

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Implantat enthält 700 Mikrogramm Dexamethason.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Intravitreales Implantat in einem Applikator. Einweg-Injektionsgerät mit einem stäbchenförmigen, nicht sichtbaren Implantat. Das Implantat hat einen Durchmesser von etwa 0,46 mm und eine Länge von 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) (siehe Abschnitt 5.1).

OZURDEX® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Entzündung des posterioren Segments des Auges, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

OZURDEX® darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist ein einzelnes OZURDEX®-Implantat, das intravitreal in das betroffene Auge zu applizieren ist. Die gleichzeitige Verabreichung in beide Augen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederholungsdosen sind in Betracht zu ziehen, wenn ein Patient zwar auf die Behandlung anspricht, aber im weiteren Verlauf einen Sehverlust aufweist und nach Auffassung des Arztes von einer Wiederholungsbehandlung profitieren würde, ohne einem signifikanten Risiko ausgesetzt zu sein (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die eine dauerhafte Verbesserung des Visus aufweisen, sollten nicht erneut behandelt werden. Patienten, die eine Visusverschlechterung aufweisen, die durch OZURDEX® nicht verlangsamt wird, sollten nicht erneut behandelt werden.

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen über Wiederholungsbehandlungen in einem Intervall von weniger als sechs Monaten vor (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt zurzeit keine Erfahrungen mit wiederholten Verabreichungen bei einer nicht infektiösen Uveitis im posterioren Segment oder von mehr als zwei Implantaten bei retinalem Venenverschluss.

Patienten müssen nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion oder eines erhöhten intraokulären Drucks eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Eine Dosisanpassung ist für ältere Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

OZURDEX® wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich.

Leberfunktionsstörung

OZURDEX® wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von OZURDEX® bei Kindern und Jugendlichen mit Makulödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von OZURDEX® bei Uveitis wurden bei Kindern und Jugendlichen noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Intravitreales Implantat in einem Applikator für den Einmalgebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Jeder Applikator darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, was sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument) einschließt.

Der Patient ist anzuweisen, sich vor und nach jeder Injektion 3 Tage lang täglich ein topisches Breitband-Antibiotikum einzutropfen. Vor der Injektion müssen die periokuläre Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche (z. B. mit Tropfen einer 5-prozentigen Povidon-Jod-Lösung auf die Konjunktiva, wie in den klinischen Studien zur Zulassung von OZURDEX®) desinfiziert und eine adäquate Lokalanästhesie durchgeführt werden. Den Folienbeutel aus dem Umkarton nehmen und auf Schäden überprüfen (siehe Abschnitt 6.6). Anschließend den Folienbeutel in einem sterilen Bereich öffnen und den Applikator vorsichtig auf eine sterile Ablage legen. Die Schutzkappe vorsichtig vom Applikator entfernen. Sobald der Folienbeutel geöffnet ist, muss der Applikator sofort verwendet werden.

Den Applikator mit einer Hand festhalten und die Sicherheitslasche gerade vom Applikator abziehen. Die Lasche nicht drehen oder biegen. Die Nadel mit dem Kanüenschliff nach oben, weg von der Sklera halten und die Nadel etwa 1 mm in die Sklera einführen, die Richtung zur Augenmitte hin ändern und die Nadel in den Glaskörperraum einführen, bis die Silikonhülse die Konjunktiva berührt. Die Auslösetaste langsam drücken, bis ein Klicken zu hören ist. Vor dem Herausziehen des Applikators aus dem Auge sicherstellen, dass die Auslösetaste vollständig gedrückt wurde und bündig mit der Applikatoroberfläche eingerastet ist. Die Nadel in derselben Richtung herausziehen, in der sie in den Glaskörper eingeführt wurde.

Unmittelbar nach dem Injizieren von OZURDEX® eine indirekte Ophthalmoskopie im Injektionsquadranten durchführen, um zu prüfen, ob die Implantation erfolgreich war. Die visuelle Darstellung ist in den meisten Fällen möglich. In Fällen, in denen das Implantat nicht sichtbar ist, ein steriles Wattestäbchen verwenden und leicht auf die Injektionsstelle drücken, um das Implantat sichtbar zu machen.

Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind die Patienten weiterhin mit einem Breitband-Antibiotikum zu behandeln.

4.3 Gegenanzeigen

OZURDEX® ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktiver oder vermuteter okulärer oder periokulärer Infektion einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzkrankungen.
- Fortgeschrittenem Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann.
- Aphaken Augen mit Ruptur der posterioren Linsenkapsel.
- Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse und Ruptur der posterioren Linsenkapsel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravitreale Injektionen, einschließlich derjenigen mit OZURDEX®, können mit einer Endophthalmitis, intraokulärer Entzündung, erhöhtem intraokulärem Druck und Netzhautablösung assoziiert sein. Es sind stets geeignete aseptische Injektionstechniken anzuwenden. Darüber hinaus müssen Patienten nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion oder eines erhöhten intraokulären Drucks eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Überwachung kann eine Prüfung der Durchblutung des Sehnervenkopfes unmittelbar nach der Injektion, eine Tonometrie innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion sowie eine biomikroskopische Untersuchung zwei bis sieben Tage nach der Injektion umfassen.

Die Patienten sind anzuweisen, jedwede Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, z. B. bei denen mit einer posterioren Linse und/oder bei jenen, die einen Irisdefekt (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben, besteht das Risiko einer Implantatmigration in die Vorderkammer. Mit Ausnahme derjenigen Patienten, bei denen eine Gegenanzeige besteht (siehe Abschnitt 4.3) und bei denen OZURDEX® nicht verwendet werden darf, muss OZURDEX® mit Vorsicht und darf nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden. Diese Patienten müssen eng auf Anzeichen einer Implantatmigration überwacht werden.

Die Anwendung von Corticosteroiden kann zu posterioren subkapsulären Katarakten, Glaukom und sekundären okulären Infektionen führen.

Nach der ersten Injektion erscheint die Inzidenz einer Katarakt bei Patienten mit nicht infektiöser Uveitis im posterioren Segment höher als bei Patienten mit VAV/ZVV. In klinischen VAV/ZVV-Studien ist eine Katarakt häufiger bei Patienten mit phaker Linse aufgetreten, die eine zweite Injektion erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kataraktoperation war nur bei einem von 368 Patienten während der ersten Behandlung und bei drei von 302 Patienten während der zweiten Behandlung erforderlich. In der Studie zur nicht infektiösen Uveitis wurde bei einem von 62 Patienten mit phaker Linse nach einer einmaligen Injektion eine Kataraktoperation durchgeführt.

Die Prävalenz der konjunktivalen Blutung erscheint bei Patienten mit nicht infektiöser Uveitis im posterioren Segment höher als bei Patienten mit VAV/ZVV. Dies könnte auf die intravitreale Injektion oder eine gleichzeitige Anwendung von topischen und/oder systemischen Corticosteroiden oder nicht-steroidalen Antirheumatika zurückzuführen sein. Es ist keine Behandlung erforderlich, da es zu einer spontanen Auflösung kommt.

Wie bei einer okulären Steroidbehandlung und bei intravitrealen Injektionen zu erwarten, kann ein erhöhter intraokulärer Druck (IOD) auftreten. Bei den Patienten, die einen Anstieg des IOD von ≥ 10 mm Hg ab dem Ausgangswert verzeichneten, wies der größte Anteil diesen IOD-Anstieg etwa 60 Tage nach der Injektion auf. Daher ist eine regelmäßige Kontrolle des IOD, unabhängig vom Basis-IOD, erforderlich und jede Erhöhung nach der Injektion muss je nach Bedarf entsprechend behandelt werden. Bei Patienten unter 45 Jahren mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses oder einer Entzündung des posterioren Segments des Auges, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt, ist ein Anstieg des IOD wahrscheinlicher.

Corticosteroide müssen bei Patienten, die in der Vergangenheit an einem okulären Herpes simplex erkrankt waren, mit Vorsicht, und dürfen bei Patienten mit aktivem okulärem Herpes simplex nicht angewendet werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von OZURDEX® bei gleichzeitiger Verabreichung in beide Augen wurde nicht untersucht. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung in beide Augen nicht empfohlen.

OZURDEX® wurde nicht bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses mit signifikanter retinaler Ischämie untersucht. Daher wird OZURDEX® nicht empfohlen.

Eine Antikoagulantientherapie wurde bei 1,7 % der mit OZURDEX® behandelten Patienten durchgeführt. Es gab keine Berichte über hämorrhagische unerwünschte Ereignisse bei diesen Patienten. Thrombozytenaggregationshemmer wie z. B. Clopidogrel wurden zeitweilig während der klinischen Studien bei über 40 % der Patienten verabreicht. Bei den Patienten der klinischen

Studien, die Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, traten hämorrhagische unerwünschte Ereignisse häufiger bei den mit OZURDEX® behandelten Patienten (27 %) als bei den Patienten der Kontrollgruppe auf (20 %). Die am häufigsten berichtete hämorrhagische Nebenwirkung war die konjunktivale Blutung (24 %). OZURDEX® ist bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die systemische Resorption ist minimal und es werden keine Wechselwirkungen erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben teratogene Wirkungen nach topisch ophthalmischer Verabreichung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine adäquaten Daten bezüglich der Anwendung von intravitreal verabreichtem Dexamethason bei Schwangeren vor. Die systemische Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung und Nebenniereninsuffizienz beim Neugeborenen. Obwohl nach der lokalen, intraokulären Behandlung nur eine sehr geringe systemische Belastung mit Dexamethason zu erwarten ist, wird daher die Anwendung von OZURDEX® während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt das potentielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Dexamethason wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der Anwendungsart und der daraus resultierenden systemischen Belastung werden keine Auswirkungen auf das Kind erwartet. Die Anwendung von OZURDEX® während der Stillzeit wird jedoch nicht empfohlen, es sei denn, dies ist absolut notwendig.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach dem Erhalt von OZURDEX® durch intravitreale Injektion kann die Sehfähigkeit der Patienten vorübergehend beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.8). Sie sollten daher kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Sehfähigkeit wieder hergestellt ist.

4.8 Nebenwirkungen

VAV/ZVV

a) Die klinische Sicherheit von OZURDEX® bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Zentralvenen- oder Venenastverschlusses wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, mit einer Scheininjektion kontrollierten Phase-III-

Studien untersucht. In den beiden Phase-III-Studien wurden insgesamt 427 Patienten randomisiert der Behandlung mit OZURDEX® und 426 der Behandlung mit einer Scheininjektion zugeteilt. Insgesamt 401 Patienten (94 %), die randomisiert mit OZURDEX® behandelt wurden, haben die initiale Behandlungsphase (bis Tag 180) abgeschlossen.

Bei insgesamt 47,3 % der Patienten trat mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die OZURDEX® erhielten, waren erhöhter intraokulärer Druck (24,0 %) und konjunktivale Blutung (14,7 %).

Das Nebenwirkungsprofil der VAV-Patienten war dem bei ZVV-Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil ähnlich, obgleich die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen bei der Untergruppe der Patienten mit ZVV höher war.

b) Folgende mit der OZURDEX®-Behandlung in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen wurden während der beiden klinischen Phase-III-Studien berichtet.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 3 entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen wie folgt aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

c) Ein erhöhter intraokulärer Druck (IOD) unter OZURDEX® erreichte seinen Höchstwert an Tag 60 und ging bis Tag 180 zu den Ausgangswerten zurück. Erhöhte IOD-Werte erforderten entweder keine Behandlung oder wurden durch die vorübergehende Anwendung topischer IOD-senkender Arzneimittel behandelt. Während der initialen Behandlungsphase benötigten 0,7 % (3/421) der Patienten, die OZURDEX® erhielten, eine Laserbehandlung oder einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung des erhöhten IOD im behandelten Auge, verglichen mit 0,2 % (1/423) der Patienten, die eine Scheininjektion erhielten.

Das Nebenwirkungsprofil von 341 untersuchten Patienten nach einer zweiten Injektion von OZURDEX® war ähnlich wie jenes nach der ersten Injektion. Bei insgesamt 54 % der Patienten trat mindestens eine Nebenwirkung auf. Die Inzidenz des erhöhten IOD (24,9 %) war vergleichbar mit der Inzidenz nach der ersten Injektion und ging gleichermaßen bis zum nicht verblindeten Tag 180 auf das Ausgangsniveau zurück. Die Gesamtinzidenz der Katarakte lag nach 1 Jahr höher als nach den anfänglichen 6 Monaten.

Uveitis

a) Die klinische Sicherheit von OZURDEX® bei Patienten mit einer Entzündung des posterioren Segments des Auges, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt, wurde in einer einzelnen, multizentrischen, verblindeten, randomisierten Studie ermittelt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen – VAV/ZVW

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhter intraokulärer Druck, konjunktivale Blutung*
	Häufig	Okuläre Hypertension, Glaskörperabhebung, Katarakt, subkapsuläre Katarakt, Glaskörperblutung*, Sehstörungen, Glaskörpertrübungen* (einschließlich Mouches volantes), Augenschmerzen*, Photopsie*, konjunktivales Ödem*, Vorderkammerzellen*, konjunktivale Hyperämie*
	Gelegentlich	Retinarriss*, Vorderkammertrübung*

* Nebenwirkungen, die eher mit der intravitrealen Injektion als mit dem Dexamethason-Implantat in Verbindung gebracht werden

Insgesamt 77 Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit OSURDEX® und 76 der Behandlung mit der Scheininjektion zugeteilt. Insgesamt 73 der randomisierten und mit OSURDEX® behandelten Patienten (95 %) haben die 26 Wochen dauernde Studie abgeschlossen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im behandelten Auge von Patienten, die OSURDEX® erhielten, waren konjunktivale Blutung (30,3 %), erhöhter intraokulärer Druck (25,0 %) und Katarakt (11,8 %).

b) Folgende mit der OSURDEX®-Behandlung in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen wurden während der klinischen Phase-III-Studie berichtet.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen wie folgt aufgeführt: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen

Folgende Nebenwirkungen wurden anhand von Erfahrungen mit OSURDEX® nach dem Inverkehrbringen identifiziert:

Augenerkrankungen

Endophthalmitis (injektionsbedingt) (siehe auch Abschnitt 4.4)
Hypotonia bulbi (in Verbindung mit einer Glaskörperleckage aufgrund der Injektion)
Netzhautablösung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Komplikation beim Einsetzen des Implantats (Fehlplatzierung des Implantats)
Dislokation des Implantats (Implantatmigration) mit oder ohne Hornhautödem (siehe auch Abschnitt 4.4)

4.9 Überdosierung

Wenn eine Überdosierung erfolgt, ist der intraokuläre Druck vom behandelnden Arzt zu überwachen und bei Bedarf zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiphlogistika, ATC-Code: S01BA01

Dexamethason, ein stark wirksames Corticosteroid, wirkt nachweislich entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung, kapilläre Leckage und Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrückt. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) ist ein Zytokin, das in erhöhten Konzentrationen im Umfeld des Makulaödems exprimiert wird. Er ist ein starker Promotor der vaskulären Permeabilität. Corticosteroide hemmen nachweislich die Expression von VEGF. Darüber hinaus verhindern Corticosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen, von denen einige als Mediatoren für zystoide Makulaödeme identifiziert wurden.

Tabelle 2. Nebenwirkungen – Uveitis

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Migräne
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhter intraokulärer Druck, Katarakt, konjunktivale Blutung*
	Häufig	Netzhautablösung, Mouches volantes, Glaskörpertrübungen, Blepharitis, Hyperämie der Sklera*, Sehbehinderung, Missempfindungen im Auge*, Augenlidpruritus.

* Nebenwirkungen, die eher mit der intravitrealen Injektion als mit dem Dexamethason-Implantat in Verbindung gebracht werden

VAV/ZVW

Die Wirksamkeit von OSURDEX® wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, mit einer Scheininjektion kontrollierten, parallelen Studien identischen Designs ermittelt, die zusammen 1.267 Patienten umfassten, welche randomisiert mit Dexamethason-Implantaten (350 µg oder 700 µg) oder mit einer Scheininjektion behandelt wurden (Studien 206207-008 und 206207-009). Insgesamt 427 Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit OSURDEX®, 414 der Behandlung mit Dexamethason 350 µg und 426 der Behandlung mit der Scheininjektion zugeteilt.

Auf der Grundlage der zusammengefassten Analyseergebnisse zeigte die Behandlung mit OSURDEX®-Implantaten eine statistisch signifikant größere Anzahl an Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, definiert als Patienten, die im Vergleich zur Gruppe mit Scheininjektion (p < 0,001) 90 Tage nach der Injektion eines einzelnen Implantats bezogen auf den Ausgangswert des bestkorrigierten Visus (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) eine Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben aufwiesen.

Der Anteil der Patienten, die den primären Wirksamkeitswert von ≥ 15 Buchstaben Verbesserung gegenüber dem BCVA-Ausgangswert nach der Injektion eines einzelnen Implantats erzielten, ist in Tabelle 3 dargestellt. Eine Wirkung der Behandlung zeigte sich zum ersten Beobachtungszeitpunkt an Tag 30. Die maximale Wirkung der Behandlung wurde an Tag 60 beobachtet und der Unterschied in der Anzahl der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, fiel zu allen Zeitpunkten bis Tag 90 nach der Injektion statistisch signifikant zugunsten von OSURDEX® gegenüber der Scheininjektion aus. Auch an Tag 180 wurde weiterhin ein größerer Anteil an Patienten beobachtet, die im Vergleich zu den mit der Scheininjektion behandelten Patienten im Rahmen der Behandlung mit OSURDEX® eine Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben bezogen auf den BCVA-Ausgangswert aufwiesen.

Tabelle 3. Anteil der Patienten, die eine Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert des bestkorrigierten Visus im behandelten Auge aufwiesen (zusammengefasst, ITT-Population)

	OSURDEX®	Scheinjektion
Visite	N = 427	N = 426
Tag 30	21,3 % ^a	7,5 %
Tag 60	29,3 % ^a	11,3 %
Tag 90	21,8 % ^a	13,1 %
Tag 180	21,5 %	17,6 %

^a Anteil ist bei OSURDEX® signifikant höher als bei der Scheininjektion (p < 0,001)

Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem BCVA-Ausgangswert war zu allen Zeitpunkten bei OSURDEX® signifikant höher als bei der Scheininjektion.

In jeder Phase-III-Studie und in der zusammengefassten Analyse wiesen die kumulativen Ansprechkurven für die Zeit bis zum

Erreichen einer Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben (3 Zeilen) bezogen auf den BCVA signifikante Unterschiede zwischen OZURDEX® und der Scheininjektion auf ($p < 0,001$), wobei mit OZURDEX® behandelte Patienten frühzeitiger eine 3-Zeilen-Verbesserung beim BCVA erzielten als mit der Scheininjektion behandelte Patienten.

OZURDEX® war der Scheininjektion hinsichtlich der Verhinderung des Sehverlusts zahlenmäßig überlegen, wie sich in dem niedrigeren Anteil der Patienten in der OZURDEX®-Gruppe, die eine Verschlechterung des Sehvermögens von ≥ 15 Buchstaben im gesamten 6-monatigen Studienzeitraum aufwiesen, zeigt.

In allen Phase-III-Studien und in der zusammengefassten Analyse waren an Tag 90 die durchschnittliche Netzhautdicke signifikant geringer und die durchschnittliche Reduktion vom Ausgangswert bei OZURDEX® signifikant höher (-207,9 Mikrometer) als bei der Scheininjektion (-95,0 Mikrometer) ($p < 0,001$, zusammengefasste Daten). Die anhand des BCVA an Tag 90 ermittelte Wirkung der Behandlung wurde daher durch diesen anatomischen Befund bestätigt. An Tag 180 war die durchschnittliche Reduktion der Netzhautdicke (-119,3 Mikrometer) verglichen zur Gruppe mit Scheininjektion nicht signifikant.

Patienten, die einen BCVA-Wert von < 84 ODER in der optischen Kohärenztomografie (OCT) eine Netzhautdicke von > 250 Mikrometern aufwiesen und für die eine Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes kein Risiko darstellte, waren für eine OZURDEX®-Behandlung in einer nicht verblindeten Verlängerung der Studie geeignet. Von den Patienten, die in der nicht verblindeten Phase behandelt wurden, erhielten 98 % 5 bis 7 Monate nach der initialen Behandlung eine OZURDEX®-Injektion.

Wie bei der initialen Behandlung wurde das maximale Ansprechen auch in der nicht verblindeten Phase an Tag 60 beobachtet. Die kumulativen Ansprechraten fielen in der gesamten nicht verblindeten Phase bei jenen Patienten höher aus, die zwei aufeinander folgende OZURDEX®-Injektionen erhielten, verglichen mit jenen Patienten, die in der initialen Phase keine OZURDEX®-Injektion erhalten hatten.

Der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war zu jedem Zeitpunkt nach der zweiten Behandlung stets größer als nach der ersten Behandlung. Eine Verzögerung der Behandlung um 6 Monate führte in der nicht verblindeten Phase jedoch zu allen Zeitpunkten zu einem geringeren Anteil an Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, verglichen mit dem Anteil der Patienten, die eine zweite OZURDEX®-Injektion erhielten.

Uveitis

Die klinische Wirksamkeit von OZURDEX® wurde in einer einzelnen, multizentrischen, verblindeten, randomisierten Studie zur Behandlung einer nicht infektiösen Entzündung des posterioren Segments des Auges bei Patienten mit Uveitis ermittelt. Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Dexamethason-

Implantaten (350 µg oder 700 µg) oder mit Scheininjektion zugeteilt. Davon wurden insgesamt 77 Patienten randomisiert der Behandlung mit OZURDEX®, 76 Patienten der Behandlung mit Dexamethason 350 µg und 76 der Behandlung mit der Scheininjektion zugeteilt. Insgesamt 95 % der Patienten haben die 26 Wochen dauernde Studie abgeschlossen.

Der Anteil der Patienten mit einem Glaskörpertrübungswert von 0 im behandelten Auge in Woche 8 (primärer Endpunkt) war bei OZURDEX® viermal so hoch (46,8 %) wie bei der Scheininjektion (11,8 %), $p < 0,001$. Die statistische Überlegenheit blieb bis einschließlich Woche 26 bestehen ($p \leq 0,014$), wie in Tabelle 4 dargestellt.

Die kumulativen Ansprechkurven (Zeit bis zum Glaskörpertrübungswert von 0) der OZURDEX®-Gruppe unterschieden sich signifikant von denen der Scheininjektionsgruppe ($p < 0,001$), wobei Patienten, die Dexamethason erhielten, ein früheres und besseres Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

Die Reduzierung der Glaskörpertrübung ging mit einer Verbesserung des Visus einher. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem BCVA-Ausgangswert im behandelten Auge betrug in Woche 8 bei OZURDEX® mehr als das Sechsfache (42,9 %) im Vergleich zur Scheininjektion (6,6 %), $p < 0,001$. Die statistische Überlegenheit wurde in Woche 3 erzielt und blieb bis einschließlich Woche 26 bestehen ($p < 0,001$), wie in Tabelle 4 dargestellt.

Der prozentuale Anteil der Patienten, die vom Ausgangspunkt bis Woche 8 zusätzliche Medikation benötigten, betrug bei der OZURDEX®-Gruppe nur rund ein Drittel (7,8 %) gegenüber der Scheininjektionsgruppe (22,4 %), $p = 0,012$.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat OZURDEX® von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen für retinalen Gefäßverschluss freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In den beiden 6-monatigen Wirksamkeitsstudien wurden Plasmakonzentrationen von einer Untergruppe aus 21 Patienten vor der Dosierung sowie an Tag 7, 30, 60 und 90 nach der intravitrealen Injektion des Implantats mit 350 µg oder 700 µg Dexamethason bestimmt. 95 % der Plasma-Dexamethason-Konzentrationswerte der 350-µg-Dosisgruppe und 86 % der 700-µg-Dosisgruppe lagen unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (0,05 ng/ml). Der höchste Plasmakonzentrationswert von 0,094 ng/ml wurde bei einem Patienten in der 700-µg-Gruppe gemessen. Es gab keine Anzeichen dafür, dass die Plasma-Dexamethason-Konzentration mit dem Alter, dem Körpergewicht oder dem Geschlecht der Patienten zusammenhängt.

In einer 6-monatigen Studie an Affen im Anschluss an eine einzelne intravitreale OZURDEX®-Injektion betrug der Dexamethason-Glaskörper- C_{max} -Wert 100 ng/ml an Tag 42 nach der Injektion und 5,57 ng/ml an Tag 91. Dexamethason konnte auch 6 Monate nach der Injektion noch im Glaskörper nachgewiesen werden. Die Rangfolge der Dexamethason-Konzentration war wie folgt: Netzhaut > Iris > Ziliarkörper > Glaskörper > Kammerwasser > Plasma.

In einer *in vitro*-Metabolismusstudie, die nach der 18-stündigen Inkubation von [¹⁴C]-Dexamethason mit menschlichem Hornhaut-, Iris-, Ziliarkörper-, Choroidea-, Retina-, Glaskörper- und Skleragewebe durchgeführt wurde, wurden keine Metaboliten festgestellt. Dies stimmt mit den Ergebnissen von okulären Metabolismusstudien an Kaninchen und Affen überein.

Dexamethason wird letztendlich in Lipide und wasserlösliche Metaboliten umgewandelt, die über die Galle und den Urin ausgeschieden werden können.

Die OZURDEX®-Matrix wird durch einfache Hydrolyse langsam zu Milchsäure und Glykolsäure und dann weiter zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend

Tabelle 4. Anteil der Patienten mit einem Glaskörpertrübungswert von Null und einer Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben ab dem Ausgangswert des bestkorrigierten Visus im behandelten Auge (ITT-Population)

Visite	Glaskörpertrübungswert von Null		BCVA-Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben ab dem Ausgangswert	
	DEX 700 N = 77	Scheininjektion N = 76	DEX 700 N = 77	Scheininjektion N = 76
Woche 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % ^a	3,9 %
Woche 6	42,9 % ^a	9,2 %	41,6 % ^a	7,9 %
Woche 8	46,8 % ^a	11,8 %	42,9 % ^a	6,6 %
Woche 12	45,5 % ^a	13,2 %	41,6 % ^a	13,2 %
Woche 16	40,3 % ^b	21,1 %	39,0 % ^a	13,2 %
Woche 20	39,0 % ^c	19,7 %	40,3 % ^a	13,2 %
Woche 26	31,2 % ^d	14,5 %	37,7 % ^a	13,2 %

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

über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Es liegen keine Daten zur Mutagenität, Karzinogenität, Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von OZURDEX® vor. Untersuchungen belegen die teratogene Wirkung von Dexamethason bei Mäusen und Kaninchen nach topisch ophthalmischer Anwendung.

Bei Kaninchen wurde nach der Verabreichung des Implantats im posterioren Segment des Auges eine Dexamethason-Exposition des gesunden/unbehandelten Auges durch kontralaterale Diffusion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Poly(D,L-Lactid-co-Glycolid) 50 : 50 mit Ester-Endgruppen.
- Poly(D,L-Lactid-co-Glycolid) 50 : 50 mit Säure-Endgruppen.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packung enthält:

1 steriles, implantierbares, stäbchenförmiges Implantat mit verzögerter Freisetzung von 700 Mikrogramm Dexamethason, welches sich in der Nadel (Edelstahl) eines Einweg-Applikators befindet.

Der Applikator besteht aus einem Kolben (Edelstahl) innerhalb einer Nadel, in der das Implantat von einer Hülse (Silikon) festgehalten wird. Der Kolben wird durch eine Auslösetaste an der Seite des Applikators gesteuert. Die Nadel wird durch eine Kappe und die Auslösetaste durch eine Sicherheitslasche geschützt.

Der Applikator, der das Implantat enthält, ist in einem versiegelten Folienbeutel mit Trocknungsmittel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

OZURDEX® darf nur einmal verwendet werden.

Jeder Applikator darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Produkt nicht verwenden, wenn die Versiegelung des Folienbeckels mit dem Applikator beschädigt ist. Sobald der Folienbeutel geöffnet ist, muss der Applikator sofort verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Allergan Pharmaceuticals Ireland
 Castlebar Road,
 Co. Mayo
 Westport
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/638/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27/07/2010

10. STAND DER INFORMATION

05/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin