glasslegemet med en forbedring på ≥ 15 bokstaver fra beste korrigerte synsskarphet i det studerte øyet ved baseline (ITT-populasjon)

Undersøkelse	Nullscore for uklarheter i glasslegemet		BCVA forbedring fra baseline på ≥ 15 bokstaver	
	DEX 700 N = 77	Simulerings- behandling N = 76	DEX 700 N = 77	Simulerings- behandling N = 76
Uke 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % ^a	3,9 %
Uke 6	42,9 % ^a	9,2 %	41,6 % ^a	7,9 %
Uke 8	46,8 % ^a	11,8 %	42,9 % ^a	6,6 %
Uke 12	45,5 % ^a	13,2 %	41,6 % ^a	13,2 %
Uke 16	40,3 % ^b	21,1 %	39,0 % ^a	13,2 %
Uke 20	39,0 % ^c	19,7 %	40,3 % ^a	13,2 %
Uke 26	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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med OZURDEX i alle undergrupper av barn og ungdom for retinal vaskulær okklusjon og også for diabetisk makulaødem (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende bruk hos barn og ungdom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjoner ble innhentet fra en undergruppe på 21 pasienter i de to 6-måneders effektstudiene, før dosering og på dag 7, 30, 60 og 90 etter intravitreal injeksjon av ett enkelt intravitreal implantat som inneholdt 350 mikrogram eller 700 mikrogram deksametason. Nittifem prosent av plasmakonsentrasjonen av deksametason for dosegruppen med 350 mikrogram og 86 % for dosegruppen med 700 mikrogram var under den nedre grensen for kvantifisering (0,05 ng/ml). Den høyeste plasmakonsentrasjonen av deksametason på 0,094 ng/ml ble observert i ett tilfelle fra gruppen som fikk 700 mikrogram. Det så ikke ut som om plasmakonsentrasjonen av deksametason var relatert til pasientens alder, kroppsvekt eller kjønn.

Plasmakonsentrasjoner ble innhentet fra en undergruppe av pasienter i de to pivotale DME-studiene før dosering og på dag 1, 7 og 21, og måned 1,5 og 3 etter intravitreal injeksjon av ett enkelt intravitreal implantat som inneholdt 350 mikrogram eller 700 mikrogram deksametason. Hundre prosent av plasmakonsentrasjonen av deksametason for dosegruppen med 350 mikrogram og 90 % for dosegruppen med 700 mikrogram var under nedre kvantifiseringsgrense (0,05 ng/ml). Den høyeste plasmakonsentrasjonen av deksametason på 0,102 ng/ml ble observert i ett tilfelle fra gruppen som fikk 700 mikrogram. Det så ikke ut som om plasmakonsentrasjonen av deksametason var relatert til pasientens alder, kroppsvekt eller kjønn.

I en 6-måneders studie hos aper etter en enkelt intravitreal injeksjon av OZURDEX, var deksametason i glasslegemets væske C_{max} på 100 ng/ml på dag 42 etter injeksjonen og 5,57 ng/ml på dag 91. Deksametason kunne fortsatt påvises i glasslegemet 6 måneder etter injeksjon. Størrelsesorden av deksametasonkonsentrasjon var retina > iris > corpus ciliare > glasslegemets væske > kammervann > plasma.

I en *in vitro*-metabolismestudie, etter inkubering av [14C]-deksametason med human kornea, iris/corpus ciliare, koroidea, retina, glasslegemets væske og skleravev i 18 timer, ble ingen metabolitter observert. Dette samsvarer med resultater fra okulære metabolismestudier hos kanin og ape.

Deksametason metaboliseres til slutt til lipid- og vannløselige metabolitter som kan skilles ut i galle og urin.

OZURDEX-matrisen brytes sakte ned til melkesyre og glykolsyre ved enkel hydrolyse, og brytes videre ned til karbondioksid og vann.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Det finnes ingen data om mutagenitet, karsinogenitet, reproduksjonstoksisitet eller utviklingsmessig toksisitet av OZURDEX. Deksametason har vist seg å ha teratogene effekter hos mus og kaniner etter oftalmisk påføring.

Eksponering for deksametason i friskt/ubehandlet øye via kontralateral diffusjon er blitt observert hos kaniner etter innsetting av implantatet i øyets bakre segment.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Esterterminert 50:50 poly-D,L-laktidkoglykolid.
- Syreterminert 50:50 poly-D,L-laktidkoglykolid.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder:

Ett sterilt implanterbart stavformet implantat med forsinket frisetting som inneholder 700 mikrogram deksametason, plassert i nålen (rustfritt stål) til en engangsapplikator.

Applikatoren består av et stempel (rustfritt stål) i en nål der implantatet holdes på plass av en mansjett (silikon). Stemplet er kontrollert av en knapp på siden av applikatoren. Nålen er beskyttet av en hette, og knappen av en sikkerhetstapp.

Applikatoren som inneholder implantatet, er pakket i en forseglet foliepose som inneholder tørremiddel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

OZURDEX er til engangsbruk.

Hver applikator kan bare brukes til behandling av ett øye.

Denne applikatoren skal ikke brukes dersom forseglingen av folieposen som inneholder applikatoren er skadet. Bruk applikatoren umiddelbart etter at posen er åpnet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road,
Co. Mayo
Westport
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/638/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27/07/2010

Dato for siste fornyelse: 23 mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen i hver medlemsstat skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal tilsynsmyndighet om det endelige opplæringsmaterialet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal etter drøfting og avtale med nasjonal tilsynsmyndighet i hver medlemsstat der OZURDEX markedsføres, sørge for at det ved og etter lansering tilveiebringes en oppdatert informasjonspakke for leger til alle oftalmologiske institusjoner hvor OZURDEX forventes brukt. Informasjonspakken omfatter følgende elementer:

- Informasjon til legen
- Piktogram med intravitreal injeksjonsprosedyre
- Informasjonspakke til pasienten

Informasjonen til legen skal inneholde følgende hovedelementer:

- Preparatomtale
- Aseptiske teknikker for å minimere risikoen for infeksjon
- Bruk av antibiotika
- Teknikker for intravitreal injeksjon
- Oppfølging av pasienter etter IVT-injeksjon
- Viktigste tegn og symptomer på bivirkninger av IVT-injeksjon, blant annet økt intraokulært trykk, glaukom, okulær hypertensjon, katarakt, traumatisk katarakt knyttet til injeksjonsteknikken, løsning av glasslegemet, blødning i glasslegemet, endoftalmitt, netthinneavløsning, netthinnerift, forskyvning av implantat og feil plassering av implantat
- De viktigste tegnene og symptomene skal omfatte: svekket syn etter injeksjonen, smerter eller ubehag i eller rundt øyet, rødhet i øyet som stadig forverres, økt forekomst av flytende flekker eller flekker i synsfeltet, utflod fra øyet
- Håndtering av bivirkninger av IVT-injeksjon

Pasientens informasjonspakke bør gis både i form av en informasjonsbrosjyre for pasienten og en audio-CD som inneholder følgende hovedelementer:

- Informasjonsbrosjyre for pasienten
- Hvordan pasienten skal forberede seg før behandling med OZURDEX
- Hvilke trinn som følger etter behandlingen med OZURDEX
- De viktigste tegnene og symptomene på alvorlige bivirkninger, blant annet svekket syn etter injeksjonen, smerter eller ubehag i eller rundt øyet, rødhet i øyet som stadig forverres, økt forekomst av flytende flekker eller flekker i synsfeltet, utflod fra øyet
- Når man skal søke øyeblikkelig legehjelp

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

UTVIDET ETIKETT FOR ESKE OG POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

OZURDEX 700 mikrogram intravitreal implantat i applikator
deksametason

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett implantat inneholder 700 mikrogram deksametason.

3. FORTEGNELSE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder
Esterterminert 50:50 poly-D,L-laktidkoglykolid.
Syreterminert 50:50 poly-D,L-laktidkoglykolid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Ett intravitreal implantat i applikator.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravitreal bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke brukes hvis folieposens forsegling er skadet.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato
Bruk applikatoren umiddelbart etter at posen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/638/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

APPLIKATORETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

OZURDEX 700 mikrogram intravitreal implantat i applikator
deksametason
Intravitreal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 implantat.

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

OZURDEX 700 mikrogram intravitrealt implantat i applikator deksametason

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva OZURDEX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker OZURDEX
3. Hvordan du bruker OZURDEX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer OZURDEX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva OZURDEX er og hva det brukes mot

Virkestoffet i OZURDEX er deksametason. Deksametason tilhører en gruppe legemidler som kalles kortikosteroider.

OZURDEX brukes til å behandle voksne pasienter med:

- Synstap på grunn av diabetisk makulaødem (DME), hvis du allerede har hatt en operasjon for katarakt eller hvis du ikke har respondert på eller ikke er egnet for andre typer behandling. Diabetisk makulaødem er en hevelse i det lysfølsomme laget bak i øyet som kalles makula. DME er en lidelse som berører noen mennesker med diabetes.
- Synstap hos voksne som følge av en blokkering av vener i øyet. Denne blokkeringen fører til en oppsamling av væske som skaper en hevelse i den delen av netthinnen (det lysfølsomme laget bak i øyet) som kalles makula.
- Hevelse i makula kan føre til skade, noe som kan påvirke sentralsynet som brukes f.eks. når man leser. OZURDEX virker ved å redusere denne hevelsen som bidrar til å redusere eller forhindre mer skade på makula.
- Betennelse på baksiden av øyet. Denne betennelsen fører til nedsatt syn og/eller følelsen av å se fremmedlegemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). OZURDEX virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker OZURDEX

Bruk ikke OZURDEX

- hvis du er allergisk overfor deksametason eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en infeksjon i eller rundt øyet (bakterie-, virus- eller soppinfeksjon)
- hvis du har glaukom (grønn stær) eller et høyt trykk inne i øyet som ikke kontrolleres tilstrekkelig med medisinene du bruker
- hvis øyet som skal behandles ikke har en linse og baksiden av linsekapselen ("posen") har fått en rift

- hvis øyet som skal behandles har gjennomgått kirurgi mot grå stær og har en kunstig linse som er implantert i fremre del av øyet (intraokulær linse i fremre kammer) eller er festet til den hvite delen av øyet (sklera) eller til den fargede delen av øyet (iris), og baksiden av linsekapselen (“posen”) har fått en rift

Advarsler og forsiktighetsregler

Før en OZURDEX-injeksjon må du informere legen dersom:

- du har gjennomgått kataraktkirurgi (operasjon for grå stær), iriskirurgi (inngrep i den fargede delen av øyet som styrer mengden av lys som kommer inn i øyet) eller kirurgi for å fjerne geleaktig masse (som kalles glasslegemet) fra øyeeplet
- du tar blodfortynnende medisiner
- du tar steroid- eller NSAID-preparater oralt eller topikalt på øyet
- du har hatt en herpes simplex-infeksjon i øyet (et sår på øyet som har vært der lenge, eller flere sår på øyet)

Av og til kan injeksjon av OZURDEX forårsake en infeksjon i øyet, smerter eller rødhet i øyet eller løsning av eller rift i netthinnen. Det er viktig å oppdage og behandle disse tilstandene så snart som mulig. Fortell legen øyeblikkelig hvis du utvikler økte smerter eller ubehag, forverret rødhet i øyet, lysglimt og plutselig økning av flekker foran øyet, delvis blokkert syn, svekket syn eller økt lysfølsomhet etter injeksjonen.

Hos noen pasienter kan trykket i øyet øke, med mulig utvikling av glaukom. Siden du ikke alltid vil legge merke til dette, vil legen overvåke deg ved jevne mellomrom og, om nødvendig, gi deg behandling for å senke trykket.

Hos de fleste pasienter som ikke har hatt en operasjon for grå stær ennå, kan uklarhet forekomme i øyets naturlige linse (grå stær) etter gjentatt behandling med OZURDEX. I slike tilfeller svekkes synet ditt, og du trenger sannsynligvis en operasjon for å fjerne grå stær. Legen hjelper deg med å bestemme det beste tidspunktet for denne operasjonen, men du må være klar over at før du er klar for operasjonen, kan synet være like dårlig eller verre enn før du begynte å få OZURDEX-injeksjonene.

Implantatet kan bevege seg fra øyets bakside til framsiden hos pasienter med en rift bak på linsekapselen og/eller hos dem som har en åpning i iris. Dette kan føre til opphovning i det gjennomsiktige laget foran på øyet og forårsake tåkesyn. Hvis dette fortsetter i lang tid, og ikke behandles, kan vevstransplantasjon bli nødvendig.

Injeksjon av OZURDEX i begge øyne samtidig er ikke studert og anbefales ikke. Legen bør ikke injisere OZURDEX i begge øyne samtidig.

Barn og ungdom (under 18 år)

Bruk av OZURDEX hos barn og ungdom er ikke undersøkt og av den grunn ikke anbefalt.

Andre legemidler og OZURDEX

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Man har ingen erfaring med bruk av OZURDEX hos gravide eller ammende kvinner. OZURDEX bør ikke brukes under graviditet eller amming med mindre legen mener det er helt nødvendig. Rådfør deg med lege før OZURDEX-behandling dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Rådfør deg med lege før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter OZURDEX-behandling kan du oppleve redusert syn en kort tidsperiode. Dersom dette skjer, må du ikke kjøre eller bruke maskiner før synet er blitt bedre.

3. Hvordan du bruker OZURDEX

Alle OZURDEX-injeksjoner vil bli gitt av en kvalifisert øyelege.

Den anbefalte dosen er ett implantat som gis ved injeksjon i øyet. Hvis effekten av injeksjonen forsvinner og legen din anbefaler det, kan et nytt implantat settes inn i øyet.

Legen vil be deg bruke øyedråper med antibiotika daglig i 3 dager før og etter injeksjonen for å forhindre øyeinfeksjoner. Følg disse instruksene nøye.

På samme dag som injeksjonen blir gitt, kan legen gi deg øyedråper med antibiotika for å forhindre infeksjoner. Før injeksjonen vil legen rense øyet og øyelokket. Legen gir deg også lokalbedøvelse for å dempe eller forhindre eventuelle smerter under injeksjonen. Hvis du hører et klikk under injeksjon av OZURDEX, er dette helt normalt.

I legemiddelpakningen finnes det detaljerte instruksjer, beregnet for legen din, om hvordan en OZURDEX-injeksjon skal settes.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan oppstå med OZURDEX

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 behandlede):

Økt trykk i øyet, tilsøring av linsen (grå stær), blødning på overflaten av øyet*

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 behandlede):

Høyt trykk i øyet, uklartheter på baksiden av linsen, blødning på innsiden av øyet*, svekket syn*, problemer med å se klart, løsning av den geléaktige massen inne i øyet fra det lysfølsomme laget bak i øyet (løsning av glasslegemet)*, en følelse av flekker foran øyet (inkludert flytende flekker)*, fornemmelse av å se gjennom dis eller tåke*, betennelse i øyelokket, øyesmerter*, lysblink*, hevelse i laget over den hvite delen i øyet*, rødhet i øyet*, hodepine

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 behandlede):

En alvorlig betennelse på baksiden av øyet (vanligvis pga. en virusinfeksjon), alvorlig infeksjon eller betennelse i øyet*, glaukom (grønn stær; en øyesykdom der økt trykk i øyet knyttes til skader på synsnerven), løsning av det lysfølsomme laget på baksiden av øyet* (netthinneløsning), rift i det lysfølsomme området bak i øyet (netthinnerift)*, nedsatt trykk i øyet som er forbundet med lekkasje fra den geléaktige massen (glasslegemet) på innsiden av øyet*, betennelse i fremre del av øyet*, økt proteinmengde og celleantall fremme i øyet pga. betennelse*, unormal følelse i øyet*, kløe på øyelokket, rødhet i det hvite i øyet*, forskyvning av OZURDEX-implantatet fra baksiden og fremover i øyet og derav sløret eller nedsatt syn som eventuelt kan forårsake hevelse i den gjennomsiktige delen av øyet (kornea)*, utilsiktet feilplassering av OZURDEX-implantatet*, migrene

**Disse bivirkningene kan være forårsaket av injeksjonsprosedyren og ikke selve OZURDEX-implantatet. Jo flere injeksjoner du har hatt, jo flere av disse virkningene kan oppstå.*

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer OZURDEX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke OZURDEX etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen etter Utl.dato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av OZURDEX

- Virkestoffet er deksametason.
- Hvert implantat inneholder 700 mikrogram deksametason.
- Andre innholdsstoffer er: Esterterminert 50:50 poly-D,L-laktidkoglykolid og syreterminert 50:50 poly-D,L-laktidkoglykolid.

Hvordan OZURDEX ser ut og innholdet i pakningen

OZURDEX er et stavformet implantat som ligger inne i nålen på en applikator. Applikatoren og en pakke tørremiddel er forseglet i en foliepose som ligger i en eske. Én eske inneholder én applikator med ett implantat som skal brukes én gang og så kastes.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

[Skal angis på esken]

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell, og inkluderer de nummererte avsnittene av preparatomtalen, som inneholder praktisk informasjon om bruken av det medisinske produktet, Vi henviser til preparatomtalen for fullstendig produktinformasjon.

INFORMASJON TIL HELSEPERSONELL

1. LEGEMIDLETS NAVN

OZURDEX 700 mikrogram intravitrealt implantat i applikator

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

OZURDEX er indisert til behandling av voksne pasienter med

- synssvekkelse på grunn av diabetisk makulaødem (DME) som er pseudofake, eller som anses å ikke oppnå tilstrekkelig respons med, eller er uegnet for ikke-kortikosteroid behandling
- makulaødem etter okklusjon i netthinnens sidegrensvene (BRVO) eller okklusjon i netthinnens sentralvene (CRVO) (se pkt. 5.1 i preparatomtalen)
- betennelse i øyets bakre segment som fremstår som ikke-infeksiøs uveitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

OZURDEX skal administreres av en kvalifisert øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Dosering

Anbefalt dose er ett OZURDEX-implantat som skal administreres intravitrealt i det berørte øyet. Administrering av legemidlet i begge øyne samtidig anbefales ikke (se pkt 4.4 i preparatomtalen).

Pasientene bør overvåkes etter injeksjonen, slik at det er mulig med tidlig behandling hvis det skulle oppstå infeksjon eller økt intraokulært trykk (se pkt. 4.4 i preparatomtalen).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Administrasjonsmåte

OZURDEX er et intravitrealt implantat i applikator kun til intravitreal bruk.

Hver applikator kan bare brukes til behandling av ett øye.

Prosedyren for intravitreal injeksjon skal utføres under kontrollerte aseptiske forhold som inkluderer bruk av sterile hansker, en steril oppdekning og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende).

Pasienten må få beskjed om selv å administrere bredspektrede antimikrobielle dråper daglig i 3 dager før og etter hver injeksjon. Før injeksjonen må hudområdet rundt øyet, øyelokket og øyeoverflaten desinfiseres (for eksempel ved bruk av dråper av en 5 % oppløsning av povidonjod til konjunktiva, slik det ble gjort i de kliniske studiene ved godkjenning av OZURDEX). Tilstrekkelig lokalbedøvelse bør administreres. Ta folieposen ut av esken, og undersøk posen for eventuelle skader (se pkt. 6.6 i preparatomtalen). Åpne deretter folieposen i et sterilt område, og legg applikatoren forsiktig ned på et sterilt Brett. Fjern hetten forsiktig fra applikatoren. Når folieposen er åpnet, bør applikatoren brukes umiddelbart.

Hold applikatoren i den ene hånden og trekk sikkerhetstappen rett av applikatoren. Tappen må ikke vris eller bøyes. Hold nålen skrått opp, bort fra sklera, og før nålen ca. 1 mm inn i sklera. Sikt deretter

mot midten av øyet og inn i glasslegemet, til silikonmansjetten står mot konjunktiva. Trykk utløserknappen sakte ned til du hører et klikk. Før applikatoren trekkes ut fra øyet må du kontrollere at utløserknappen er trykket helt inn og er låst i flukt med applikatoroverflaten. Fjern nålen i samme retning som ble benyttet for å gå inn i glasslegemet.

Bruk indirekte oftalmoskopi i kvadranten av injeksjonen umiddelbart etter en OZURDEX-injeksjon for å bekrefte at implantasjonen er vellykket. Visualisering er mulig i de aller fleste tilfellene. I tilfeller der implantatet ikke kan visualiseres, kan du bruke en steril vattpinne og trykke forsiktig ned over injeksjonsstedet for å få øye på implantatet.

Etter en intravitreal injeksjon bør pasientene fortsatt behandles med et bredspektret antibiotikum.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 i preparatomtalen.
- aktiv eller mistanke om okulær eller periokulær infeksjon, inkludert de fleste virale sykdommer i hornhinnen og konjunktiva, herunder aktivt epitel, herpes simplex-keratitt (dendrittisk keratitt), kopper, vannkopper, mykobakterielle infeksjoner og soppsykdommer.
- fremskredet glaukom som ikke kan kontrolleres i tilstrekkelig grad bare med legemidler.
- afakiske øyne med revnet bakre linsekapsel.
- øyne med intraokulær linse i fremre kammer (Anterior Chamber Intraocular Lens - ACIOL), irisfiksert eller transskleral fiksert intraokulær linse og revnet bakre linsekapsel.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravitrealinjeksjoner, inklusiv injeksjoner med OZURDEX, kan være assosiert med endoftalmitt, intraokulær betennelse, økt intraokulært trykk og netthinneløsning. Korrekt aseptisk injeksjonsteknikk må alltid brukes. I tillegg bør pasientene overvåkes etter injeksjonen, slik at det er mulig med tidlig behandling hvis det skulle oppstå infeksjon eller økt intraokulært trykk. Overvåkingen kan bestå av en kontroll av perfusjon i synsnervehodet umiddelbart etter injeksjonen, tonometri innen 30 minutter etter injeksjonen, og biomikroskopi mellom to og sju dager etter injeksjonen.

Pasienter må få beskjed om å melde fra umiddelbart dersom de skulle få symptomer som antyder endoftalmitt eller noen av de ovennevnte hendelsene, f.eks. øyesmerter, uklart syn osv. (se pkt. 4.8 i preparatomtalen).

Alle pasienter med rift i den bakre linsekapselen, for eksempel de med en bakre linse (f.eks. grunnet kataraktkirurgi) og/eller de som har en irisåpning til glasslegemet (f.eks. på grunn av iridektomi) med eller uten vitrektomihistorikk, løper en risiko for at et implantat kan forskyve seg inn i fremre kammer. Implantatforskyvning til fremre kammer kan føre til hornhinneødem. Vedvarende alvorlig hornhinneødem kan utvikle seg til behov for hornhinnetransplantasjon. Med unntak av disse pasientene med kontraindikasjoner (se pkt. 4.3 i preparatomtalen) hvor OZURDEX ikke skal brukes, skal OZURDEX brukes med forsiktighet, og kun etter en grundig nytte-/risikovurdering. Disse pasientene skal overvåkes nøye for å muliggjøre tidlig diagnostisering og håndtering av implantatforskyvning.

Bruk av kortikosteroider, inkludert OZURDEX, kan indusere katarakt (inkludert posterior subkapsulær katarakt), økt intraokulært trykk, steroidindusert glaukom og kan føre til sekundære okulære infeksjoner.

I de treårige kliniske DME-studiene gjennomgikk 59 % av pasientene med et studert, fakisk øye som ble behandlet med OZURDEX, kataraktkirurgi i det studerte øyet (se pkt. 4.8 i preparatomtalen).

Etter den første injeksjonen kan det se ut som om insidensen av katarakt er høyere hos pasienter med ikke-infesjons uveitt i det bakre segmentet sammenlignet med BRVO/CRVO-pasienter. I kliniske BRVO/CRVO-studier ble katarakt rapportert hyppigere hos pasienter med fakiske linser som fikk

injeksjon nummer to (se pkt. 4.8 i preparatomtalen). Bare 1 av 368 pasienter trengte kataraktkirurgi løpet av første behandling, og 3 pasienter av 302 i løpet av andre behandling. I studien av ikke-infeksiøs uveitt hadde 1 av 62 pasienter med fakiske linser kataraktkirurgi etter en enkelt injeksjon.

Prevalensen av konjunktivale blødninger hos pasienter med ikke-infeksiøs uveitt i det bakre segmentet, synes å være høyere sammenlignet med BRVO/CRVO og DME. Dette kan være en følge av den intravitreose injeksjonsprosedyren eller på grunn av samtidig bruk av topisk og/eller systemisk kortikosteroid eller bruk av NSAID-preparater. Ingen behandling er nødvendig siden dette bedrer seg spontant.

Som forventet med okulær steroidbehandling og intravitreale injeksjoner kan en økning i intraokulært trykk (IOT) forekomme. Økningen i det intraokulære trykket kan normalt kontrolleres med IOT-senkende legemidler (se pkt. 4.8). Av pasienter som opplevde en økning i intraokulært trykk på ≥ 10 mmHg fra baseline, hadde den største pasientandelen denne økningen mellom 45 og 60 dager etter en injeksjon. Derfor er det nødvendig med regelmessig overvåking av intraokulært trykk, uavhengig av baseline-IOT, og enhver økning etter injeksjonen må håndteres på korrekt måte. Pasienter som er yngre enn 45 år med makulaødem etter okklusjon i netthinnens vene eller betennelse i det bakre segmentet i øyet i form av ikke-infeksiøs uveitt, vil mer sannsynlig oppleve en økning i intraokulært trykk.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt okulær herpes simplex, og skal ikke brukes ved aktiv okulær herpes simplex.

Sikkerheten og effekten av OZURDEX administrert i begge øyne samtidig, er ikke studert. Derfor anbefales ikke administrering av legemidlet i begge øyne samtidig.

OZURDEX er ikke undersøkt hos pasienter med makulaødem sekundært til RVO med signifikant retinal iskemi. Derfor er ikke OZURDEX anbefalt.

Et begrenset antall pasienter med type 1-diabetes ble undersøkt i fase 3-studiene, og responsen på OZURDEX hos disse pasientene var ikke signifikant ulik den hos pasienter med type 2-diabetes.

Ved RVO ble behandling med antikoagulantia brukt hos 2 % av pasientene som fikk OZURDEX. Det er ikke meldt om hemoragiske bivirkninger hos disse pasientene. Ved DME ble behandling med antikoagulantia brukt hos 8 % av pasientene. Blant pasientene som ble behandlet med antikoagulantia, var hyppigheten av hemoragiske bivirkninger lik i OZURDEX-gruppen og simuleringsgruppen (29 % vs. 32 %). Blant pasientene som ikke ble behandlet med antikoagulantia, rapporterte 27 % av pasientene behandlet med OZURDEX om hemoragiske bivirkninger, sammenlignet med 20 % i simuleringsgruppen. Blødning i glasslegemet ble rapportert hos en høyere andel pasienter behandlet med OZURDEX som fikk antikoagulantia (11 %) sammenlignet med dem som ikke fikk antikoagulantia (6 %).

Trombocytthemmende legemidler, som f.eks. klopidogrel, ble på et tidspunkt brukt i løpet av de kliniske studiene hos opptil 56 % av pasientene. Ved samtidig bruk av trombocytthemmende legemidler, ble hemoragiske bivirkninger rapportert hos en noe høyere andel av pasienter injisert med OZURDEX (opptil 29 %) sammenlignet med simuleringsgruppen (opptil 23 %), uavhengig av indikasjon eller antall behandlinger. Den hyppigst rapporterte hemoragiske bivirkningen var konjunktivalblødning (opptil 24 %).

OZURDEX bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker antikoagulantia eller trombocytthemmende legemidler.

Synsforstyrrelse

Det kan rapporteres om synsforstyrrelse ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør man vurdere mulige årsaker som blant annet katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.
Systemisk absorpsjon er minimal og ingen interaksjoner er forventet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist teratogene effekter etter oftalmisk administrering (se pkt. 5.3 i preparatomtalen). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av intravitreal administrert deksametason hos gravide kvinner. Systemisk langtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet øker risikoen for intrauterin vekstretardasjon og adrenal insuffisiens hos det nyfødte barnet. Derfor, til tross for at systemisk eksponering av deksametason forventes å være meget lav etter intraokulær behandling, anbefales ikke OZURDEX under graviditet med mindre mulig nytte rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Deksametason utskilles ut i morsmelk. Ingen påvirkning på barnet kan forventes ut fra administrasjonsvei og påfølgende systemiske nivåer. OZURDEX anbefales imidlertid ikke under amming med mindre det er helt nødvendig.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

OZURDEX kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter kan oppleve midlertidig redusert syn etter å ha mottatt OZURDEX via intravitreal injeksjon (se pkt. 4.8 i preparatomtalen). Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før dette problemet er løst.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene etter behandling med OZURDEX er bivirkninger som vanligvis observeres med oftalmisk steroidbehandling eller intravitreale injeksjoner (forhøyet intraokulært trykk, kataraktdannelse og hhv. konjunktival eller vitreal blødning).

Mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlige bivirkninger inkluderer endoftalmitt, nekrotiserende retinitt, netthinneløsning og netthinnerift.

Med unntak av hodepine og migrene er det ikke identifisert noen systemiske legemiddelbivirkninger ved bruk av OZURDEX.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene man mener er relatert til OZURDEX-behandling fra de kliniske fase III-studiene (DME, BRVO/CRVO og uveitt) og spontan rapportering er angitt i henhold til MedDRAs organklassesystem i tabellen nedenfor ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Migrene
Øyesykdommer	Svært vanlige	Økt intraokulært trykk**, katarakt**, konjunktivalblødning*
	Vanlige	Okulær hypertensjon, subkapsulær katarakt, blødning i glasslegemet**, redusert synsskarphet*, synshemming/-forstyrrelse, løsning av glasslegemet*, flekker i glasslegemet*, uklarhet i glasslegemet*, blefaritt, øyesmerter*, fotopsi*, konjunktivalt ødem* konjunktival hyperemi*
	Mindre vanlige	Nekrotiserende retinit, endoftalmitt*, glaukom, netthinneløsning*, netthinnerift*, hypotoni i øyet*, betennelse i fremre kammer*, celler/flare i fremre kammer*, unormal fornemmelse i øyet*, kløe i øyelokkene, skleral hyperemi*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Forskyvning av implantat* (forflytning av implantat) med eller uten hornhinneødem (se også pkt. 4.4), komplikasjon ved innsetting av enheten som resulterer i skade på okulært vev * (feil plassering av implantat)

* indikerer bivirkninger som anses å være forbundet med den intravitreale injeksjonsprosedyren (frekvensen av disse bivirkningene er proporsjonal med antall behandlinger som er gitt)

** i en 24-måneders observasjonsstudie av klinisk behandling av makulaødem etter RVO og ikke-infeksiøs uveitt som rammet øyets bakre segment, ble disse bivirkningene rapportert hyppigere blant pasienter som fikk >2 injeksjoner i forhold til pasienter som fikk ≤2 injeksjoner; kataraktdannelse (24,7 % vs. 17,7 %), kataraktprogresjon (32,0 % vs. 13,1 %), blødning i glasslegemet (6,0 % vs. 2,0 %) og økt intraokulært trykk (24,0 % vs. 16,6 %).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Diabetisk makulaødem

Den kliniske sikkerheten til OZURDEX hos pasienter med diabetisk makulaødem ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, simuleringskontrollerte fase 3-studier. I begge studiene ble totalt 347 pasienter randomisert til OZURDEX-behandling og 350 pasienter fikk simuleringsbehandling.

De hyppigst rapporterte bivirkningene gjennom hele studieperioden i det studerte øyet hos pasienter som fikk OZURDEX, var katarakt og økt intraokulært trykk (se nedenfor).

I de treårige kliniske DME-studiene hadde, ved baseline, 87 % av pasientene med et studert, fakisk øye behandlet med OZURDEX, en viss grad av linsefordunkling/tidlig katarakt. Insidensen av alle observerte katarakttyper (dvs. kortikal katarakt, diabetisk katarakt, kjernekatarrakt, subkapsulær katarakt, linsekatarakt, katarakt) var 68 % hos OZURDEX-behandlede pasienter med et studert, fakisk øye gjennom de treårige studiene. 59 % av pasientene med et studert, fakisk øye trengte kataraktkirurgi ved den siste undersøkelsen etter 3 år, og de fleste ble foretatt i år 2 og 3.

Gjennomsnittlig intraokulært trykk i det studerte øye ved baseline var det samme i begge behandlingsgruppene (15,3 mmHg). Den gjennomsnittlige økningen fra baseline IOT overskred ikke 3,2 mmHg gjennom alle undersøkelsene av OZURDEX-gruppen. Gjennomsnittlig intraokulært trykk var høyest ved undersøkelsen 1,5 måned etter injeksjonen og gikk tilbake til cirka baselinivåer ved måned 6 etter hver injeksjon. Hyppighet og omfang av økningen i det intraokulære trykket etter OZURDEX-behandling ble ikke større etter gjentatt injeksjon med OZURDEX.

28 % av pasientene som ble behandlet med OZURDEX, hadde en IOT-økning på ≥10 mmHg fra baseline ved en eller flere undersøkelser under studien. Ved baseline trengte 3 % av pasientene IOT-

senkende legemidler. Generelt trengte 42 % av pasientene IOT-senkende legemidler i studieøyet på et eller annet stadium i løpet av de treårige studiene. De fleste pasientene trengte mer enn ett legemiddel. Den maksimale bruken (33 %) skjedde i løpet av de første 12 månedene og holdt seg på det samme fra år til år.

Totalt 4 pasienter (1 %), som ble behandlet med OZURDEX, gjennomgikk prosedyrer i det studerte øyet for å behandle økt intraokulært trykk. En pasient behandlet med OZURDEX trengte incisjonskirurgi (trabekulektomi) for å kontrollere den steroidinduserte IOT-økningen, 1 pasient gjennomgikk trabekulektomi på grunn av økt intraokulært trykk som skyldtes blokkering av vannstrømmen på grunn av fibrin i fremre kammer, 1 pasient gjennomgikk iriditomi for trangvinkelglaukom og 1 pasient gjennomgikk iridektomi på grunn av kataraktkirurgi. Ingen pasienter trengte fjerning av implantatet ved vitrektomi for å kontrollere det intraokulære trykket.

BRVO/CRVO

Den kliniske sikkerheten til OZURDEX hos pasienter med makulaødem etter okklusjon i netthinnens sentralvene eller sidegrensvene er vurdert i to randomiserte dobbeltblindede, simuleringskontrollerte fase III-studier. Totalt 427 pasienter ble randomisert til å få OZURDEX-behandling og 426 til simuleringsbehandling i de to fase III-studiene. Totalt 401 pasienter (94 %) som ble randomisert og behandlet med OZURDEX, fullførte den første behandlingsperioden (til dag 180).

Totalt 47,3 % av pasientene opplevde minst én bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med OZURDEX, var økt intraokulært trykk (24,0 %) og konjunktivalblødning (14,7 %).

Bivirkningsprofilen for BRVO-pasientene var lik profilen for CRVO-pasienter, selv om den generelle forekomsten av bivirkninger var høyere for undergruppen av pasienter med CRVO.

Økt intraokulært trykk (IOT) med OZURDEX var høyest ved dag 60 og gikk tilbake til baselinenivå ved dag 180. I tilfeller der det intraokulære trykket var økt, var det ikke nødvendig med behandling, eller midlertidig bruk av topiske IOT-senkende legemidler ble benyttet. I løpet av den første behandlingsperioden hadde 0,7 % (3/421) av pasientene som fikk OZURDEX, behov for laserbehandling eller kirurgiske inngrep for å behandle økt intraokulært trykk i studieøyet, sammenlignet med 0,2 % (1/423) av pasientene som fikk simuleringsbehandling.

Bivirkningsprofilen til 341 pasienter som ble analysert etter andre injeksjon med OZURDEX, var den samme som etter første injeksjon. Totalt 54 % av pasientene opplevde minst én bivirkning. Insidens av økt intraokulært trykk (24,9 %) var lik den som ble observert etter første injeksjon, og var på samme måte tilbake til baselinenivå ved dag 180. Samlet insidens av katarakt var høyere etter ett år sammenlignet med første 6 måneder.

Uveitt

Den kliniske sikkerheten til OZURDEX hos pasienter med betennelse i øyets bakre segment i form av ikke-infeksiøs uveitt har vært vurdert i en blindet, randomisert multisenterstudie.

Totalt 77 pasienter ble randomisert til å få OZURDEX og 76 til å få simuleringsbehandling. I alt 73 pasienter (95 %) som ble randomisert og behandlet med OZURDEX, fullførte den 26 uker lange studien.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i det studerte øyet hos pasienter som fikk OZURDEX var konjunktivalblødning (30,3 %), økt intraokulært trykk (25,0 %) og katarakt (11,8 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering må intraokulært trykk overvåkes og behandles, dersom dette anses som nødvendig av vakthavende lege.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Det finnes ingen data om mutagenitet, karsinogenitet, reproduksjonstoksisitet eller utviklingsmessig toksisitet av OZURDEX. Deksametason har vist seg å ha teratogene effekter hos mus og kaniner etter oftalmisk påføring.

Eksponering for deksametason i friskt/ubehandlet øye via kontralateral diffusjon er blitt observert hos kaniner etter innsetting av implantatet i øyets bakre segment.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

OZURDEX er til engangsbruk.

Hver applikator kan bare brukes til behandling av ett øye.

Applikatoren skal ikke brukes dersom forseglingen av folieposen som inneholder applikatoren er skadet. Bruk applikatoren umiddelbart etter at posen er åpnet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.