

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OZURDEX 700 mikrogramów Implant do ciała szklistego w aplikatorze

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden implant zawiera 700 mikrogramów deksametazonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant do ciała szklistego w aplikatorze.

Jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania zawierające niewidoczny implant w postaci pręcika. Jest to implant o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

OZURDEX jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:

- zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*), z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu;
- obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) (patrz punkt 5.1);
- zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

OZURDEX musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jeden implant OZURDEX podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu (patrz punkt 4.4).

#### *DME*

W przypadku pacjentów leczonych implantem OZURDEX, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta bez narażenia na poważne zagrożenie, należy rozważyć ponowne leczenie.

Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki.

Aktualnie nie ma doświadczenia dotyczącego skuteczności ani bezpieczeństwa zastosowania więcej niż 7 implantów w leczeniu DME.

#### *Niedrożność żył siatkówki i zapalenie błony naczyniowej*

Podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku, oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego

leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia (patrz punkt 5.1).

Nie należy powtarzać leczenia w przypadku pacjentów, u których nastąpiła i została utrzymana poprawa widzenia. Nie należy powtarzać leczenia w przypadku pacjentów z pogorszeniem widzenia, które nie zostało spowolnione przez zastosowanie implantu OZURDEX.

Dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych niż 6 miesięcy są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Brak obecnie informacji dotyczących podawania kolejnych dawek w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka lub podawania powyżej 2 implantów pacjentom z niedrożnością żyły siatkówki.

Należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

### Populacje szczególne

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania implantu OZURDEX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak dla tej populacji nie jest wymagane zachowanie specjalnych środków ostrożności.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania implantu OZURDEX u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dla tej populacji nie jest wymagane zachowanie specjalnych środków ostrożności.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego OZURDEX u dzieci i młodzieży z:

- cukrzycowym obrzękiem płamki
- obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) nie jest właściwe.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania implantu OZURDEX w przypadku zapalenia błony naczyniowej u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Produkt OZURDEX to jednorazowy implant do ciała szklatego w aplikatorze wyłącznie do zastosowania do ciała szklatego.

Każdy aplikator może być użyty do leczenia tylko jednego oka.

Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklatego należy przeprowadzać w kontrolowanych warunkach aseptycznych z użyciem jałowych rękawiczek, jałowej serwety i jałowego wziernika ocznego (lub innego podobnego przyrządu).

Należy pouczyć pacjenta, aby przez 3 dni przed i po każdym wstrzyknięciu stosował samodzielnie codziennie krople do oczu ze środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania. Przed wstrzyknięciem należy odkazić powierzchnię skóry okolicy oka, powiekę i powierzchnię oka (stosując na przykład krople 5% roztworu jodopowidonu na spojówkę, jak było to wykonywane w badaniach klinicznych związanych z zatwierdzeniem produktu OZURDEX) i zastosować odpowiednie znieczulenie miejscowe. Wyjąć torebkę foliową z pudełka i sprawdzić pod kątem uszkodzeń (patrz punkt 6.6). Następnie otworzyć torebkę foliową w jałowym polu i delikatnie umieścić aplikator na

jałowej tacy. Ostrożnie zdjąć zatyczkę z aplikatora. Aplikatora należy użyć niezwłocznie po otwarciu torebki foliowej.

Przytrzymać aplikator w jednej ręce i zerwać osłonkę zabezpieczającą z aplikatora. Nie przekręcać ani nie zginać osłonki. Prowadząc igłę skosem odwróconym od powierzchni twardówki, wprowadzić igłę na około 1 mm do twardówki, a następnie skierować w stronę środka oka do komory ciała szklanego, aż silikonowy rękaw dojdzie do spojówki. Powoli nacisnąć przycisk uruchamiający, aż będzie słychać kliknięcie. Przed wycofaniem aplikatora z oka należy upewnić się, że przycisk uruchamiający został całkowicie wciśnięty i zablokowany równo z powierzchnią aplikatora. Wycofać igłę w tym samym kierunku, w którym została wprowadzona do ciała szklanego.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu implantu OZURDEX potwierdzić pomyślną implantację, stosując metodę oftalmoskopii pośredniej w kwadrancie miejsca wstrzyknięcia. W większości przypadków wizualizacja jest wyraźna. W przypadkach, gdy nie można zwizualizować implantu, należy delikatnie nacisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem na patyczku, aby przesunąć implant w pole widzenia.

Po wstrzyknięciu do ciała szklanego należy kontynuować leczenie środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne lub podejrzanе zakażenie oka lub jego okolicy, w tym większość chorób wirusowych rogówki i spojówki, włącznie z aktywnym nabłonkowym opryszczkowym zapaleniem rogówki (zapaleniem rogówki drzewkowatym), ospą krowią, ospą wietrzną, zakażeniami prątkowymi i chorobami grzybiczymi.
- Zaawansowana jaskra, której nie można w wystarczającym stopniu kontrolować tylko produktami leczniczymi.
- Oczy bezsoczewkowe z rozdarciem tylnej torebki soczewki.
- Oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową (ACIOL), soczewką śródgałkową mocowaną do tęczówki lub przetwardówkowo i rozdarciem tylnej torebki soczewki.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W wyniku wstrzyknięcia leku do ciała szklanego, także produktu OZURDEX, może wystąpić wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, zwiększone ciśnienie śródgałkowe i odwarstwienie siatkówki. Należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwania. Ponadto należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego. Obserwacja może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego niezwłocznie po wstrzyknięciu, pomiar ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut po wstrzyknięciu i biomikroskopię od dwóch do siedmiu dni po wstrzyknięciu.

Należy poinformować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wystąpienie wewnętrznego zapalenia oka lub któregośkolwiek z wymienionych wyżej zdarzeń, np. ból oka, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

Wszyscy pacjenci z rozdarciem tylnej torebki, tacy jak pacjenci z soczewką w tylnej komorze oka (np. po operacyjnym leczeniu zaćmy) i/lub pacjenci z ubytkiem tęczówki łączącym się z komorą ciała szklanego (np. w związku z przebytą irydektomią), z witrektomią w wywiadzie lub bez, są narażeni na migrację implantu do komory przedniej oka. Migracja implantu do komory przedniej oka może spowodować obrzęk rogówki. Utrzymujący się ciężki obrzęk rogówki może doprowadzić do konieczności przeszczepienia rogówki. U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami (patrz punkt 4.3), u których nie należy stosować produktu OZURDEX, produkt ten należy stosować z zachowaniem ostrożności, wyłącznie po przeprowadzeniu uważnej analizy

ryzyka i korzyści. Pacjentów tych należy ściśle obserwować, co umożliwi wczesne rozpoznanie migracji implantu i odpowiednie postępowanie w takim przypadku.

Zastosowanie kortykosteroidów, w tym implantu OZURDEX, może spowodować zaćmę (w tym zaćmę podtorebkową tylną), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego i jaskrę posteroიდową oraz doprowadzić do wtórnych zakażeń oka.

W 3-letnich badaniach klinicznych obejmujących DME 59% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem OZURDEX przeszło leczenie operacyjne zaćmy w badanym oku (patrz punkt 4.8).

Po pierwszym wstrzyknięciu zachorowalność na zaćmę jest większa u pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej tylnego odcinka oka niż u pacjentów z niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Podczas badań klinicznych dotyczących niedrożności gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) wystąpienie zaćmy zgłaszano częściej u pacjentów z soczewkami fakijnymi, którzy otrzymali drugie wstrzyknięcie (patrz punkt 4.8). Tylko jeden z 368 pacjentów wymagał chirurgicznego leczenia zaćmy podczas pierwszego leczenia a trzech z 302 pacjentów — podczas drugiego. W badaniu dotyczącym nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylko jeden z 62 pacjentów z soczewkami fakijnymi został poddany chirurgicznemu leczeniu zaćmy po jednym wstrzyknięciu.

Częstość występowania wylewu spojówkowego u pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej tylnego odcinka oka wydaje się być większa niż u pacjentów z DME i niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Może to być związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego lub ze wspomagającym stosowaniem miejscowych i (lub) układowych kortykosteroidowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W przypadku samoistnego ustąpienia wylewu nie należy stosować żadnego leczenia.

Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku leczenia oczu steroidami i wstrzyknięć do ciała szklistego można zaobserwować zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego zwykle reaguje na leki zmniejszające ciśnienia śródgałkowe (patrz punkt 4.8). W przypadku większości pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe wzrosło o  $\geq 10$  mmHg w porównaniu do wartości początkowej, wzrost ten nastąpił pomiędzy 45. i 60. dniem po wstrzyknięciu. Dlatego konieczne jest regularne monitorowanie ciśnienia śródgałkowego niezależnie od jego początkowej wartości i wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku każdego wzrostu ciśnienia po wstrzyknięciu. Pacjenci poniżej 45 lat z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki lub zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej są bardziej narażeni na wzrost ciśnienia śródgałkowego.

Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy u pacjentów z wirusową infekcją oczu (np. opryszczką oczną) w wywiadzie, i nie wolno ich stosować u pacjentów z czynną opryszczką oczną.

Bezpieczeństwo i skuteczność podania implantu OZURDEX jednocześnie do obu oczu nie zostały zbadane. Dlatego nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu OZURDEX u pacjentów z wtórnym obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki ze znacznym niedokrwieniem siatkówki. Dlatego stosowanie implantu OZURDEX nie jest zalecane.

W badaniach Fazy III oceniano tylko ograniczoną liczbę pacjentów z cukrzycą typu 1, a reakcja tych pacjentów na produkt OZURDEX nie odbiegała znacząco od reakcji obserwowanej u biorących w tych badaniach pacjentów z cukrzycą typu 2.

W przypadku niedrożności żył siatkówki leczenie lekiem przeciwzakrzepowym zastosowano u 2% pacjentów, którzy otrzymali produkt OZURDEX; u pacjentów tych nie zgłoszono żadnych

zdarzeń niepożądanych związanych z krwotokiem. W przypadku DME leczenie przeciwkrzepliwe stosowano u 8% pacjentów. Częstość występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe w grupie OZURDEX i w grupie otrzymującej leczenie pozorowane była podobna (29% wobec 32%). W przypadku pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego, 27% pacjentów leczonych implantem OZURDEX zgłosiło krwotoczne zdarzenia niepożądane w porównaniu do 20% pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane. Krwotok do ciała szklistego zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem OZURDEX, którzy otrzymywali leczenie przeciwkrzepliwe (11%), niż u pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego (6%).

Przeciwpłytkowe produkty lecznicze, takie jak klopidoogrel, zastosowano na pewnym etapie badań klinicznych u prawie 56% pacjentów. Wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie lek przeciwpłytkowy, zdarzenia niepożądane związane z krwotokiem zgłaszano u większego odsetka pacjentów z wstrzykniętym implantem OZURDEX (do 29%), niż w grupie otrzymującej leczenie pozorowane (do 23%), niezależnie od wskazania do stosowania i liczby dawek. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z krwotokiem był wylew spojówkowy (do 24%).

Należy zachować ostrożność, stosując produkt OZURDEX u pacjentów przyjmujących przeciwwązropowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Wchłanianie układowe jest minimalne i nie przewiduje się żadnych interakcji.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały teratogeny wpływ po miejscowym podaniu do oka (patrz punkt 5.3). Brak wystarczających danych dotyczących stosowania deksametazonu podanego doszkliskowo u kobiet w okresie ciąży. Długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami w okresie ciąży zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu płodu i wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy u noworodka. Dlatego — pomimo przewidywanej bardzo niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na deksametazon po miejscowym podaniu śródgałkowym — produkt OZURDEX nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści z leczenia dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

Deksametazon przenika do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm dzieci ze względu na drogę podania i uzyskane stężenia układowe. Produkt OZURDEX nie jest jednak zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią bez wyraźnej konieczności.

##### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Implant OZURDEX może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu implantu OZURDEX w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego u pacjentów może dojść do tymczasowego ograniczenia widzenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci ci nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem OZURDEX obejmowały zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub

wstrzyknięciach do ciała szklistego (odpowiednio, zwiększone IOP, powstanie zaćmy i wylew spojówkowy lub do ciała szklistego).

Rzadziej zgłaszane, ale poważniejsze działania niepożądane obejmowały zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki.

Nie zidentyfikowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem implantu OZURDEX z wyjątkiem bólu głowy i migreny.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane, które uznano za związane z leczeniem przy użyciu implantu OZURDEX, zgłaszane podczas badań klinicznych III fazy (DME, BRVO/CRVO i zapalenie błony naczyniowej) oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane**

Według klasyfikacji układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Rzadko	Migreny
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma, wylew spojówkowy*
	Często	Nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklistego*, zmniejszona ostrość widzenia*, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego*, męty ciała szklistego*, zmętnienie ciała szklistego*, zapalenie powiek, ból oka*, fotopsja*, obrzęk spojówek*, przekrwienie spojówek*
	Rzadko	Martwicze zapalenie siatkówki, wewnętrzne zapalenie oka*, jaskra, odwarstwienie siatkówki*, przetarcie siatkówki*, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka*, zapalenie komory przedniej*, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej*, nieprawidłowe czucie w oku*, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Przemieszczenie implantu* (migracja implantu) z obrzękiem rogówki lub bez (patrz również w części 4.4), powikłania implantacji* (nieprawidłowe umieszczenie implantu).

\* Działania niepożądane uznane za związane z samym zabiegiem wstrzyknięcia do ciała szklistego (częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest proporcjonalna do liczby wstrzykniętych implantów).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Cukrzycowy obrzęk plamki*

Bezpieczeństwo kliniczne implantu OZURDEX u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W obu badaniach łącznie 347 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, a 350 pacjentów — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej na przestrzeni całego badania i dotyczącymi badanego oka u pacjentów otrzymujących implant OZURDEX były: zaćma i zwiększone ciśnienie śródgałkowe (patrz niżej).

W 3-letnich badaniach klinicznych obejmujących DME, w punkcie początkowym 87% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem OZURDEX miało pewne zmętnienie soczewki / wczesną zaćmę. Częstość występowania wszystkich obserwowanych typów zaćmy (tzn. zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma cukrzycowa, zaćma podtorebkowa, zaćma soczewkowa) w ciągu 3 lat badania u pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem OZURDEX wynosiła 68%. 59% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku wymagało operacyjnego leczenia zaćmy przed wizytą końcową po 3 latach, przy czym większość operacji wykonano w 2. i 3. roku badania.

Średnie ciśnienie śródgałkowe w badanym oku w punkcie początkowym było takie samo w obu grupach leczenia (15,3 mmHg). Średnie zwrócenie ciśnienia śródgałkowego wobec wartości wyjściowej nie przekroczyło 3,2 mmHg podczas wszystkich wizyt w grupie leczonej implantem OZURDEX, przy czym średnie maksymalne zwiększenie ciśnienia śródgałkowego zaobserwowano podczas wizyty 1,5 miesiąca po wstrzyknięciu; ciśnienie śródgałkowe powracało do wartości w przybliżeniu wyjściowej w ciągu 6 miesięcy po każdym wstrzyknięciu. Częstość i wielkość zwiększenia ciśnienia śródgałkowego po leczeniu implantem OZURDEX nie zwiększyły się po powtórnym wstrzyknięciu implantu OZURDEX.

28% pacjentów leczonych implantem OZURDEX miało ciśnienie śródgałkowe zwiększone  $\geq$  10 mmHg wobec wartości wyjściowej podczas co najmniej jednej wizyty badania. W punkcie początkowym 3% pacjentów wymagało stosowania leku (leków) zmniejszającego ciśnienie śródgałkowe. W sumie 42% pacjentów wymagało stosowania leków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe w badanym oku na pewnym etapie tych 3-letnich badań. Najbardziej intensywne stosowanie (33%) miało miejsce w ciągu pierwszych 12 miesięcy i pozostawało niezmiennie z roku na rok.

Łącznie 4 pacjentów (1%) leczonych implantem OZURDEX przeszło zabiegi w badanym oku w związku ze zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego. Jeden pacjent leczony implantem OZURDEX wymagał nacięcia chirurgicznego (trabekulektomii) w celu opanowania posterydowego zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, 1 pacjent przeszedł trabekulektomię z powodu zahamowania odpływu cieczy wodnistej z komory przedniej przez fibrynę i następczego zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, 1 pacjent przeszedł irydotomię z powodu jaskry wąskiego kąta, a 1 pacjent przeszedł irydotomię w ramach leczenia zaćmy. Żaden pacjent nie wymagał wtrektomii w celu usunięcia implantu z powodu zwiększenia ciśnienia śródgałkowego.

#### *Niedrożność gałzki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO)*

Bezpieczeństwo kliniczne produktu OZURDEX u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły środkowej lub gałzki żyły środkowej siatkówki zostało ocenione w dwóch randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W dwóch badaniach III fazy uczestniczyło łącznie 427 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej produkt OZURDEX i 426 pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. Okres leczenia początkowego (do dnia 180) ukończyło łącznie 401 pacjentów (94%) losowo przypisanych do grupy leczonej przy użyciu implantu OZURDEX.

Łącznie u 47,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów, którzy otrzymali produkt OZURDEX, były zwiększone ciśnienie śródgałkowe (24,0%) i wylew spojówkowy (14,7%).

Profil działania niepożądanego w przypadku pacjentów z niedrożnością gałzki żyły środkowej siatkówki był podobny do zaobserwowanego u pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki,



choć ogólna częstość występowania działań niepożądanych była wyższa dla podgrupy pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki.

Maksymalna wartość zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z implantem OZURDEX została osiągnięta w 60. dniu; powróciła do wartości początkowych do dnia 180. Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego nie wymagało leczenia lub było leczone poprzez tymczasowe zastosowanie miejscowych produktów leczniczych obniżających zwiększone ciśnienie śródgałkowe. Podczas początkowego okresu leczenia 0,7% (3/421) pacjentów, którzy otrzymali implant OZURDEX, w porównaniu do 0,2% (1/423) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane wymagało zabiegów chirurgicznych lub z użyciem lasera w celu leczenia zwiększonego ciśnienia śródgałkowego w badanym oku.

Profil działań niepożądanych analizowany po drugim wstrzyknięciu implantu OZURDEX u 341 pacjentów był podobny do profilu po pierwszym wstrzyknięciu. Łącznie u 54% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (24,9%) była zbliżona do obserwowanej po pierwszym wstrzyknięciu i podobnie powróciła do wartości początkowej do dnia 180 fazy prowadzonej metodą otwartej próby. Całkowita częstość występowania zaćmy była wyższa po 1 roku w porównaniu do pierwszych 6 miesięcy.

#### *Zapalenie błony naczyniowej*

Bezpieczeństwo kliniczne podania implantu OZURDEX u pacjentów z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą ślepej próby bez grupy kontrolnej.

Łącznie 77 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, a 76 pacjentów — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. 26-tygodniowe badanie ukończyło łącznie 73 pacjentów (95%) poddanych randomizacji i leczeniu za pomocą implantu OZURDEX.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w obrębie badanego oka u pacjentów, którzy otrzymali implant OZURDEX, był wylew podspojówkowy (30,3%), zwiększone ciśnienie śródgałkowe (25,0%) i zaćma (11,8%).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe i, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne, zastosować odpowiednie leczenie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne, kod ATC: S01BA01

Wykazano, że deksametazon — silnie działający kortykosteroid — powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) jest cytokina, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku płamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność

naczyniową. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku płamki.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Cukrzycowy obrzęk płamki*

Skuteczność implantu OZURDEX oceniano w dwóch 3-letnich wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane w grupach równoległych o identycznym schemacie, w których uczestniczyło łącznie 1048 pacjentów (badania 206207-010 i 206207-011). Łącznie 351 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, 347 pacjentów — do grupy otrzymującej 350 µg deksametazonu, a 350 pacjentów — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane.

Pacjenci byli kwalifikowani do ponownego leczenia w oparciu o grubość części centralnej siatkówki, mierzoną optyczną tomografią koherencyjną (OCT), przekraczającą 175 mikronów lub w oparciu o interpretację przez badacza wyników OCT wskazujących na przetrwały obrzęk siatkówki w postaci torbieli siatkówki lub jakiegokolwiek obszary zgrubienia siatkówki, zarówno w części centralnej, jak i poza nią. Pacjenci otrzymali maksymalnie leczenie 7 implantami w odstępach nie krótszych, niż około 6 miesięcy.

Zastosowanie u pacjentów innego leczenia było dopuszczalne wg uznania badacza w dowolnym momencie lecz w konsekwencji prowadziło do wycofania danego pacjenta z badania.

W sumie 36% pacjentów leczonym implantem OZURDEX przerwało przedwcześnie udział w badaniu z dowolnego powodu w porównaniu do 57% pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane. Wskaźniki przerwania udziału z powodu zdarzeń niepożądanych były podobne w grupie leczenia i w grupie otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane (13% wobec 11%). Wskaźnik przerwania udziału z powodu braku skuteczności był mniejszy w grupie OZURDEX niż w grupie otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane (7% wobec 24%).

Główne i kluczowe drugorzędne kryteria oceny końcowej w badaniach 206207-010 i 011 przedstawione są w Tabeli 2. Ocena poprawy widzenia w grupie DEX700 była zakłócona poprzez rozwój zaćmy. Poprawa widzenia została przywrócona po usunięciu zaćmy.

**Tabela 2. Parametry skuteczności w badaniu 206207-010 i 206207-011 (populacja ITT)**

Kryterium oceny końcowej	Badanie 206207-010		Badanie 206207-011		Badania 206207-010 i 206207-011 łącznie	
	DEX 700 N = 163	W. pozorowane N = 165	DEX 700 N = 188	W. pozorowane N = 185	DEX 700 N = 351	W. pozorowane N = 350
Średnia przeciętna zmiana BCVA w ciągu 3 lat w postaci AUC (liczba liter)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
Wartość p	0,016		0,366		0,023	
Poprawa BCVA o $\geq 15$ - liter wobec wartości wyjściowej po 3 latach/na wizycie końcowej (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
Wartość p	0,038		0,003		< 0,001	
Średnia zmiana BCVA wobec wartości wyjściowej po 3 latach/na wizycie końcowej (liczba liter)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
Wartość p	0,020		0,505		0,054	
Średnia przeciętna zmiana grubości centralnej części siatkówki wg OCT w ciągu 3 lat, w postaci AUC ( $\mu\text{m}$ )	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
Wartość p	<0,001		< 0,001		< 0,001	

Główne i kluczowe drugorzędne kryteria oceny końcowej w analizie zbiorczej dla pacjentów z pseudofakcją przedstawione są w Tabeli 3.

**Tabela 3. Parametry skuteczności u pacjentów z pseudofakcją (badania 206207-010 i 206207-011 łącznie)**

Kryterium oceny końcowej	DEX 700 n = 86	W. pozorowane n = 101	Wartość p
Średnia przeciętna zmiana BCVA w ciągu 3 lat w postaci AUC (liczba liter)	6,5	1,7	< 0,001
Poprawa BCVA o $\geq 15$ - liter wobec wartości wyjściowej po 3 latach/na wizycie końcowej (%)	23,3	10,9	0,024
Średnia zmiana BCVA wobec wartości wyjściowej po 3 latach/na wizycie końcowej	6,1	1,1	0,004
Średnia przeciętna zmiana grubości centralnej części siatkówki wg OCT w ciągu 3 lat, w postaci AUC ( $\mu\text{m}$ )	-131,8	-50,8	< 0,001

Główne i kluczowe drugorzędne kryteria oceny końcowej w analizie zbiorczej dla pacjentów otrzymujących uprzednio jakiegokolwiek leczenie przedstawione są w Tabeli 4.

**Tabela 4. Parametry skuteczności u pacjentów otrzymujących uprzednio jakiegokolwiek leczenie (badania 206207-010 i 206207-011 łącznie)**

Kryterium oceny końcowej	DEX 700 n = 247	W. pozorowane n = 261	Wartość p
Średnia przeciętna zmiana BCVA w ciągu 3 lat w postaci AUC (liczba liter)	3,2	1,5	0,024
Poprawa BCVA o $\geq 15$ - liter wobec wartości wyjściowej po 3 latach/na wizycie końcowej (%)	21,5	11,1	0,002
Średnia zmiana BCVA wobec wartości wyjściowej po 3 latach/na wizycie końcowej	2,7	0,1	0,055
Średnia przeciętna zmiana grubości centralnej części siatkówki wg OCT w ciągu 3 lat, w postaci AUC ( $\mu\text{m}$ )	-126,1	-39,0	< 0,001

*Niedrożność gałzki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO)*

Skuteczność implantu OZURDEX została oceniona w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych o identycznym schemacie, metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane, w których uczestniczyło łącznie 1267 pacjentów losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant zawierający 350  $\mu\text{g}$  lub 700  $\mu\text{g}$  deksametazonu lub otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane (badania 206207-008 i 206207-009). Łącznie 427 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, 414 pacjentów — do grupy otrzymującej 350  $\mu\text{g}$  deksametazonu, a 426 pacjentów — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane.

Na podstawie wyników uzyskanych w ramach analizy sumarycznej wykazano statystycznie istotną większą częstość występowania odpowiedzi zdefiniowanej jako osiągnięcie u pacjentów poprawy ostrości wzroku po korekcji (BCVA)  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowej w grupie pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX w ciągu 90 dni po wstrzyknięciu pojedynczego implantu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane ( $p < 0,001$ ).

W Tabeli 5. przedstawiono odsetek pacjentów, u których dla podstawowego parametru oceny skuteczności uzyskano poprawę  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowej w skali BCVA po wstrzyknięciu pojedynczego implantu. Efekt terapeutyczny zaobserwowano w pierwszym punkcie czasowym obserwacji w 30. dniu. Maksymalny efekt terapeutyczny zaobserwowano w 60. dniu, a różnica w częstości występowania odpowiedzi była statystycznie istotna na korzyść pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane we wszystkich punktach czasowych do 90. dnia po wstrzyknięciu. W 180. dniu utrzymywał się liczbowo większy odsetek występowania odpowiedzi z poprawą  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowej w skali BCVA u pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane.

**Tabela 5. Odsetek pacjentów z poprawą  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowej w skali najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w badanym oku (analiza sumaryczna, populacja ITT)**

Wizyta	OZURDEX N = 427	Wstrzyknięcia pozorowane N = 426
Dzień 30.	21,3% <sup>a</sup>	7,5%
Dzień 60.	29,3% <sup>a</sup>	11,3%
Dzień 90.	21,8% <sup>a</sup>	13,1%
Dzień 180.	21,5%	17,6%

<sup>a</sup> Odsetek istotnie wyższy w przypadku pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane ( $p < 0,001$ ).

Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BCVA była istotnie większa w przypadku pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane we wszystkich punktach czasowych.

We wszystkich badaniach III fazy i analizie sumarycznej czas do uzyskania poprawy  $\geq 15$  liter (3 linii) w łącznych krzywych odpowiedzi w skali BCVA znacznie różnił się dla pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane ( $p < 0,001$ ), przy czym pacjenci leczeni przy użyciu implantu OZURDEX osiągnęli 3-liniową poprawę w skali BCVA wcześniej niż pacjenci otrzymujący wstrzyknięcia pozorowane.

Wyniki liczbowe dotyczące zapobiegania utracie wzroku dla grupy leczonej przy użyciu implantu OZURDEX są lepsze od wyników grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane, co potwierdza niższy odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia widzenia  $\geq 15$  liter, w grupie leczonej przy użyciu implantu OZURDEX przez cały 6-miesięczny okres oceny.

We wszystkich badaniach III fazy i analizie sumarycznej średnia grubość siatkówki była istotnie mniejsza, a średnie zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej było istotnie większe w przypadku pacjentów leczonych przy użyciu implantu OZURDEX (-207,9 mikronów) w porównaniu do pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane (-95,0 mikronów) w 90. dniu ( $p < 0,001$ , dane sumaryczne). Efekt terapeutyczny oceniony na podstawie skali BCVA w 90. dniu został w ten sposób poparty wynikiem badania anatomicznego. W 180. dniu różnica średniego zmniejszenia grubości siatkówki (-119,3 mikronów) w porównaniu z wynikiem uzyskanym u pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane nie była istotna.

Pacjenci z wynikiem BCVA wynoszącym  $< 84$  LUB grubością siatkówki  $> 250$  mikronów uzyskanymi na podstawie badania metodą optycznej koherentnej tomografii OCT, a także pacjenci, dla których według opinii badacza leczenie nie będzie stanowiło ryzyka, spełnili niezbędne warunki do leczenia przy użyciu implantu OZURDEX w przedłużeniu fazy prowadzonej metodą otwartej próby. U 98% pacjentów leczonych w fazie prowadzonej metodą otwartej próby wstrzyknięto implant OZURDEX między 5. a 7. miesiącem po leczeniu początkowym.

W przypadku leczenia początkowego odpowiedź maksymalną zaobserwowano w 60. dniu fazy prowadzonej metodą otwartej próby. Łączne odsetki odpowiedzi były wyższe w fazie prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów otrzymujących dwa kolejne wstrzyknięcia implantu OZURDEX w porównaniu z pacjentami, którym nie wstrzyknięto implantu OZURDEX w fazie początkowej.

Odsetek odpowiedzi we wszystkich punktach czasowych był zawsze większy po drugim leczeniu w porównaniu z pierwszym leczeniem. Oznacza to, że w wyniku opóźnienia leczenia o 6 miesięcy uzyskano niższy odsetek odpowiedzi we wszystkich punktach czasowych w fazie prowadzonej metodą otwartej próby w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali drugie wstrzyknięcie implantu OZURDEX.

#### *Zapalenie błony naczyniowej*

Skuteczność kliniczna implantu OZURDEX została oceniona w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą ślepej próby bez grupy kontrolnej dotyczącym leczenia nieinfekcyjnego zapalenia tylnego odcinka gałki ocznej u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej.

Łącznie 229 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant zawierający 350  $\mu\text{g}$  lub 700  $\mu\text{g}$  deksametazonu lub wstrzyknięcia pozorowane. Z tego łącznie 77 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, 76 pacjentów — do grupy otrzymującej 350  $\mu\text{g}$  deksametazonu, a 76 — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. 26-tygodniowe badanie ukończyło łącznie 95% pacjentów.

Odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklistego w badanym oku w 8. tygodniu (pierwsza ocena kontrolna) był czterokrotnie wyższy w grupie otrzymującej implant OZURDEX (46,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane (11,8%),

$p < 0,001$ . Przewaga statystyczna utrzymywała się do końca 26. Tygodnia ( $p \leq 0,014$ ), jak pokazano w Tabeli 6.

Krzywe całkowitych szybkości odpowiedzi (czas do osiągnięcia wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklanego) różniły się w sposób istotny w grupie otrzymującej implant OZURDEX w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane ( $p < 0,001$ ), przy czym pacjenci otrzymujący deksametazon wykazywali wcześniejszą reakcję i większą odpowiedź na leczenie.

Zmniejszeniu zmętnienia ciała szklanego towarzyszyła poprawa ostrości widzenia. Odsetek pacjentów z poprawą ostrości widzenia po korekcji (BCVA) w badanym oku o co najmniej 15 liter w stosunku do wartości początkowej w 8. tygodniu był co najmniej sześciokrotnie wyższy w grupie otrzymującej implant OZURDEX (42,9%) w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane (6,6%),  $p < 0,001$ . Przewaga statystyczna została osiągnięta w 3. tygodniu i utrzymywała się do końca 26. tygodnia ( $p < 0,001$ ), jak pokazano w Tabeli 6.

Odsetek pacjentów wymagających podania leków od wizyty początkowej do 8. tygodnia był niemal trzykrotnie niższy w grupie otrzymującej implant OZURDEX (7,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane (22,4%),  $p = 0,012$ .

**Tabela 6. Odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali zmętnienia ciała szklanego i poprawą ostrości widzenia po korekcji w badanym oku  $\geq 15$  liter w stosunku do wartości początkowej (populacja ITT)**

Wizyta	Wynik 0 w skali zmętnienia ciała szklanego		Poprawa ostrości widzenia po korekcji (BCVA) $\geq 15$ liter	
	DEX 700 N = 77	Wstrzyknięcia pozorowane N = 76	DEX 700 N = 77	Wstrzyknięcia pozorowane N = 76
3. tydzień	23,4%	11,8%	32,5% <sup>a</sup>	3,9%
6. tydzień	42,9% <sup>a</sup>	9,2%	41,6% <sup>a</sup>	7,9%
8. tydzień	46,8% <sup>a</sup>	11,8%	42,9% <sup>a</sup>	6,6%
12. tydzień	45,5% <sup>a</sup>	13,2%	41,6% <sup>a</sup>	13,2%
16. tydzień	40,3% <sup>b</sup>	21,1%	39,0% <sup>a</sup>	13,2%
20. tydzień	39,0% <sup>c</sup>	19,7%	40,3% <sup>a</sup>	13,2%
26. tydzień	31,2% <sup>d</sup>	14,5%	37,7% <sup>a</sup>	13,2%

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>b</sup>  $p = 0,010$ ; <sup>c</sup>  $p = 0,009$ ; <sup>d</sup>  $p = 0,014$

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu OZURDEX we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku niedrożności naczyń siatkówki oraz również w przypadku cukrzycowego obrzęku plamki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wartości stężenia w osoczu zostały uzyskane w ramach dwóch 6-miesięcznych badań skuteczności dla podgrupy liczącej 21 pacjentów przed wstrzyknięciem implantu oraz w 7., 30., 60. i 90. dniu po wstrzyknięciu do ciała szklanego pojedynczego implantu zawierającego 350  $\mu\text{g}$  lub 700  $\mu\text{g}$  deksametazonu. 95% wartości stężenia deksametazonu w osoczu dla grupy pacjentów, którym podano dawkę wynoszącą 350  $\mu\text{g}$ , i 86% dla grupy z dawką 700  $\mu\text{g}$  było poniżej dolnej granicy ilościowej (0,05 ng/ml). Najwyższą wartość stężenia w osoczu wynoszącą 0,094 ng/ml zaobserwowano u jednego pacjenta z grupy z dawką 700  $\mu\text{g}$ . Nie stwierdzono, aby stężenie deksametazonu w osoczu było związane z wiekiem, masą ciała lub płcią pacjentów.

Wartości stężenia w osoczu zostały uzyskane w podgrupie pacjentów biorących udział w dwóch kluczowych badaniach DME przed wstrzyknięciem, a także w 1., 7. i 21. dniu oraz 1,5 i 3 miesiące po wstrzyknięciu do ciała szklanego implantu zawierającego 350  $\mu\text{g}$  lub 700  $\mu\text{g}$  deksametazonu.

100% wartości stężenia deksametazonu w osoczu dla grupy pacjentów, którym podano dawkę wynoszącą 350 µg, i 90% dla grupy z dawką 700 µg było poniżej dolnej granicy oznaczalności (0,05 ng/ml). Największą wartość stężenia w osoczu wynoszącą 0,102 ng/ml zaobserwowano u jednego pacjenta z grupy otrzymującej dawkę 700 µg. Nie wydaje się, aby stężenie deksametazonu w osoczu było związane z wiekiem, masą ciała lub płcią pacjentów.

W 6-miesięcznym badaniu na małpach stężenie  $C_{max}$  deksametazonu w cieleszkiwym po jednym wstrzyknięciu do ciała szklatego implantu OZURDEX wynosiło 100 ng/ml w 42. dniu po wstrzyknięciu i 5,57 ng/ml w 91. dniu. Deksametazon był wykrywalny w cieleszkiwym przez 6 miesięcy po wstrzyknięciu. Tkanki w kolejności od najwyższego do najniższego stężenia deksametazonu: siatkówka > tęczówka > ciało rzęskowe > ciało szkliste > ciecz wodnista > osocze.

W badaniu metabolizmu *in vitro* po inkubacji przez 18 godzin [14C]-deksametazonu z tkankami ludzkiej rogówki, tęczówki, ciała rzęskowego, naczyńiówki, siatkówki, ciała szklatego i twardówki nie zaobserwowano metabolitów. Wynik ten jest zgodny z wynikami uzyskanymi w badaniach metabolizmu oka prowadzonych u królików i małp.

Deksametazon jest ostatecznie metabolizowany do metabolitów rozpuszczalnych w tłuszczach i w wodzie, które mogą być wydzielane z żółcią i moczem.

Matryca implantu OZURDEX rozkłada się powoli w wyniku prostej hydrolizy do kwasu mlekowego i kwasu glikolowego, a następnie do dwutlenku węgla i wody.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku dawek przekraczających maksymalną dawkę dla człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Brak danych dotyczących działania mutagennego, rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję lub rozwój dla produktu OZURDEX. Wykazano teratogenne działanie deksametazonu u myszy i królików po miejscowym zastosowaniu okulistycznym.

Po wprowadzeniu implantu do tylnego segmentu oka u królików obserwowano ekspozycję zdrowego/nieleczonego oka na deksametazon w wyniku przeciwstronnej dyfuzji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

50:50 poli D,L-laktydo-ko-glikolid z terminalną grupą estrową.

50:50 poli D,L-laktydo-ko-glikolid z terminalną grupą kwasową.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Każde opakowanie zawiera:

Jeden jałowy wszczepialny implant o przedłużonym uwalnianiu w postaci pręcika zawierający 700 mikrogramów deksametazonu i umieszczony w igle (ze stali nierdzewnej) jednorazowego aplikatora.

Aplikator składa się z tłoka (ze stali nierdzewnej) znajdującego się w igle, wewnątrz której implant jest utrzymywany w miejscu przez rękaw (silikonowy). Do kontroli tłoka służy dźwignia z boku obudowy aplikatora. Igła jest chroniona przez zatyczkę, a dźwignia — przez nasadkę zabezpieczającą.

Aplikator zawierający implant jest zapakowany w zamkniętą torebkę foliową z osuszaczem.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

OZURDEX jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każdy aplikator może być użyty do leczenia tylko jednego oka.

Nie wolno używać aplikatora, jeżeli zamknięcie torebki foliowej zawierającej aplikator jest uszkodzone. Aplikatora należy użyć niezwłocznie po otwarciu torebki foliowej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road,  
Co. Mayo  
Westport  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/638/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27/07/2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: DD/MM/RRRR

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.