MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
POUR LE PATIENT

PrOZURDEX^MD

(dexaméthasone)

Implant intravitréen à 0,7 mg

Corticostéroïde

Allergan inc.
Markham, Ontario
L6G 0B5

Date de révision:
21 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 223933

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 15
SURDOSAGE 17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 19
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 19

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 20
ESSAIS CLINIQUES 21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 30
TOXICOLOGIE 31
RÉFÉRENCES 33

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 38

PrOZURDEX^{MD}

dexaméthasone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intravitréenne	Implant intravitréen à 0,7 mg	Aucun. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OZURDEX^{MD} (implant intravitréen de dexaméthasone à 0,7 mg) est indiqué pour :

- le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR);
- le traitement de l'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil;
- le traitement des patients adultes atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) qui sont pseudophaques.

Gériatrie (> 65 ans) :
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) :
OZURDEX^{MD} n'est pas recommandé chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité de OZURDEX^{MD} n'ont pas été étudiées dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients atteints d'une infection oculaire ou périoculaire active ou probable, y compris la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite herpétique épithéliale active (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- Patients atteints de glaucome à un stade avancé.

- Patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de ce produit ou à d'autres corticostéroïdes.
- Patients aphaques ayant subi une rupture de la capsule postérieure du cristallin.
- Patients porteurs d'un implant de chambre antérieure ayant subi une rupture de la capsule postérieure du cristallin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les données portant sur l'administration répétée du médicament à moins de six mois d'intervalle sont très limitées, mais l'on dispose actuellement de plus d'information sur l'administration de plus de deux injections chez les patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Une étude observationnelle d'une durée de deux ans a montré que l'administration de plus de deux injections consécutives était associée à une augmentation de la fréquence de certains effets indésirables. Par conséquent, dans le cas d'un œdème maculaire consécutif à une OVCR, pas plus de deux injections consécutives de OZURDEX[MC] ne doivent être pratiquées et un intervalle d'environ six mois doit être respecté entre les deux injections (voir la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Comme il n'existe aucune expérience allant au-delà d'une seule injection de OZURDEX[MD] chez les patients atteints d'une uvéite postérieure, l'administration d'une deuxième injection de OZURDEX[MD] chez ces patients n'est pas recommandée. La prudence est de mise si une deuxième injection est envisagée dans les cas où l'on estime que les bénéfices escomptés l'emporteront sur les risques pour le patient. Un intervalle d'environ 6 mois doit être respecté entre les deux injections.

Les patients chez qui l'amélioration de la vision se maintient ne doivent pas être traités de nouveau. Ceux qui présentent une détérioration de la vision qui n'est pas ralentie par OZURDEX[MD] ne doivent pas être traités de nouveau.

L'administration répétée doit être envisagée seulement chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, de l'avis du médecin, peuvent bénéficier d'un autre traitement sans être exposés à un risque important.

OZURDEX[MD] n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne avec ischémie rétinienne importante, il n'est pas recommandé dans cette population.

Comme l'innocuité et l'efficacité de OZURDEX[MD] administré de façon simultanée dans les deux yeux n'ont fait l'objet d'aucune étude, l'administration bilatérale n'est pas recommandée.

OZURDEX[MD] n'a pas été étudié chez les patients aphaques. Par conséquent, OZURDEX[MD] doit être administré avec prudence chez ces patients.

Ophtalmologique

Effets liés à l'injection intravitréenne :

OZURDEX[MD] doit être administré par un ophtalmologiste qualifié expérimenté dans la pratique d'injections intravitréennes. Les injections intravitréennes ont été associées à une endophtalmie, une inflammation oculaire, une augmentation de la pression intra-oculaire et un décollement de la rétine. Il existe un risque de migration de l'implant dans la chambre antérieure chez les patients chez qui la capsule postérieure du cristallin est absente ou présente une rupture (p. ex., après une opération de la cataracte). Il convient de toujours utiliser les techniques d'asepsie appropriées à l'injection.

Des cas de mauvais positionnement de l'implant nécessitant une intervention chirurgicale ont été signalés.

De graves cas d'implant s'étant déplacé dans la chambre antérieure ont été signalés, dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale oculaire. Voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours de la surveillance après commercialisation.

Plusieurs cas d'hypotonie de l'œil (associée à une fuite de liquide vitréen causée par l'injection), dont certains se sont révélés graves, ont également été signalés. Voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours de la surveillance après commercialisation.

Après l'injection, le patient doit faire régulièrement l'objet d'un suivi consistant à vérifier l'irrigation sanguine de la papille optique immédiatement après l'injection ainsi qu'à effectuer une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie de deux à sept jours après l'injection. Il faut demander au patient de signaler sans tarder tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou tout effet mentionné ci-dessus (voir la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'effet indésirable hémorragique le plus fréquent signalé chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire était une hémorragie conjonctivale (24 %). OZURDEX[MD] doit être administré avec prudence aux patients traités par un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire (voir la section intitulée **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Effets possibles des corticostéroïdes :

L'administration prolongée de corticostéroïdes peut provoquer la formation de cataractes sous-capsulaires postérieures, une augmentation de la pression intra-oculaire ou un glaucome et entraîner une infection oculaire secondaire attribuable à une bactérie, un champignon ou un virus.

Les corticostéroïdes doivent être administrés avec prudence aux patients ayant des antécédents d'herpès oculaire. Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'herpès oculaire actif.

Dans les études cliniques, la formation de cataractes a été signalée plus souvent chez les patients phaques recevant une seconde injection (voir la section intitulée **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans le cas des patients qui présentaient une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO)

d'au moins 10 mmHg par rapport à la PIO initiale, cette augmentation était signalée le plus souvent 60 jours après l'injection de OZURDEX^{MD}. Les patients âgés de moins de 45 ans étaient plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO. Par conséquent, la PIO doit être surveillée régulièrement et toute augmentation doit être prise en charge de façon appropriée après l'injection, au besoin.

OZURDEX^{MD} est une matrice de polymère biodégradable contenant 700 µg de dexaméthasone micronisée. Cependant, des résidus d'implant ont été signalés chez 34 % des patients traités à OZURDEX^{MD}, mais également chez 17 % des patients traités par le placebo. Il ne semble pas y avoir d'accumulation de résidus après l'injection du deuxième implant. Les répercussions possibles des résidus d'implant après une injection de OZURDEX^{MD} sont inconnues.

Considérations périopératoires

L'injection intravitréenne doit être pratiquée dans des conditions d'asepsie contrôlées qui comprennent le port de gants stériles ainsi que l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum oculaire stérile (ou l'équivalent). Une anesthésie adaptée et un microbicide à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

Fonction sexuelle / reproduction

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets toxiques de OZURDEX^{MD} sur la reproduction et le développement. La dexaméthasone s'est révélée tératogène chez la souris et le lapin après l'application ophtalmique topique (grossesse, catégorie C). Par conséquent, l'administration de OZURDEX^{MD} n'est pas recommandée pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'administration topique de dexaméthasone s'est révélée tératogène chez la souris (résorptions fœtales et fente palatine) et le lapin (résorptions fœtales et anomalies multiples touchant la tête, les oreilles, les membres, le palais, etc). Les fœtus de femelles rhésus gravides ayant reçu de la dexaméthasone par voie intramusculaire présentaient des anomalies crâniennes (voir la section intitulée **TOXICOLOGIE**).

Aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. OZURDEX^{MD} ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

On ignore si l'administration de corticostéroïdes par voie oculaire peut entraîner une absorption générale suffisante pour que des quantités décelables du médicament se retrouvent dans le lait maternel. Les corticostéroïdes administrés par voie générale se retrouvent dans le lait maternel et peuvent causer un retard de croissance, nuire à la production de corticostéroïdes endogènes ou provoquer d'autres effets indésirables. OZURDEX^{MD} n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement, sauf en cas de nécessité manifeste.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de OZURDEX^{MD} n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans) :
Aucun risque accru n'a été observé chez les patients âgés pendant les essais cliniques portant sur OZURDEX[MD].

Rénal, hépatique / biliaire / pancréatique
La pharmacocinétique de OZURDEX[MD] n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique.

Carcinogenèse et mutagenèse
Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée (voir la section intitulée **TOXICOLOGIE**).

Endocrinien / métabolisme
Les troubles de l'axe HHS causés par les corticostéroïdes chez l'humain n'ont pas été évalués dans le cas de OZURDEX[MD].

Risques professionnels
La vision peut devenir temporairement floue après l'injection de OZURDEX[MD] par voie intravitréenne. Par conséquent, les patients doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine jusqu'à ce que leur vision se rétablisse.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament
Les effets indésirables liés à l'administration prolongée de dexaméthasone par voie ophtalmique comprennent une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO), un glaucome pouvant entraîner une lésion du nerf optique, des anomalies de l'acuité visuelle et du champ visuel, la formation de cataractes sous-capsulaires postérieures, une infection oculaire secondaire causée par un agent pathogène (notamment le virus de l'herpès) et une perforation du globe oculaire s'il y a un amincissement de la cornée ou de la sclère.

Indication dans l'œdème maculaire consécutif à une OVCR
Dans deux études de phase III destinées à évaluer OZURDEX[MD], les effets indésirables signalés le plus souvent étaient une augmentation de la PIO (25,2 %) et une hémorragie conjonctivale (20,2 %). OZURDEX[MD] a également entraîné la formation de cataractes. D'autres effets peu fréquents que l'on estime attribuables à l'intervention ont été rapportés, dont une hémorragie du vitré et un œdème de la conjonctive. Globalement, 62,9 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable d'après l'évaluation par l'investigateur.

Après la deuxième injection de OZURDEX[MD], le profil d'effets indésirables était similaire à celui observé après la première injection, sauf en ce qui concerne l'incidence globale des cataractes qui a augmenté de façon significative après un an, 13 % des patients ayant présenté une cataracte sous-capsulaire.

En ce qui concerne le profil d'innocuité de OZURDEX[MD], aucune différence significative n'a été constatée entre les patients présentant une OVCR et ceux présentant une OBVR (occlusion de

branche veineuse rétinienne).

Indication dans l'uvéite postérieure

Dans une seule étude à répartition aléatoire de 6 mois menée auprès de patients adultes atteints d'uvéite postérieure, 76 patients ont reçu OZURDEX^{MD} (parmi lesquels 73 ont terminé le suivi de 6 mois) et 75, un placebo. Cinquante-sept (57) patients recevant OZURDEX^{MD} (75 %) ont présenté des effets indésirables oculaires, comparativement à 60 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient une augmentation de la PIO (25 % chez les patients recevant OZURDEX^{MD} et 7 % chez les patients recevant le placebo) et une hémorragie conjonctivale (30 % chez les patients recevant OZURDEX^{MD} et 21 % chez les patients recevant le placebo). Une cataracte a été signalée chez 12 % des patients recevant OZURDEX^{MD} et chez 5 % des patients recevant le placebo. Les autres effets signalés comprenaient une gêne oculaire, une douleur oculaire et une hypertension oculaire. Voir le tableau 2 ci-dessous pour connaître les effets indésirables moins fréquents.

Indication dans l'œdème maculaire diabétique

Dans deux études de phase III destinées à évaluer OZURDEX^{MD}, les effets indésirables signalés le plus souvent étaient des cataractes (37,8 %), une augmentation de la PIO (30,8 %) et une hémorragie conjonctivale (21,0 %). L'incidence de ces effets était généralement plus élevée avec la dexaméthasone qu'avec le placebo, mais il n'y avait aucune différence notable entre OZURDEX^{MD} et la dexaméthasone à 350 µg. Il est à noter que la durée de l'exposition cumulative (c.-à-d. le nombre d'années-patients) était plus courte dans le groupe recevant le placebo (665,5 années-patients) que dans les groupes traités à OZURDEX^{MD} et à la dexaméthasone à 350 µg (853,9 et 880,2 années-patients, respectivement) en raison des abandons du traitement plus nombreux après le deuxième traitement dans le groupe recevant le placebo. L'incidence globale des effets indésirables et des effets indésirables graves était similaire dans les trois groupes d'après l'analyse ajustée en fonction de l'exposition.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

> *Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Indication dans l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Les renseignements présentés dans le tableau 1 sont fondés sur les résultats combinés de la période initiale de six mois, menée à l'insu, de deux essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et à double insu contrôlés par placebo et menés en groupes parallèles auprès de patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une OBVR ou à une OVCR. Globalement, ces patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX^{MD} (427 patients) ou un placebo (426 patients). En tout, 401 patients (94 %) répartis aléatoirement et traités à OZURDEX^{MD} ont terminé la période de traitement initiale (jusqu'au jour 180).

Tableau 1 Effets indésirables du médicament (> 2 %) observés après six mois à la suite d'une seule injection de OZURDEX[MD]

Terme du MedDRA	**OZURDEX[MD]** n = 421 (%)	Placebo n = 423 (%)
Troubles oculaires dans l'œil traité		
Augmentation de la pression intra-oculaire	106 (25,2 %)	5 (1,2 %)
Hémorragie conjonctivale	85 (20,2 %)	63 (14,9 %)
Douleur oculaire	31 (7,4 %)	16 (3,8 %)
Hyperémie conjonctivale	28 (6,7 %)	20 (4,7 %)
Hypertension oculaire	17 (4,0 %)	3 (0,7 %)
Cataracte(*)	15 (3,6 %)	6 (1,4 %)
Décollement du vitré	12 (2,9 %)	8 (1,9 %)
Troubles non oculaires		
Céphalées	14 (3,3 %)	7 (1,7 %)

(*) Après deux injections de OZURDEX[MD], des cataractes ont été signalées chez **26 %** des patients et une cataracte sous-capsulaire chez **13 %** des patients.

Après la première injection de OZURDEX[MD], l'augmentation de la PIO causée par OZURDEX[MD] a atteint son maximum au jour 60 avant de revenir à son niveau initial au jour 180. L'élévation de la PIO n'a nécessité aucun traitement ou a été traitée par des médicaments topiques visant à abaisser la PIO. Pendant la période de traitement initiale, 0,7 % (3/421) des patients recevant OZURDEX[MD] ont dû subir une intervention au laser ou une intervention chirurgicale pour traiter une élévation de la PIO dans l'œil traité comparativement à 0,2 % (1/423) des patients recevant le placebo.

Chez 341 patients suivis après une seconde injection de OZURDEX[MD] (phase ouverte de six mois), l'augmentation de la PIO a été similaire à celle observée après la première injection pratiquée durant la phase initiale à répartition aléatoire de six mois et la PIO est également revenue à son niveau initial à la fin de la période ouverte de six mois. Cependant, comparativement à ce qui a été constaté au cours de la période initiale de six mois, l'incidence globale des cataractes était plus élevée après un an, une cataracte sous-capsulaire ayant été signalée chez 13 % des patients.

Le profil d'effets indésirables observé chez les patients présentant une OBVR était similaire à celui observé chez les patients présentant une OVCR. Bien que l'incidence globale des effets indésirables ait été plus élevée chez les patients présentant une OVCR (79,7 %) que chez ceux présentant une OBVR (69,1 %), rien n'indiquait que OZURDEX[MD] était plus souvent associé à la survenue d'effets indésirables chez les patients présentant une OVCR que chez ceux présentant une OBVR. C'est-à-dire que la différence entre OZURDEX[MD] et le placebo en ce qui concerne le pourcentage total de patients ayant présenté des effets indésirables était d'environ 19 % chez les patients présentant une OVCR et de 14 % chez ceux présentant une OBVR.

Indication dans l'uvéite postérieure

Les renseignements suivants présentés dans le tableau 2 sont fondés sur les résultats d'une étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo d'une durée de 6 mois qui visait à évaluer les effets d'une injection unique de OZURDEX[MD] dans le traitement des patients atteints d'une uvéite postérieure :

Tableau 2 Effets indésirables oculaires signalés par au moins 2 % des patients recevant Ozurdex[MD]

Terme privilégié (MedDRA)	**Ozurdex[MD] n = 76**	**Placebo n = 75**
Ensemble des effets indésirables oculaires	57 (75,0 %)	45 (60,0 %)
Augmentation de la PIO	19 (2**5,0** %)	5 (6,7 %)
Hémorragie conjonctivale	23 (**30,3** %)	16 (21,3 %)
Gêne oculaire	10 (**13,2** %)	6 (8,0 %)
Douleur oculaire	9 (11,8 %)	10 (13,3 %)
Cataracte	11 (14,5 %)	8 (10,7 %)
Iridocyclite	7 (9,2 %)	4 (5,3 %)
Hypertension oculaire	6 (7,9 %)	0
Myodésopsie	6 (7,9 %)	5 (6,7 %)
Uvéite	6 (7,9 %)	7 (9,3 %)
Vision trouble	5 (6,6 %)	3 (4,0 %)
Hyperémie conjonctivale	5 (6,6 %)	7 (9,3 %)
Blépharite	3 (3,9 %)	0
Opacité vitréenne	3 (3,9 %)	1 (1,3 %)
Uvéite intermédiaire	3 (3,9 %)	1 (1,3 %)
Œdème conjonctival	3 (3,9 %)	3 (4,0 %)
Irritation oculaire	3 (3,9 %)	3 (4,0 %)
Prurit oculaire	3 (3,9 %)	5 (6,7 %)
Œdème maculaire	3 (3,9 %)	6 (8,0 %)
Iritis	2 (2,6 %)	0
Maculopathie	2 (2,6 %)	0
Tyndall cellulaire en chambre antérieure	2 (2,6 %)	1 (1,3 %)
Sécheresse oculaire	2 (2,6 %)	1 (1,3 %)
Photopsie	2 (2,6 %)	1 (1,3 %)
Hyperémie sclérale	2 (2,6 %)	1 (1,3 %)
Diminution de l'acuité visuelle	2 (2,6 %)	1 (1,3 %)
Sensation anormale dans l'œil	2 (2,6 %)	0
Prurit palpébral	2 (2,6 %)	0
Décollement de la rétine	2 (2,6 %)	2 (2,7 %)

En ce qui concerne l'augmentation de la PIO, les taux d'effets indésirables chez les patients recevant OZURDEX[MD] ont atteint un maximum à la semaine 8 et sont revenus à ce qu'ils étaient

au début de l'étude à la semaine 26. Durant la période de traitement, 25 patients traités à OZURDEX[MD] ont présenté une augmentation de la PIO d'au moins 10 mm Hg qui, dans la plupart des cas, a été maîtrisée par des médicaments topiques visant à abaisser la PIO. Cependant, trois patients ayant une PIO élevée ont dû subir une iridotomie au laser dans l'œil étudié (bloc pupillaire, iris bombé et augmentation de la PIO).

Une opération de la cataracte a été pratiquée chez un patient recevant OZURDEX[MD].

Indication dans l'œdème maculaire diabétique

Les renseignements suivants présentés dans le tableau 3 sont fondés sur l'innocuité clinique de OZURDEX[MD] qui a été évaluée dans deux études de phase III à répartition aléatoire et à l'insu, contrôlées par placebo et menées chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique. Dans les deux études, 347 patients ont été répartis aléatoirement et ont reçu OZURDEX[MD], et 350 ont reçu le placebo.

Tableau 3 Résumé des effets indésirables survenus au cours des études de phase III chez au moins 2 % des patients – études de trois ans

	OZURDEX[MD] n = 347	Placebo n = 350
Troubles oculaires (œil traité)		
Cataracte	131 (37,8 %)	34 (9,7 %)
Cataracte sous-capsulaire	41 (11,8 %)	12 (3,4 %)
Cataracte nucléaire	18 (5,2 %)	8 (2,3 %)
Opacité du cristallin	16 (4,6 %)	4 (1,1 %)
Augmentation de la PIO	107 (30,8 %)	12 (3,4 %)
Hypertension oculaire	21 (6,1 %)	5 (1,4 %)
Hémorragie conjonctivale*	73 (21,0 %)	45 (12,9 %)
Hémorragie du vitré*	24 (6,9 %)	25 (7,1 %)
Douleur oculaire*	18 (5,2 %)	13 (3,7 %)
Décollement du vitré*	17 (4,9 %)	8 (2,3 %)
Corps flottants vitréens*	17 (4,9 %)	7 (2,0 %)
Œdème conjonctival*	15 (4,3 %)	4 (1,1 %)
Opacité vitréenne*	11 (3,2 %)	3 (0,9 %)

Remarque : « * » indique des effets indésirables du médicament considérés comme étant liés à l'injection intravitréenne.

Cataracte et pression intra-oculaire

Au début de l'étude, le pourcentage de patients dont l'œil étudié était phaque était de 75,5 % (262/347) dans le groupe traité à OZURDEX[MD] et de 71,6 % (249/348) dans le groupe recevant le placebo. Parmi ces patients, 87 % dans le groupe traité à OZURDEX[MD] et 83,9 % dans le groupe recevant le placebo présentaient une opacité du cristallin préexistante. L'incidence des cataractes (c.-à-d. cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, opacité du cristallin, cataracte) chez les patients dont l'œil étudié était phaque était plus élevée dans le groupe traité à OZURDEX[MD] (67,9%) que dans le groupe recevant le placebo (20,4 %). En ce qui concerne les patients dont l'œil étudié était phaque, 59,2 % des patients

traités à OZURDEX^{MD} et 7,2 % des patients recevant le placebo ont subi une opération de la cataracte, la majorité des opérations étant signalées dans la deuxième et la troisième année.

Le délai moyen avant qu'une cataracte soit signalée comme effet indésirable était d'environ 16 mois dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} et d'environ 10 mois dans le groupe recevant le placebo. Chez les patients traités à OZURDEX^{MD} dont l'œil étudié était phaque au début de l'étude, l'acuité visuelle avant la formation de la cataracte a été rétablie après le retrait de la cataracte.

Dans le groupe traité à OZURDEX^{MD}, le taux d'élévation de la PIO en tant qu'effet indésirable n'a pas augmenté d'une année à l'autre.

Au début de l'étude, la PIO moyenne dans l'œil traité était la même dans les deux groupes de traitement (15,3 mm Hg). L'augmentation moyenne par rapport à la PIO initiale n'a pas dépassé 3,2 mm Hg à toutes les visites dans le groupe traité à OZURDEX^{MD}; la PIO moyenne était maximale à la visite tenue 1,5 mois après l'injection et revenait à peu près à sa valeur initiale dans les six mois suivant l'injection.

Chez 27,7 % (96/347) des patients dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} et chez 3,7 % (13/350) des patients dans le groupe recevant le placebo, l'augmentation de la PIO était d'au moins 10 mm Hg par rapport à la PIO initiale à au moins une visite au cours de l'étude. Au mois 6 après chaque traitement, au plus 1 % des patients dans chaque groupe présentaient une augmentation de la PIO d'au moins 10 mm Hg par rapport à la PIO initiale.

Chez 6,6 % (23/347) des patients dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} et chez 0,9 % (3/350) des patients dans le groupe recevant le placebo, on a observé une PIO d'au moins 35 mm Hg dans l'œil étudié à au moins une visite au cours de l'étude. Au mois 6 après chaque traitement, au plus un patient dans chaque groupe avait une PIO d'au moins 35 mm Hg.

Les augmentations de la PIO étaient plus fréquentes dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} que dans le groupe recevant le placebo. Dans l'ensemble, 3,5 % des patients avaient besoin de médicaments visant à abaisser la PIO au début de l'étude. En tout, le pourcentage collectif de patients à qui on a prescrit des médicaments topiques visant à abaisser la PIO à un moment donné au cours de l'année 1 était de 32,9 % et a diminué à 29,5 % et à 28,7 % au cours des années 2 et 3 de l'étude, respectivement. Dans la population de la dernière visite, 21.5 % des patients s'étaient fait prescrire des médicaments visant à abaisser la PIO.

Un patient dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} a dû subir une chirurgie par incision (trabéculectomie) en raison d'une augmentation de la PIO provoquée par un corticostéroïde.

Trois patients dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} et un patient dans le groupe recevant le placebo ont subi en même temps une intervention dans l'œil étudié en raison d'une PIO élevée. Un patient a subi une trabéculectomie à cause de la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'écoulement de l'humeur aqueuse, ce qui provoquait une augmentation de la PIO; deux patients ont subi une iridectomie (un traité à OZURDEX^{MD} et un recevant le placebo), et un patient a subi une iridotomie. Aucun patient n'a subi un retrait de l'implant par vitrectomie pour maîtriser la PIO.

En résumé, dans le groupe traité à OZURDEX^{MD}, l'incidence de la PIO élevée comme effet indésirable n'a pas augmentée au fil du temps, l'ampleur de l'élévation de la PIO après un traitement à OZURDEX^{MD} n'a pas augmenté après des injections répétées et la proportion de patients traités par des médicaments visant à abaisser la PIO dans l'œil étudié est restée similaire d'une année à l'autre. Ces données laissent entendre que OZURDEX^{MD} n'a pas d'effet cumulatif sur la PIO.

Effets indésirables peu fréquents (< 2 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Indication dans l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Les effets indésirables du médicament observés à une fréquence inférieure à 2 % dans les deux essais cliniques contrôlés sont présentés ci-dessous :

Troubles oculaires : Déchirure de la rétine*, Tyndall protéique en chambre antérieure*, troubles de la vision, photopsie*, œdème de la conjonctive*, hémorragie du vitré*, opacité vitréenne* (notamment corps flottants vitréens), Tyndall cellulaire en chambre antérieure*.

* considéré(e) comme étant lié(e) à l'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone

Indication dans l'uvéite postérieure

Une endophtalmie stérile liée à OZURDEX^{MD} a été signalée chez un patient. Un cas de chacun des effets indésirables suivants a été signalé chez des patients traités à OZURDEX^{MD} : diminution de l'acuité visuelle, choroïdite, perte de champ visuel, hypotonie de l'œil, enflure / œdème / érythème oculaire, ptosis, conjonctivite allergique, Tyndall protéique en chambre antérieure, complication attribuable au dispositif médical (caillot autour d'une extrémité de l'implant médicamenteux étudié) et hématome périorbitaire.

Indication dans l'œdème maculaire diabétique

Les effets indésirables rares étaient les suivants : inflammation de la chambre antérieure (liée à l'injection 1,7 %), endophtalmie (liée à l'injection 0,6 %), glaucome (0,9 %) et rétinite nécrosante (0,3 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours de la surveillance après commercialisation

On a signalé des cas de douleur ressentie au moment de l'injection, cette douleur étant liée à ce qui était considéré comme une aiguille émoussée. On a également signalé des cas d'endophtalmie considérés comme étant liés à l'injection (voir la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique**).

De graves cas de déplacement de l'implant dans la chambre antérieure (avec ou sans œdème cornéen) ont été signalés.

Des cas d'insertion incorrecte de l'implant (mauvais positionnement de l'implant) accompagnée de complications ayant entraîné des lésions du tissu oculaire ont été signalés, et peuvent nécessiter une intervention chirurgicale oculaire (opération de la cataracte) et le retrait

chirurgical de l'implant.

Plusieurs cas d'hypotonie temporaire de l'œil, dont certains se sont révélés graves, ont été signalés.

Des cas d'hypertension oculaire grave nécessitant une intervention chirurgicale (y compris une vitrectomie pour retirer l'implant) ont été signalés.

Un cas d'adhérences vitréennes graves avec syndrome de tractions au niveau de la fovéa a été signalé.

Plusieurs cas de décollement de la rétine ont été signalés, dont certains étaient graves.

Étude observationnelle menée après la commercialisation (CONSTANCE 206207-025)
L'innocuité clinique de la déxaméthasone à 700 µg a été évaluée dans le cadre d'une étude observationnelle multicentrique d'une durée de 24 mois, menée en situation réelle et portant sur le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne et de l'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil. Les effets indésirables le plus fréquemment observés dans cette étude correspondaient aux effets indésirables le plus fréquemment rencontrés dans les essais cliniques. Les stratifications par fréquence d'injection ont révélé des augmentations de la fréquence des réactions indésirables chez les patients ayant reçu plus de deux injections, comparativement à ce qui a été constaté chez les patients ayant reçu deux injections ou moins. Les réactions indésirables observées le plus souvent chez les patients ayant reçu plus de deux injections étaient une cataracte ([24,7 %, 44/178] pour la formation d'une cataracte et [32,0 %, 57/178] pour l'évolution d'une cataracte existante) d'après le nombre d'yeux présentant un cristallin phaque au début de l'étude, une hémorragie vitréenne (6,0 %, 17/283) et une augmentation de la PIO (24,0 %, 68/283).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée dans le cas de OZURDEX^{MD}.

Parmi les patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne, 1,7 % étaient traités par un anticoagulant et aucun cas d'effets indésirables hémorragiques n'a été signalé chez ces patients. Plus de 40 % des patients traités à OZURDEX^{MD} ont reçu à un certain moment durant les essais cliniques un antiagrégant plaquettaire, comme le clopidogrel. Parmi les patients qui recevaient un traitement antiagrégant pendant les essais cliniques, davantage d'effets indésirables hémorragiques ont été signalés chez les patients traités à OZURDEX^{MD} (27 %) que chez les patients du groupe témoin (20 %). L'effet indésirable hémorragique signalé le plus fréquemment était une hémorragie conjonctivale (24 %). Aucune anticoagulothérapie ni aucun traitement antiplaquettaire ne doit être administré dans les deux semaines précédant l'injection de OZURDEX^{MD}. OZURDEX^{MD} doit être administré avec grande prudence aux patients traités par un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire, et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le patient.

Les médicaments administrés par voie générale qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4) (p. ex., les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine et la rifampicine) peuvent entraîner une métabolisation accrue des corticostéroïdes dont la dose doit alors être augmentée. Les médicaments qui inhibent l'activité de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex., le kétoconazole et les macrolides, comme l'érythromycine) peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des corticostéroïdes. La dexaméthasone est un inducteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4. L'administration concomitante de OZURDEX^{MD} et d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex., l'indinavir et l'érythromycine) peut augmenter la clairance de ces médicaments et ainsi diminuer leurs concentrations plasmatiques.

Après l'administration de OZURDEX^{MD} par voie intravitréenne, on s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de dexaméthasone soient significativement moins élevées (égales ou inférieures au seuil de détection) qu'après une administration par voie orale ou intraveineuse; par conséquent, l'administration de OZURDEX^{MD} ne devrait donner lieu à aucune interaction médicamenteuse systémique significative.

Interactions médicament-aliment, interactions médicament-herbe médicinale et effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Les interactions médicament-aliment, les interactions médicament-herbe médicinale et les effets du médicament sur les analyses de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune étude.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

POUR INJECTION OPHTALMIQUE INTRAVITRÉENNE SEULEMENT.

OZURDEX^{MD} doit être administré par un ophtalmologiste qualifié expérimenté dans la pratique d'injections intravitréennes.

L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée.

Après l'injection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance pour pouvoir être traité rapidement en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intra-oculaire.

L'administration de OZURDEX^{MD} (implant intravitréen de dexaméthasone à 0,7 mg) est recommandée en présence d'un œdème maculaire ou d'une fuite vasculaire dans la macula.

L'administration de OZURDEX^{MD} est également recommandée en présence d'une uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil.

OZURDEX^{MD} ne doit pas être administré :

- aux patients ayant une infection oculaire ou périoculaire évolutive ou soupçonnée (voir la section intitulée **CONTRE-INDICATIONS**);
- aux patients atteints d'un glaucome à un stade avancé;
- aux patients aphaques ayant subi une rupture de la capsule postérieure du cristallin;
- aux patients porteurs d'un implant de chambre antérieur ayant subi une rupture de la capsule

postérieure du cristallin;
- aux patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants de ce produit ou à d'autres corticostéroïdes.

Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée pour le traitement d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) est de 1 implant OZURDEX^{MD} (le contenu entier d'un applicateur à usage unique de OZURDEX^{MD} à 0,7 mg).

La dose recommandée pour le traitement des patients adultes atteints d'une uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil est de 700 µg par œil (le contenu entier d'un applicateur à usage unique de OZURDEX^{MD} à 0,7 mg).

La dose recommandée pour le traitement d'un œdème maculaire diabétique est de 700 µg par œil (le contenu entier d'un applicateur à usage unique de OZURDEX^{MD} à 0,7 mg).

Une réinjection de OZURDEX^{MD} dans le cas d'un œdème maculaire diabétique est recommandée en présence d'un œdème maculaire (voir la section intitulée **ESSAIS CLINIQUES**).

Les données portant sur l'administration répétée du médicament à moins de six mois d'intervalle sont très limitées (voir la section intitulée **ESSAIS CLINIQUES**), mais l'on dispose actuellement de plus d'information sur l'administration de plus de deux injections pour le traitement de l'uvéite et de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR. Une étude observationnelle d'une durée de deux ans a montré que l'administration de plus de deux injections consécutives était associée à une augmentation de la fréquence de certains effets indésirables. Par conséquent, pas plus de deux injections consécutives de OZURDEX^{MC} ne doivent être pratiquées et un intervalle d'environ six mois doit être respecté entre les deux injections.

Les patients chez qui l'amélioration de la vision se maintient ne doivent pas être traités de nouveau. Ceux qui présentent une détérioration de la vision qui n'est pas ralentie par OZURDEX^{MD} ne doivent pas être traités de nouveau.

L'administration répétée doit être envisagée seulement chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, de l'avis du médecin, peuvent bénéficier d'un autre traitement sans être exposés à un risque important.

Dose oubliée

Aucun oubli d'une dose de OZURDEX^{MD} n'a été signalé dans les essais cliniques et ne devrait se produire compte tenu du mode d'administration du médicament.

Administration

Implant intravitréen dans un applicateur à usage unique, administré par voie intravitréenne seulement. Chaque applicateur ne peut être utilisé que pour traiter un seul œil.

L'injection par voie intravitréenne doit être pratiquée dans des conditions d'asepsie contrôlées

qui comprennent le port de gants stériles ainsi que l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum oculaire stérile (ou l'équivalent). Il est recommandé de désinfecter la peau de la région périoculaire, la paupière ainsi que la surface oculaire (ce qui comprend l'instillation de gouttes de solution de povidone iodée à 5 % sur la conjonctive) et d'administrer un anesthésique local adapté avant l'injection.

Retirer de l'emballage le sachet en pellicule d'aluminium et vérifier qu'il n'est pas endommagé. Ensuite, ouvrir le sachet dans un champ stérile et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer avec précaution le capuchon de l'applicateur. Tenir l'applicateur d'une main et tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle se détache. **Ne pas tordre ni plier la languette**. Tenir le grand axe de l'applicateur parallèlement au limbe et, en maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut (à l'opposé de la sclère), insérer l'aiguille obliquement dans la sclère de manière à créer un trajet scléral incliné. Avancer la pointe de l'aiguille sur environ 1 mm dans la sclère (parallèlement au limbe), puis la rediriger vers le centre de l'œil jusqu'à ce qu'elle ait complètement pénétré dans la sclère et soit entrée dans la cavité vitréenne. Il faut cesser d'enfoncer l'aiguille dès que la gaine entre en contact avec la conjonctive. Appuyer lentement sur le bouton déclencheur jusqu'à ce qu'un clic se fasse entendre. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur est complètement enfoncé et qu'il est bloqué au niveau de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant l'angle avec lequel elle a été insérée dans le vitré.

Tout de suite après l'injection de OZURDEX^{MD}, effectuer une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection pour confirmer la mise en place de l'implant. Dans la majorité des cas, il est possible de voir l'implant. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre un coton-tige stérile et appuyer légèrement autour du point d'injection pour qu'il apparaisse.

Après l'injection intravitréenne, il faut suivre le patient afin de déceler une endophtalmie ou toute élévation de la pression intra-oculaire. Le suivi peut consister à vérifier l'irrigation sanguine de la papille optique immédiatement après l'injection ainsi qu'à effectuer une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie de deux à sept jours après l'injection.

Il faut demander au patient de signaler sans tarder tout symptôme évocateur d'une endophtalmie.

SURDOSAGE

Aucun surdosage par OZURDEX^{MD} (implant intravitréen de dexaméthasone à 0,7 mg) n'a été signalé dans les essais cliniques et ne devrait se produire compte tenu du mode d'administration du médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La dexaméthasone est un agoniste des récepteurs des glucocorticoïdes. Bien que le mécanisme d'action de la dexaméthasone dans les maladies inflammatoires oculaires soit très probablement attribuable à son activité anti-inflammatoire puissante, son mécanisme d'action dans le traitement des maladies du segment postérieur n'est pas parfaitement compris. Cependant, on a fait état de la capacité de la dexaméthasone à inhiber l'expression du facteur de croissance de la vascularisation endothéliale (VEGF), un puissant facteur de la perméabilité vasculaire.

Pharmacodynamique

OZURDEX^{MD} est une matrice de polymère biodégradable contenant 700 µg de dexaméthasone micronisée placée directement dans le segment postérieur de l'œil au moyen d'un applicateur. Le polymère se dégrade avec le temps et libère progressivement la dexaméthasone directement dans le vitré. Ainsi, OZURDEX^{MD} peut réduire le risque d'effets généraux comparativement aux médicaments administrés par d'autres voies.

Pharmacocinétique

Dans les deux études de six mois portant sur l'efficacité du médicament dans le traitement de l'occlusion de la veine de la rétine, les concentrations plasmatiques d'un sous-groupe de 21 patients ont été mesurées avant l'administration de l'implant intravitréen contenant 700 µg de dexaméthasone ainsi que les jours 7, 30, 60 et 90 suivant son administration. Quatre-vingt-six pour cent des concentrations plasmatiques mesurées dans le groupe ayant reçu la dose de 700 µg étaient inférieures à la limite de quantification (0,05 ng/mL). La concentration plasmatique la plus élevée, qui était de 0,094 ng/mL, a été observée chez un patient du groupe ayant reçu la dose de 700 µg. La concentration plasmatique de dexaméthasone ne semblait liée ni à l'âge, ni au poids, ni au sexe des patients.

Dans les études de phase III sur l'OMD, des échantillons sanguins ont été prélevés dans un sous-groupe de patients avant l'administration de la dose, un, sept et vingt et un jours ainsi que un mois et demi et trois mois après l'administration de la dose, pour déterminer les concentrations plasmatiques de dexaméthasone. Dans les deux études, la majorité des concentrations étaient inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) de 0,05 ng/mL. Les concentrations plasmatiques de dexaméthasone étaient supérieures à la LIQ dans cinq des 52 échantillons prélevés dans le groupe traité à OZURDEX^{MD} (allant de 0,0599 ng/mL à 0,102 ng/mL), mais dans aucun des 60 échantillons prélevés dans le groupe traité par la dexaméthasone à 350 µg.

Dans une étude de métabolisation *in vitro*, après l'incubation pendant 18 heures de dexaméthasone marquée au ^{14}C avec des tissus humains de cornée, d'iris et de corps ciliaire, de choroïde, de rétine, d'humeur vitrée et de sclère, aucun métabolite n'a été observé.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver OZURDEX^{MD} à la température ambiante contrôlée (entre 15º et 30º C), à l'abri de la chaleur excessive.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OZURDEX[MD] (implant intravitréen de dexaméthasone à 0,7 mg) est un implant intravitréen biodégradable composé de 700 µg de dexaméthasone dans un dispositif d'administration en polymère solide. OZURDEX[MD] est préchargé dans un applicateur stérile à usage unique spécialement conçu pour faciliter l'injection de l'implant en forme de bâtonnet directement dans le vitré. Le dispositif d'administration en polymère est composé d'une matrice de polymère PLGA biodégradable (NOVADUR[MD]) : Resomer® RG 502, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison ester et Resomer® RG 502 H, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison acide. OZURDEX[MD] ne contient aucun agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

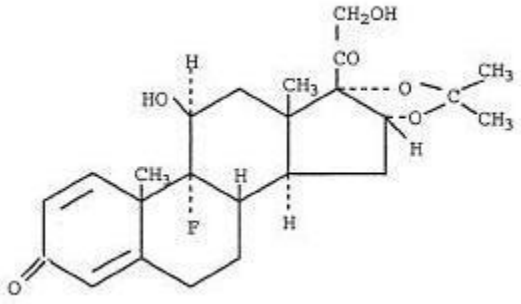
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : dexaméthasone

Nom chimique : 9 fluoro- 11β, 17, 21 -trihydroxy- 16α-méthylprégna- 1,4-diène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{29}FO_5$ et 392,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	La dexaméthasone se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche à crème qui n'a qu'une légère odeur et qui est pratiquement insoluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool.
Polymorphisme :	Polymorphe B
Intervalle de fusion :	La dexaméthasone cristalline anhydre fond à une température de 253 à 255 ºC (début de la fusion).
Rotation optique :	Une solution de dexaméthasone à un pour cent (m/V) dans du dioxane présente une rotation spécifique variant de + 72º à + 80º à 25 ºC.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Indication dans l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Tableau 4 Résumé des données démographiques des participants à deux études de phase III, 206207-008 et 206207-009

Nº de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
206207-008	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, contrôlée par placebo et menée en groupes parallèles	OZURDEX[MD] à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Traitement initial de six mois administré à l'insu suivi d'une phase de prolongation ouverte de six mois	n = 599 OZURDEX[MD] à 0,7 mg = 201 Dexaméthasone à 0,35 mg = 196 Placebo = 202	65,5 ans (32 à 91)	H 327 (54,6 %) F 272 (45,4 %)
206207-009	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, contrôlée par placebo et menée en groupes parallèles	OZURDEX[MD] à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Traitement initial de six mois administré à l'insu suivi d'une phase de prolongation ouverte de six mois	n = 668 OZURDEX[MD] à 0,7 mg = 226 Dexaméthasone à 0,35 mg = 218 Placebo = 224	63,6 ans (31 à 96)	H 350 (52,4 %) F 318 (47,6 %)

Dans deux études identiques (étude 206207-008 et étude 206207-009), 1 267 patients adultes présentant une OVCR (environ le tiers des patients) ou une OBVR (environ les deux tiers des patients) ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX^{MD} à 0,7 mg (n = 427), un placebo (n = 426) ou un implant de dexaméthasone à une dose plus faible de 0,35 mg (n = 414).

Les principaux critères de sélection étaient les suivants : un œdème maculaire qui, au début de l'étude, durait depuis 6 semaines à 9 mois chez les patients présentant une OVCR et depuis 6 semaines à 12 mois chez les patients présentant une OBVR, une MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) de 34 à 68 lettres (échelle ETDRS) et une épaisseur rétinienne centrale d'au moins 300 µm mesurée par tomographie par cohérence optique. Il faut noter que les patients présentant une ischémie rétinienne significative n'étaient pas admis dans l'étude.

Après l'injection de OZURDEX^{MD}, les patients ont fait l'objet d'une surveillance à partir du traitement initial jusqu'au jour 180; cette surveillance comprenait des visites prévues aux jours 30, 60, 90 et 180.

À la fin de la première période de six mois, les patients étaient admissibles à l'injection d'un second implant OZURDEX^{MD} durant la période de prolongation ouverte de six mois s'ils présentaient une MAVC inférieure à 84 lettres ou une épaisseur rétinienne centrale supérieure à 250 µm.

Indication dans l'uvéite postérieure

Tableau 5 Résumé des données démographiques des participants à 1 étude de phase III, 206207-014

Nº de l'étude	**Méthodologie de l'étude**	**Posologie, voie d'administration et durée**	**Participants (n = nombre)**	**Âge moyen (tranche)**	**Sexe**
206207-014	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, contrôlée par placebo à l'insu de l'examinateur et des patients répartis aléatoirement	OZURDEX^{MD} et dexaméthasone à 350 µg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Traitement de 8 semaines suivi d'une phase de prolongation à l'insu de 18 semaines	OZURDEX^{MD} n = 77 DEX à 350 µg = 76 Placebo = 76	44,8 ans (18 à 82)	H 84 (36,7 %) F 145 (63,3 %)

Dans une seule étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu portant sur le traitement de l'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil (étude 206207-014), 229 patients adultes ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX^{MD} (n = 77), un placebo (n = 76) ou un implant de dexaméthasone à une dose plus faible de 0,35 mg (n = 76). La plupart des patients étaient atteints d'une uvéite intermédiaire (80 %), et seulement 20 % présentaient une uvéite postérieure.

Les critères d'inclusion comprenaient une MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) de 10 à 75 lettres inclusivement sur l'échelle ETDRS (équivalant à une acuité visuelle d'environ 20/640 à 20/32 sur l'échelle de Snellen) dans l'œil étudié.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : PIO supérieure à 21 mm Hg, hypertension oculaire ou glaucome, médicaments antiglaucomateux pris dans les 4 semaines précédant le traitement, injections de corticostéroïdes dans la région périoculaire reçues dans les 8 semaines précédant le traitement, injections intravitréennes reçues dans les 26 semaines précédant le traitement, implant Retisert^{MD} déjà reçu et intervention chirurgicale intraoculaire subie dans les 90 jours précédant le traitement. Les autres critères d'exclusion comprenaient des antécédents de vitrectomie par la pars plana ou d'infection herpétique, la présence d'une infection oculaire évolutive ou d'un amincissement (ou d'une ectasie) scléral(e), une maladie systémique non maîtrisée ou une infection par le VIH. Les femmes enceintes ou qui prévoyaient le devenir, les femmes qui allaitaient et les femmes en âge de procréer qui n'utilisaient aucun moyen de contraception étaient également exclues.

L'analyse du paramètre d'efficacité primaire portait sur la proportion de patients présentant un Tyndall vitréen de 0 à la semaine 8 (principal moment de l'évaluation). Les autres analyses portaient sur la proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres et la proportion de patients présentant une atténuation du Tyndall vitréen d'au moins 2 unités par rapport au début de l'étude.

L'âge moyen (tranche d'âge) des patients était de 44,8 (18 à 82) ans, et 8,3 % d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. La majorité des patients étaient de sexe féminin (63,3 %) et de race blanche (60,7 %).

Indication dans l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Tableau 6 Résumé des données démographiques des participants à deux études de phase III, 206207-010 et 206207-011

Nº de l'étude	**Méthodologie de l'étude**	**Posologie, voie d'administration et durée**	**Nbre de participants par groupe soumis à l'analyse selon le PVT* / ayant terminé l'étude**	**Âge moyen (tranche)**	**Sexe**
206207-010	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, contrôlée par placebo	OZURDEX[MD] à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans	OZURDEX[MD] 163/107 DEX à 350 µg 166/118 Placebo 165/70	63,0 ans (26 à 84)	**H** 304 (61,5 %) **F** 190 (38,5 %)
206207-011	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, contrôlée par placebo	OZURDEX[MD] à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans	OZURDEX[MD] 188/118 DEX à 350 µg 181/112 Placebo 185/82	61,9 ans (25 à 88)	**H** 332 (59,9 %) **F** 222 (40,1 %)

* PVT : principe de vouloir traiter

Les études de phase III comportaient des éléments nécessaires pour réaliser une évaluation valide de l'efficacité du traitement. Une méthodologie en groupes parallèles a minimisé les effets confusionnels qui sont inhérents aux autres méthodologies d'étude (p. ex., la méthodologie croisée). Les études ont été menées avec une répartition aléatoire et à l'insu pour réduire au minimum le biais de l'investigateur et du patient.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 de façon à recevoir OZURDEX[MD], de la dexaméthasone à 350 µg ou un placebo le jour 0 et ont reçu jusqu'à

7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans. À partir de la visite à 6 mois, l'admissibilité des patients à un nouveau traitement a été évaluée tous les 3 mois, mais l'intervention thérapeutique étudiée ne devait pas être réalisée à moins d'environ 6 mois d'intervalle.

Les patients présentant, par rapport au début de l'étude, une diminution confirmée de la MAVC de l'œil traité d'au moins 15 lettres qui était attribuable à un œdème maculaire (p. ex., qui n'était pas causée par une cataracte ou une opacification des milieux transparents de l'œil) étaient exclus de l'étude à la discrétion de l'investigateur et considérés comme un échec thérapeutique. Les patients ayant reçu un traitement de sauvetage dans l'œil étudié étaient considérés comme des échecs du traitement étudié, n'étaient plus admissibles à recevoir le médicament étudié et étaient retirés de l'étude en fonction du moment où ils avaient reçu le traitement étudié pour la dernière fois. Un patient pouvait être retiré de l'étude à sa discrétion ou à celle de l'investigateur en tout temps pour quelque raison que ce soit. Les patients ayant subi une opération de la cataracte continuaient de participer à l'étude.

Les patients ont ignoré quel traitement leur était administré tout au long de l'étude. Les interventions thérapeutiques étudiées et les évaluations de l'innocuité après l'insertion de l'implant ont été réalisées par un investigateur traitant à chaque centre. Les investigateurs du suivi, le personnel du centre y compris l'examinateur de l'acuité visuelle, les techniciens en tomographie par cohérence optique et en angiographie à la fluorescéine, ainsi que les évaluateurs de l'établissement central où s'effectuait la lecture des examens ignoraient quel traitement était administré.

Les principaux critères d'inclusion des études de phase III étaient les suivants : être un homme ou une femme, être âgé d'au moins 18 ans, avoir reçu un diagnostic de diabète sucré (de type 1 ou 2), avoir un taux d'HbA_{1c} supérieur à 10 %, présenter un œdème maculaire observable cliniquement associé à la rétinopathie diabétique qui atteint le centre de la macula (la fovéa), présenter une MAVC de 34 à 68 lettres dans l'œil étudié et une épaisseur rétinienne d'au moins 300 µm mesurée par tomographie par cohérence optique.

D'autres analyses ont porté sur 187 patients de la population analysée selon le PVT ayant un cristallin pseudophaque dans l'œil étudié au début de l'étude : 86 dans le groupe traité par la dexaméthasone à 700 µg et 101 dans le groupe recevant le placebo. Les caractéristiques initiales de la sous-population pseudophaque et de la population analysée selon le PVT étaient généralement similaires, y compris la MAVC moyenne (55,5 et 56,2 lettres, respectivement) et l'épaisseur rétinienne centrale (462,7 et 463,6 microns, respectivement).

Résultats des études

Indication dans l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Les caractéristiques démographiques et initiales n'étaient pas significativement différentes entre les groupes de traitement. Environ 50 % des patients avaient plus de 65 ans et 75 % étaient de race blanche. Chez la majorité des patients, l'œdème durait depuis 90 à 179 jours, mais 17 % des patients présentaient l'affection depuis moins de 90 jours.

L'efficacité de OZURDEX^{MD} a été évaluée en comparant les patients traités à OZURDEX^{MD} (n = 427) à ceux traités par placebo (n = 426), en considérant l'œil traité et la population

analysée selon le PVT (valeurs manquantes imputées selon la méthode de la dernière observation reportée). Les analyses d'efficacité ont été effectuées séparément chez les patients présentant une OVCR et chez ceux présentant une OBVR. Sur 570 patients présentant un œdème maculaire causé par une OBVR, 291 ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir OZURDEX^{MD} et 279, le placebo, et sur 283 patients présentant un œdème maculaire causé par une OVCR, 136 ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX^{MD} et 147, le placebo.

Les bienfaits thérapeutiques procurés par OZURDEX^{MD} étaient plus importants chez les patients dont l'œdème maculaire était causé par une OVCR que chez ceux dont l'œdème maculaire était causé par une OBVR. Seuls les résultats obtenus chez les patients présentant une OVCR sont présentés ci-dessous.

Sur le plan statistique, il a été démontré qu'une proportion significativement plus élevée de patients ayant reçu l'injection de OZURDEX^{MD} ont présenté une amélioration de la MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) d'au moins 15 lettres entre le début de l'étude et les jours 30 et 60.

Tableau 7 Proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC de l'œil traité d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude (données groupées, population présentant une OVCR)

Visite	OZURDEX^{MD} n = 136	Placebo n = 147	Différence
Jour 30	21,3 % *	6,8 %	14,5 %
Jour 60	28,7 % *	8,8 %	19,8 %
Jour 90	17,6 %	10,2 %	7,4 %
Jour 180	18,4 %	12,2 %	6,1 %

* Proportion significativement plus élevée avec OZURDEX^{MD} qu'avec le placebo ($p < 0,001$)

La proportion de patients qui présentaient une détérioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude était moins élevée parmi les patients traités à OZURDEX^{MD} que parmi ceux traités par le placebo (différence maximale de 7,2 % au jour 60).

Tableau 8 Proportion de patients présentant une détérioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude (données regroupées, population présentant une OVCR)

Visite	OZURDEX^{MD} n = 136	Placebo n = 147	Différence
Jour 30	3,7 %	6,8 %	**- 3,1 %**
Jour 60	3,7 %*	10,9 %	**- 7,2 %**

Jour 90	8,1 %	13,6 %	**- 5,5 %**
Jour 180	14,0 %	20,4 %	**- 6,4 %**

* Proportion significativement moins élevée sur le plan statistique avec OZURDEX^{MD} qu'avec le placebo ($p \leq 0,02$)

La variation moyenne de la MAVC par rapport au début de l'étude était significativement plus grande sur le plan statistique avec OZURDEX^{MD} qu'avec le placebo jusqu'au jour 90. Les améliorations ont été les plus importantes au jour 60, avec une différence de 9,3 lettres entre les groupes (tableau 9) en faveur de OZURDEX^{MD} par rapport au placebo.

Tableau 9 Nombre de lettres lues correctement au début de l'étude et variation moyenne du nombre de lettres lues correctement par rapport au début de l'étude (données regroupées, population présentant une OVCR)

	OZURDEX^{MD} n = 136	**Placebo n = 147**	**Différence**
Début de l'étude	52,4	53,3	-
Variation par rapport au début de l'étude			
Jour 30	7,2*	0,4	**6,9**
Jour 60	8,7*	- 0,5	**9,3**
Jour 90	4,2*	- 0,4	**4,6**
Jour 180	0,1	- 1,8	**1,9**

* La variation moyenne par rapport au début de l'étude était significativement plus grande avec OZURDEX^{MD} qu'avec le placebo ($p \leq 0,005$).

Indication dans l'uvéite postérieure

L'efficacité d'une injection unique de OZURDEX^{MD} a été évaluée dans le cadre d'une seule étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu d'une durée de 6 mois portant sur le traitement de l'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil (étude 206207-014).

Environ 80 % des patients étaient atteints d'une uvéite intermédiaire et 20 %, d'une uvéite postérieure. Au début de l'étude, 83 % des patients présentaient un Tyndall vitréen de + 1,5 à 2 et 17 %, un Tyndall vitréen de + 3 ou + 4. Avant l'essai, plus de 40 % des patients dans chaque groupe de traitement avaient reçu des médicaments pour traiter une inflammation oculaire dans l'œil étudié.

L'analyse de l'efficacité, effectuée selon le principe de vouloir traiter (avec imputation des valeurs manquantes selon la technique de la dernière observation reportée), a montré qu'après une seule injection, la proportion de patients présentant un Tyndall vitréen de 0 (où 0 représente une absence d'inflammation) était significativement plus élevée sur le plan statistique chez les patients recevant OZURDEX^{MD} que chez ceux recevant le placebo à la semaine 8 (le principal moment de l'évaluation) et que cette cote se maintenait jusqu'à la semaine 26. En outre, la proportion de patients présentant une atténuation du Tyndall vitréen

d'au moins 2 unités par rapport au début de l'étude et la proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude étaient significativement plus élevées sur le plan statistique chez les patients recevant OZURDEX[MD] que chez ceux recevant le placebo tout au long de la période de 26 semaines (tableau 10).

Tableau 10 Comparaison des résultats relatifs à l'efficacité obtenus par OZURDEX[MD] (n = 77) et le placebo (n = 76) / *p

	Paramètre d'efficacité primaire	**Paramètres d'efficacité secondaires**	
Semaine de l'étude	**Proportion de patients présentant un Tyndall vitréen de 0**	**Proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude**	**Proportion de patients présentant une atténuation du Tyndall vitréen d'au moins 2 unités par rapport au début de l'étude**
Semaine 3	23 % c. à 12 % 0,061	33 % c. à 4 % < 0,001	21 % c. à 8 % 0,023
Semaine 6	43 % c. à 9 % < 0,001	42 % c. à 8 % < 0,001	40 % c. à 12 % < 0,001
Semaine 8	47 % c. à 12 % < 0,001	43 % c. à 7 % < 0,001	44 % c. à 12 % < 0,001
Semaine 12	46 % c. à 13 % < 0,001	42 % c. à 13 % < 0,001	42 % c. à 13 % < 0,001
Semaine 16	40 % c. à 21 % 0,01	39 % c. à 13 % < 0,001	40 % c. à 17 % 0,002
Semaine 20	39 % c. à 20 % 0,009	40 % c. à 13 % < 0,001	42 % c. à 15 % < 0,001
Semaine 26	31 % c. à 15 % 0,014	38 % c. à 13 % < 0,001	34 % c. à 12 % 0,001

*Les valeurs de *p* étaient fondées sur le test du chi carré de Pearson ou sur la méthode exacte de Fisher.

Indication dans l'œdème maculaire diabétique (OMD)

L'efficacité clinique de OZURDEX[MD] a été évaluée dans deux études de phase III à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo (études 206207-010 et 206207-011), menées chez des patients atteints d'un œdème maculaire diabétique. En tout, 1 048 patients (351 traités à OZURDEX[MD], 347 traités par la dexaméthasone à 350 µg et 350 recevant un placebo) ont été analysés selon le PVT et ont reçu jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans.

Un bienfait clinique a été établi dans ces deux études dans la population analysée selon le PVT. Cependant, chez les patients dont l'œil étudié était phaque, l'amélioration de la vision a été neutralisée par la formation ou l'évolution d'une cataracte qui est survenue en moyenne au cours

de la deuxième année de l'étude et n'a pas été rétablie jusqu'au retrait de la cataracte. Le groupe qui a le plus bénéficié du traitement à OZURDEX^{MD} était les patients pseudophaques au début de l'étude et seuls les résultats chez ces patients sont donc présentés ci-dessous.

Dans le sous-groupe regroupé de patients dont l'œil étudié était pseudophaque au début de l'étude, la proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude était significativement plus élevée avec la dexaméthasone à 700 µg (23,3 %) qu'avec le placebo (10,9 %) à l'année 3 / dernière visite (p = 0,024).

Au cours de l'étude, la variation moyenne de la MAVC par rapport au début de l'étude (approche de l'ASC) était significativement plus élevée avec la dexaméthasone à 700 µg (6,5 lettres) qu'avec le placebo (1,7 lettre) (p < 0,001).

La diminution moyenne par rapport au début de l'étude de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central mesurée par tomographie par cohérence optique au cours de l'étude (approche de l'ASC) était significativement plus élevée avec la dexaméthasone à 700 µg (131,8 µm) qu'avec le placebo (50,8 µm) (p < 0,001).

Les résultats sur l'efficacité dans le sous-groupe de patients pseudophaques par étude et les analyses groupées sont présentés dans le tableau 11 ci-dessous.

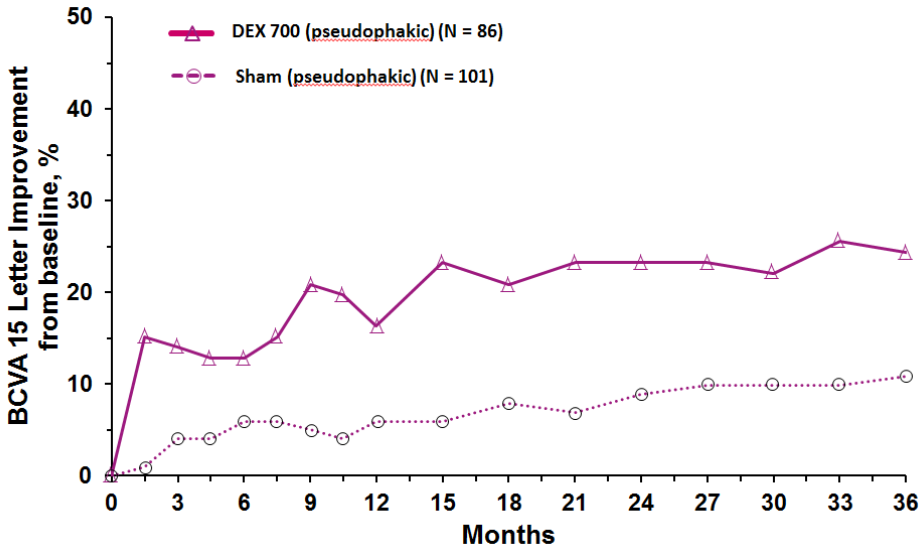
Tableau 11 Efficacité chez les patients pseudophaques (études 206207-010 et 206207-011, et analyses groupées)

	Étude 206207-010		Étude 206207-011		Études groupées -010 et -011	
Paramètre	DEX à 700 µg (n = 44)	Placebo (n = 50)	DEX à 700 µg (n = 42)	Placebo (n = 51)	DEX à 700 µg (n = 86)	Placebo (n = 101)
Amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude, à l'année 3 / dernière visite (%)	34,1	16,0	11,9	5,9	23,3	10,9
Valeur de *p*	0,042		0,461		0,024	
Variation moyenne de la MAVC sur 3 ans, approche de l'ASC (lettres)	8,1	2,1	4,9	1,3	6,5	1,7
Valeur de *p*	< 0,001		0,018		< 0,001	
Variation moyenne sur 3 ans de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central mesurée par TCO, approche de l'ASC (µm)	-137,4	-43,3	-125,9	-58,3	-131,8	-50,8
Valeur de *p*	< 0,001		0,007		< 0,001	

ASC = aire sous la courbe; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; TCO = tomographie par cohérence optique

Source : Rapport d'étude clinique 206207-010, tableaux 14.5-14.2, 14.5-14.4, et 14.2-10.9; Rapport d'étude clinique 206207-011, tableaux 14.5-14.2, 14.5-14.4, et 14.2-10.9; Module 5.3.5.3, Résumé intégré sur l'efficacité, tableaux 2-209.2, 2-209.4 et 2-5.7

Figure 1 Proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude par visite (études regroupées 206027-010 et 206207-011, sous-population pseudophaque)



[La traduction du graphe]

BCVA 15 Letter Improvement from baseline, %	Amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude, %
DEX 700 (pseudophakic) (N = 86)	DEX à 700 µg (patients pseudophaques) (n = 86)
Sham (pseudophakic) (N = 101)	Placebo (patients pseudophaques) (n = 101)
Months	Mois

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

L'implant OZURDEX[MD] est une matrice de polymère biodégradable contenant de la dexaméthasone micronisée, un glucocorticoïde puissant qui constitue le principe pharmacologiquement actif de OZURDEX[MD]. Au moyen de l'applicateur de OZURDEX[MD], la dexaméthasone est administrée dans la cavité vitréenne où elle est libérée de la matrice de polymère. Présente dans le vitré, elle peut alors se diffuser dans les cellules cibles de la rétine et se fixer avec une grande affinité aux récepteurs des glucocorticoïdes. Il en résulte une régulation

positive ou négative de différentes protéines dont plusieurs sont à l'origine des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives puissantes de la dexaméthasone.

Le facteur de croissance de la vascularisation endothéliale (VEGF) est une cytokine vasoactive qui a été associée à l'œdème maculaire et qui favorise la rupture des barrières hémato-rétinienne et hémato-aqueuse. Il a été démontré que les glucocorticoïdes, comme la dexaméthasone et l'acétonide de triamcinolone, inhibent l'expression du VEGF.

Pharmacocinétique
Lors d'une étude de six mois menée chez le singe, après une seule injection intravitréenne de OZURDEX^{MD}, la C_{max} de dexaméthasone dans l'humeur vitrée était de 100 ng/mL au jour 42 suivant l'injection et de 5,57 ng/mL au jour 91. Le classement des concentrations de dexaméthasone par ordre d'importance était le suivant : rétine > iris > corps ciliaire > humeur vitrée > humeur aqueuse > plasma.

Dans une étude de liaison à la mélanine réalisée *in vitro*, la dexaméthasone ne s'est pas liée de façon significative à la mélanine synthétique. Dans une étude de métabolisation *in vitro*, après l'incubation pendant 18 heures de dexaméthasone marquée au ^{14}C avec des tissus humains de cornée, d'iris et de corps ciliaire, de choroïde, de rétine, d'humeur vitrée et de sclère, aucun métabolite n'a été observé.

TOXICOLOGIE

Aucune étude de mutagénicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec OZURDEX^{MD}.

Cinq études toxicologiques ont été menées pour évaluer les effets toxiques de OZURDEX^{MD}. Trois d'entre elles étaient des études de toxicité à dose unique menées chez le lapin néo-zélandais blanc (NZW) (deux d'une durée de sept semaines [X7I062G et X8I310G] et une d'une durée de neuf mois [P0701002]). En outre, deux études de neuf mois portant sur des doses répétées ont été réalisées (une chez le lapin néo-zélandais blanc [TX05030] et une autre chez le macaque de Buffon [TX05029]).

Des cas d'opacité du cristallin ont été observés dans l'étude de neuf mois menée chez le lapin (étude TX05030), mais dans aucune des autres études. Dans toutes les études, aucun autre effet indésirable oculaire significatif ou inattendu lié au médicament n'a été observé.

Dans une étude menée chez le lapin (étude P0701002) des effets généraux transitoires ont été constatés : diminution du poids corporel, déplétion lymphoïde (thymus, amygdales cæcales et rate), hypertrophie et dégénérescence hépatocellulaires, atrophie des glandes surrénales, augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline, d'alanine-aminotransférase et de cholestérol. Une variation des taux sériques de créatinine, de protéines totales et de globuline a également été notée. Aucun effet général n'a été observé dans les autres études de toxicité. Remarque : ces effets étaient transitoires et réversibles après les jours 60 ou 90.

Cancérogénicité
Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec OZURDEX[MD] ou la dexaméthasone.

Mutagénicité
Aucune étude sur le pouvoir mutagène de OZURDEX[MD] n'a été menée. Les résultats des études *in vitro* évaluant le pouvoir mutagène de la dexaméthasone sur des bactéries et des cellules de mammifères se sont révélés négatifs. Un test des micronoyaux chez la souris, effectué *in vivo*, s'est également révélé négatif. Le polymère entrant dans la composition de OZURDEX[MD] est largement utilisé dans la fabrication de dispositifs médicaux implantables.

Toxicité pour la reproduction et le développement
Aucune étude de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec OZURDEX[MD].

La dexaméthasone s'est révélée tératogène chez la souris et le lapin après l'application ophtalmique topique. Chez la souris, les corticostéroïdes provoquent des résorptions fœtales et une anomalie particulière (fente palatine). Chez le lapin, les corticostéroïdes causent des résorptions fœtales et des anomalies multiples touchant la tête, les oreilles, les membres, le palais, etc. Seules des anomalies crâniennes mineures ont été observées chez les fœtus de femelles rhésus gravides ayant reçu du phosphate sodique de dexaméthasone par voie intramusculaire à raison de 1,0 mg/kg/jour tous les deux jours pendant 28 jours ou de 10,0 mg/kg/jour une fois ou tous les deux jours pendant 3 ou 5 jours entre les jours 23 et 49 de la gestation. La dose de 1,0 mg/kg/jour administrée à des femelles rhésus gravides serait environ 85 fois plus élevée que la dose de 700 µg de l'implant DEX PS DDS® administrée aux humains (dans l'hypothèse d'un poids de 60 kg).

RÉFÉRENCES

1. Study 206207-008: A Six-Month, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial (with Six-Month Open-Label Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion or Branch Retinal Vein Occlusion 6-month report. Allergan, Inc. Novembre 2008.

2. Study 206207-009: A Six-Month, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial (with Six-Month Open-Label Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion or Branch Retinal Vein Occlusion 6-month report. Allergan, Inc. Novembre 2008.

3. Study 206207-014: An 8-Week, Multicenter, Masked, Randomized Trial (with an 18-Week Masked Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS®) Applicator System Compared with Sham DEX PS DDS Applicator System in the Treatment of Non-Infectious Ocular Inflammation of the Posterior Segment in Patients with Intermediate or Posterior Uveitis. Allergan, Inc. Septembre 2009.

4. Anderson JM, Shive MS. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28:5-24.

5. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol* 2001;46:209-233.

6. Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-1433.

7. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486–491.

8. Cummings DM, Larijani GE, Conner DP, Ferguson RK, Rocci ML Jr. Characterization of dexamethasone binding in normal and uremic human serum. *DICP* 1990;24:229-231.

9. Deane JS, Rosenthal AR. Course and complications of intermediate uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:82-84.

10. Decadron® [notice d'accompagnement]. Whitehouse Station, New Jersey : Merck & Co., Inc.; 2004.

11. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:1-2.

12. Diamond JG. Intraocular management of endophthalmitis: a systematic approach. *Arch Ophthalmol* 1981;99:96-99.

13. Agence européenne des médicaments. Dexamethasone Summary Report (2). Maximum Residual Limits; 2001.

14. Gentile DM, Tomlinson ES, Maggs JL, Park BK, Back DJ. Dexamethasone metabolism by human liver in vitro. Metabolite identification and inhibition of 6-hydroxylation. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:105-112.

15. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Whua W, *et al.* Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-340.

16. Gordon DM. Dexamethasone in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1959;48:656-660.

17. Gum GG, Gelatt KN, Ofri R. Physiology of the eye. Dans : Gelatt KN, réd. Veterinary Ophthalmology. Baltimore, Maryland : Lippincott Williams & Wilkins; 1999:151-181.

18. Hare LE, Yeh KC, Ditzler CA, McMahon FG, Duggan DE. Bioavailability of dexamethasone. II: Dexamethasone phosphate. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:330-337.

19. Health Outcome Appendix 206207-014. An 8-Week, Multicenter, Masked, Randomized Trial (with an 18-Week Masked Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 μg and 350 μg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System Compared with Sham DES PS DDS Applicator System in the Treatment of Non-Infectious Ocular Inflammation of the Posterior Segment in Patients with Intermediate or Posterior Uveitis. Health Outcomes Report, Study Number 206207-014.

20. Inatani M, Iwao K, Kawaji T, Hirano Y, Ogura Y, Hirooka K, *et al.* Intraocular pressure elevation after injection of triamcinolone acetonide: a multicenter retrospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:676-681.

21. Jabs DA et Akpek EK. Immunosuppression for posterior uveitis. *Retina* 2005;251:1-18.

22. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, *et al.* Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.

23. Jamshidi K, Hyon S-H, Nakamura T, Ikada Y, Shimizu Y, Teramatsu T. In vitro and in vivo degradation of poly-l-lactide fibers. Dans : Christel P, Meunier A, Lee AJC, réd. Biological and biomechanical performance of biomaterials. Amsterdam : Elsevier Science Publishers BV; 1986:227-232.

24. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Ret Eye Res* 2005;24:587–611.

25. Kaushik S, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Singh R. Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;137:758-760.

26. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, *et al.* Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-317.

27. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992;110:259-266.

28. Careen Lowder, MD, PhD; Rubens Belfort Jr, MD; Sue Lightman, MD; C. Stephen Foster, MD; Michael R. Robinson, MD; Rhett M. Schiffman, MD, MS, MHSA; Xiao-Yan Li, MD; Harry Cui, PhD; Scott M. Whitcup, MD; for the Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(5):545-553.

29. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121:35-46.

30. McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, Gillenwater HH, Hamilton G, Ritchie J, *et al.* In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:356-366.

31. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14:303–308.

32. Nussenblatt RB, Palestine AG. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Chicago, Illinois; London, United Kingdom; Boca Raton, Florida: Year Book Medical Publishers, Inc; 1989.

33. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92:467-471.

34. Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(2):122-127.

35. Peets EA, Staub M, Symchowicz S. Plasma binding of betamethasone-^{3}H, dexamethasone-^{3}H, cortisol-^{14}C - A comparative study. *Biochem Pharmacol* 1969;18:1655-1663.

36. Peyman GA, Herbst R. Bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1974;91:416-418.

37. Rohdewald P, Möllmann H, Barth J, Rehder J, Derendorf H. Pharmacokinetics of dexamethasone and its phosphate ester. *Biopharm Drug Dispos* 1987;8:205-212.

38. Rosenblum C, Dengler RE, Geoffroy RF. Ocular absorption of dexamethasone phosphate disodium by the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1967;77:234-237.

39. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.

40. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol* 2006;90;627-639.

41. Siebe H, Baude G, Lichtenstein I, Wang D, Bühler H, Hoyer G-A, *et al.* Metabolism of dexamethasone: sites and activity in mammalian tissues. *Renal Physiology Biochem* 1993;16:79-88.

42. Sutter FK, Gilles MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;87:972-974.

43. Tomlison ES, Maggs JL, Park BK, Back DJ. Dexamethasone metabolism in vitro: species differences. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1997;62:345-352.

44. Vicryl® [notice d'accompagnement]. Somerville, New Jersey : Ethicon, Inc.; 1996.

45. Visscher GE, Robison RL, Maulding HV, Fong JW, Pearson JE, Argentieri GJ. Biodegradation of and tissue reaction to 50:50 poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules. *J Biomed Mater Res* 1985;19:349-365.

46. Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn FP, *et al.* High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol* 1999;128:192-197.

47. Weijtens O, Schoemaker RC, Lentjes EG, Romijn FP, Cohen AF, van Meurs JC. Dexamethasone concentration in the subretinal fluid after a subconjunctival injection, a peribulbar injection, or an oral dose. *Ophthalmology* 2000;107:1932-1938.

48. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FP, Cohen AF, Lentjes EG, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology* 2002;109:1887-1891.

49. Weijtens O, van der Sluijs FA, Schoemaker RC, Lentjes EG, Cohen AF, Romijn FP, *et al.* Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol* 1997;123:358-363.

50. Weisbecker CA, Fraunfelder FT, Naidoff M, Rhee D, Tippermann R, réd. 1999 Physicians' Desk Reference for Ophthalmology, 27e éd. Montvale, New Jersey : Medical Economics Company, 1998; 7-8, 278-279.

51. Yasukawa T, Ogura Y, Kimura H, Sakurai E, Tabata Y. Drug delivery from ocular implants. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:261-273.

52. Zierhut M, Foster CS. Multiple sclerosis, sarcoidosis and other diseases in patients with pars planitis. *Dev Ophthalmol* 1992;23:41-47.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrOZURDEX^MD
Implant intravitréen de dexaméthasone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre OZURDEX^MD et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de OZURDEX^MD.

À quoi OZURDEX^MD sert-il ?
OZURDEX^MD sert à traiter

- une affection appelée œdème maculaire qui est causée par une obstruction des veines de l'œil.

- une affection appelée uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil qui n'est pas causée par une infection de l'œil.

- une affection appelée œdème maculaire diabétique chez les patients ayant subi une opération de la cataracte et l'implantation d'une lentille intraoculaire.

Ces affections provoquent une enflure au fond de l'œil, ce qui entraîne des problèmes visuels et une perte de la vision.

Comment OZURDEX^MD agit-il?
OZURDEX^MD agit en diminuant l'enflure de la macula, ce qui contribue à atténuer les lésions existantes qui s'y trouvent ou à prévenir l'apparition de nouvelles lésions. Structure située au milieu du fond de l'œil, la macula assure une vision claire.

OZURDEX^MD agit également en diminuant l'inflammation dans la partie arrière de l'œil.

Quels sont les ingrédients de OZURDEX^MD?
Ingrédients médicamenteux : dexaméthasone
Ingrédient(s) non médicamenteux : un dispositif d'administration en polymère composé d'une matrice de polymère PLGA biodégradable (NOVADUR^MD) : Resomer® RG 502, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison ester et Resomer® RG 502 H, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison acide.

OZURDEX[MD] est offert sous les formes pharmaceutiques qui suivent :
Sous forme d'implant intravitréen contenant 0,7 mg de dexaméthasone. « Intravitréen » signifie que l'implant est placé dans l'œil au moyen d'une injection.

Ne prenez pas OZURDEX[MD] si :
- vous êtes allergique à la dexaméthasone ou à tout autre ingrédient de OZURDEX[MD];
- vous êtes allergique à d'autres médicaments comme OZURDEX[MD] appelés corticostéroïdes;
- vous avez une infection de l'œil, quelle qu'elle soit, causée par une bactérie, un virus ou un champignon;
- vous présentez un glaucome à un stade avancé;
- vous êtes aphaque (vous n'avez pas de cristallin naturel ou artificiel) et avez subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin de l'œil;
- Vous êtes porteur d'un implant de chambre antérieure et avez subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin.

Dans le doute, vérifiez auprès de votre médecin si vous êtes atteint de l'une des affections ci-dessus.

L'utilisation de OZURDEX[MD] chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OZURDEX[MD]. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- si vous êtes aphaque (vous n'avez pas de cristallin naturel ou artificiel);
- si vous avez subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin de l'œil;
- si vous avez déjà eu une infection de l'œil causée par le virus de l'herpès (un ulcère présent depuis longtemps sur l'œil ou des plaies sur l'œil);
- si vous prenez un médicament pour éclaircir le sang ou tout autre médicament;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire;
- si vous avez subi dernièrement une intervention chirurgicale à l'œil ou prévoyez en subir une;

Autres mises en garde à connaître :
Après le traitement à OZURDEX[MD], les affections suivantes peuvent se manifester ou s'aggraver :
- une infection dans l'œil ou autour de l'œil;
- une rougeur (inflammation) dans l'œil;
- un glaucome et (ou) une augmentation de la pression dans l'œil;
- un décollement de la membrane qui tapisse le fond de l'œil (décollement de la rétine) ou;
- une opacification du cristallin (cataracte);

- un mauvais positionnement de l'implant qui nécessite une intervention chirurgicale.

Il est important de reconnaître et de traiter aussitôt que possible les affections indiquées directement ci-dessus. Veuillez consulter votre médecin sans tarder si vous avez des inquiétudes au sujet de votre œil ou si vous présentez l'un des signes suivants :
- une vision trouble ou une baisse de la vision;
- une douleur à l'œil ou un inconfort oculaire accru;
- une aggravation de la rougeur oculaire;
- l'impression de voir des points devant l'œil (appelés « corps flottants »);
- une sensibilité accrue à la lumière.

Chez certains patients, la pression dans l'œil peut augmenter tout de suite après l'implantation de OZURDEX[MD] dans l'œil. Comme vous ne remarquerez peut-être pas ce phénomène, votre médecin pourrait surveiller la pression dans votre œil après l'implantation de OZURDEX[MD].

Conduite automobile et utilisation de machines :
Après le traitement à OZURDEX[MD], votre vision pourrait devenir trouble durant une courte période. Attendez d'avoir de nouveau une vision claire avant de conduire une automobile ou d'utiliser une machine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec OZURDEX[MD] :
- les médicaments qui servent à éclaircir le sang, appelés anticoagulants;
- les sédatifs et les médicaments qui induisent le sommeil, appelés barbituriques;
- la rifampicine, un médicament qui sert à traiter la tuberculose;
- le kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques;
- l'indinavir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- les médicaments qui servent à traiter les convulsions, comme la phénytoïne ou la carbamazépine;
- l'érythromycine, un antibiotique.

Comment prendre OZURDEX[MD] :
- OZURDEX[MD] vous sera donné par un médecin, appelé ophtalmologiste, qui a une expérience des injections pratiquées dans l'œil.
- Il sera implanté directement dans votre œil au moyen d'une injection.
- Il n'est pas recommandé d'injecter OZURDEX[MD] dans les deux yeux en même temps.
- Après vous avoir pratiqué l'injection, votre médecin examinera votre œil.
- Vous pourriez recevoir des gouttes oculaires antibiotiques à utiliser avant, pendant et après l'injection pour prévenir une infection de l'œil.
- On pourrait aussi vous administrer un analgésique le jour de l'injection.

- Il se peut que vous entendiez un « clic » pendant l'injection de OZURDEX[MD]; vous ne devez pas bouger, car ce bruit est normal.
- Suivez toutes les directives de votre médecin.

Comment prendre OZURDEX[MD]?
La dose habituelle est de 1 implant de OZURDEX[MD] administré par injection dans l'œil. Votre médecin déterminera si vous devriez recevoir une autre injection de OZURDEX[MD]. Si c'est le cas, il attendra 6 mois avant de vous la donner.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de OZURDEX[MD], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir votre injection à OZURDEX[MD], communiquez avec votre médecin ou l'hôpital le plus tôt possible pour obtenir un nouveau rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OZURDEX[MD]?
En prenant OZURDEX[MD], vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Augmentation de la pression dans l'œil		x	
Glaucome (maladie oculaire grave caractérisée par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil) : vision trouble, rougeur oculaire, halos autour des sources de lumière, perte de vision, nausées, douleur oculaire intense, vomissements		x	
Cataractes (opacification du cristallin de l'œil) : vision trouble, vision brouillée, douleur oculaire, affadissement ou jaunissement des couleurs, éblouissement et halos autour des sources de lumière,		x	

difficulté à voir la nuit			
Saignement à la surface de l'œil*	x		
FRÉQUENT Décollement du vitré (matière gélatineuse à l'intérieur de l'œil qui se décolle de la membrane sensible à la lumière située dans le fond de l'œil : impression de voir des éclairs lumineux et des corps flottants.		x	
Saignement à l'intérieur de l'œil* : vision trouble ou bloquée, corps flottants		x	
Vision trouble, ~~ou~~ baisse de la vision ou ~~(~~difficulté à voir clairement~~)~~		x	
Impression de voir des points devant l'œil (notamment des « corps flottants »)*	x		
Sensation anormale dans l'œil	x		
Douleur à l'œil*		x	
Inflammation et démangeaison de la paupière	x		
Migraine	x		
Impression de voir des éclairs lumineux		x	
Enflure à la surface de l'œil*	x		
Impression de voir dans la brume ou le brouillard*		x	
Difficulté à voir clairement		x	
Rougeur du blanc de l'œil	x		
RARE Déchirure dans la rétine : perte de vision ou difficulté à voir		x	
Tyndall protéique en chambre antérieure (augmentation de la quantité de protéines dans la partie antérieure de l'œil causée par une inflammation) : vision trouble	x		
Maux de tête		x	
Inflammation grave dans le fond de l'œil (habituellement causée par une infection virale) : rougeur de l'œil, globe oculaire douloureux, sensibilité à la lumière et perte de vision		x	x
Infection et inflammation graves à l'intérieur de l'œil : douleur oculaire, rougeur et perte de vision		x	
FRÉQUENCE INCONNUE Migration de l'implant du fond de l'arrière à l'avant de l'œil : vision trouble		x	

Pression faible dans l'œil	x		

** Certains de ces effets secondaires peuvent avoir été causés par l'injection ou par l'implant OZURDEX[MD] lui-même.*

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- en téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Gardez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez OZURDEX[MD] à la température ambiante, entre 15º et 30º C, à l'abri de la chaleur excessive.

Pour en savoir davantage au sujet de OZURDEX[MD], vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou en téléphonant au 1-800-668-6424.

Allergan inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 21 août 2019

© 2019 Allergan inc., Markham, Ontario L6G 0B5. [MD] Marques appartenant à Allergan inc. Tous droits réservés.