

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OZURDEX 700 микрограма интравитреален имплантат в апликатор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един имплантат съдържа 700 микрограма дексаметазон (dexamethasone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Интравитреален имплантат в апликатор.

Инжекционно изделие за еднократна употреба, съдържащо пръчковиден имплантат, който не се вижда. Имплантатът е с диаметър приблизително 0,46 mm и дължина 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

OZURDEX е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- нарушение на зрението поради диабетен оток на макулата (DME), които са с псевдофакия или се счита, че не се повлияват достатъчно или са неподходящи за некортикостероидна терапия
- оток на макулата след оклузия на разклонение на ретиналната вена (BRVO) или оклузия на централната ретинална вена (CRVO) (вж. точка 5.1)
- възпаление на задния очен сегмент, проявяващо се като неинфекциозен увеит

4.2 Дозировка и начин на приложение

OZURDEX трябва да се прилага от квалифициран офталмолог с опит в интравитреалните инжекции.

Дозировка

Препоръчителната доза е един имплантат OZURDEX, приложен интравитреално в засегнатото око. Не се препоръчва прилагане в двете очи едновременно (вж. точка 4.4).

DME

При пациенти, лекувани с OZURDEX, които първоначално са се повлияли от лечението и по мнение на лекаря биха имали полза от повторно лечение, без да се излагат на значителен риск, трябва да се обмисли повторно лечение.

Повторно лечение може да се проведе след приблизително 6 месеца, ако при пациента настъпи намаление на зрението и/или увеличение в дебелината на ретината, вторично на рецидивиращ или влошаващ се диабетен оток на макулата.

Понастоящем няма опит по отношение на ефикасността и безопасността на повторно лечение при DME с повече от 7 имплантата.

RVO и увеит

Трябва да се обмисли прилагане на повторни дози, когато полученият отговор към лечението при пациента е последван от загуба на зрителна острота, и според мнението на лекаря може да има полза от повторно лечение, без да бъде изложен на значителен риск (вж. точка 5.1).

Пациентите, при които е настъпило и се е запазило подобрене на зрението, не трябва да бъдат лекувани повторно. Пациентите, при които е настъпило влошаване на зрението, което не е забавено от OZURDEX, не трябва да бъдат повторно лекувани.

Налице е само много ограничена информация относно периоди на повторно прилагане по-малки от 6 месеца (вж. точка 5.1). Понастоящем липсва опит от многократно прилагане при неинфекциозен увеит на задния очен сегмент или на повече от 2 имплантата при оклузия на ретиналната вена.

След инжектирането пациентите трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури ранно лечение, в случай че настъпи инфекция или повишено вътреочно налягане (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата за пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

OZURDEX не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, но при тази популация не са нужни специални съображения.

Чернодробно увреждане

OZURDEX не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане, но при тази популация не са нужни специални съображения.

Педиатрична популация

Няма практически значимо приложение на OZURDEX при педиатричната популация при

- диабетен оток на макулата
- макуларен едем след оклузия на разклонение на ретиналната вена (BRVO) или оклузия на централната ретинална вена (CRVO)

Безопасността и ефикасността на OZURDEX при увеит сред педиатричната популация не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Интравитреалният имплантат в апликатор за еднократна употреба е предназначен само за интравитреално приложение.

Всеки апликатор може да бъде използван за лечението само на едно око.

Процедурата на интравитреално инжектиране трябва да се осъществява в контролирани асептични условия, които включват използване на стерилни ръкавици, стерилен хирургически чаршаф и стерилен клепачен спекулум (или еквивалентен инструмент).

Пациентът трябва да бъде инструктиран да си поставя сам широкоспектърни противомикробни капки всеки ден в продължение на 3 дни, преди и след всяка инжекция. Преди инжектирането трябва да бъдат дезинфекцирани кожата около очите, клепачите и очната повърхност (като се използват например капки повидон йод 5% разтвор върху конюнктивата, както е направено по време на клиничните проучвания за разрешаване на OZURDEX) и трябва да бъде приложена адекватна локална анестезия. Извадете плика от фолио от картонената опаковка и огледайте за повреди (вж. точка 6.6). След това го отворете в стерилно поле и внимателно поставете апликатора върху стерилен поднос. Внимателно отстранете капачката от апликатора. След отваряне на плика от фолио апликаторът трябва да бъде използван незабавно.

Хванете апликатора с една ръка и издърпайте предпазителя от него. Не го извивайте или прегъвайте. Като държите иглата със скосената част нагоре, над склерата, вкарайте иглата на около 1 mm в склерата, след което я насочете към центъра на окото в кухнята на

стъкловидното тяло, докато силиконовата обвивка не достигне конюнктивата. Бавно натиснете задействащия бутон, докато не чуete щракване. Преди да извадите апликатора от окото, се уверете, че задействащият бутон е натиснат докрай и е застопорен наравно с повърхността на апликатора. Извадете иглата в същата посока, в която е вкарана в стъкловидното тяло.

Непосредствено след инжектирането на OZURDEX използвайте индиректна офталмоскопия в квадранта на инжектиране, за да потвърдите успешното имплантиране. В повечето случаи е възможна визуализация. В случаите, когато имплантатът не може да бъде визуализиран, вземете стерилен памучен тампон и внимателно натиснете над мястото на инжектиране, за да се види.

След интравитреалната инжекция пациентите трябва да продължат да се лекуват с широкоспектърно противомикробно средство.

4.3 Противопоказания

OZURDEX е противопоказан при

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- активна очна или периокуларна инфекция или съмнение за такава, включително повечето вирусни заболявания на роговицата и конюнктивата, което включва активен кератит вследствие на епителен херпес симплекс (дендритен кератит), ваксиния, варицела, микобактериални инфекции и гъбични заболявания;
- напреднала глаукома, която не може да бъде овладяна в достатъчна степен само с лекарствени продукти;
- афакични очи с разкъсана задна капсула на лещата;
- очи с вътреочна леща в предната камера (ACIOL), фиксирани към ириса или през склерата вътреочни лещи и разкъсана задна капсула на лещата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интравитреалните инжекции, включително тези с OZURDEX, може да бъдат свързани с ендофталмит, вътреочно възпаление, повишено вътреочно налягане и отлепване на ретината. Винаги трябва да се използват подходящи асептични техники за инжектиране. Освен това пациентите трябва да бъдат наблюдавани след инжектирането, за да има възможност за ранно лечение, ако се прояви инфекция или повишено вътреочно налягане. Наблюдението може да се състои в проверка на перфузията на главата на зрителния нерв незабавно след инжектирането, тонометрия до 30 минути и биомикроскопия между два и седем дни след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават всякакви симптоми, които указват ендофталмит или което и да било от гореспоменатите събития, напр. болка в окото, замъглено зрение и др. (вж. точка 4.8).

Всички пациенти с разкъсване на задната капсула, като тези със задни лещи (напр. поради операция за катаракта) и/или такива с ирис, отварящ се към кухината на стъкловидното тяло (например вследствие на иридектомия) със или без анамнеза за витректомия, са изложени на риск от миграция на имплантата в предната камера. Мигрирането на имплантата към предната камера може да доведе до роговичен оток. Персистиращият тежък роговичен оток може да прогресира до необходимост от роговична трансплантация. Освен пациентите с противопоказания (вж. точка 4.3), при които OZURDEX не трябва да се използва, OZURDEX трябва да се използва с повишено внимание и само след внимателна оценка на риска и ползата. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани, за да може рано да се диагностицира и третира миграция на изделиято.

Използването на кортикостероиди, включително OZURDEX, може да предизвика катаракти (включително задна субкапсуларна катаракта), повишено ВОН, глаукома, предизвикана от стероиди, и да доведе до вторични очни инфекции.

В 3-годишните клинични проучвания при DME 59% от пациентите с факично изпитвано око, лекувано с OZURDEX, са били оперирани за катаракта в изпитваното око (вж. точка 4.8).

След първото инжектиране, честотата на катаракта изглежда по-висока при пациентите с неинфекциозен увеит на задния очен сегмент спрямо пациентите с BRVO/CRVO. При клинични проучвания при BRVO/CRVO катаракта се съобщава по-често при пациентите с факична леща, на които е била поставена втора инжекция (вж. точка 4.8). Само при 1 от 368 пациенти се е наложила операция на катаракта по време на първото лечение и при 3 от 302 пациенти – по време на второто. При изпитване на неинфекциозен увеит при 1 от 62-мата факични пациенти е направена операция на катаракта след еднократно инжектиране.

Честотата на хеморагия в конюнктивата при пациенти с неинфекциозен увеит на задния очен сегмент изглежда по-висока спрямо BRVO/CRVO и DME. Това може да се дължи на процедурата на интравитреално инжектиране или на едновременното приложение на локални и/или системни кортикостероидни или нестероидни противовъзпалителни лекарства. Не се налага лечение, тъй като настъпва спонтанно обратно развитие.

Както се очаква при лечение на очите със стероиди и интравитреални инжекции, може да се наблюдава повишаване на вътреочното налягане (ВОН). Повишеното ВОН обикновено се лекува с лекарства за понижаване на ВОН (вж. точка 4.8). От пациентите, които са имали повишаване на ВОН от ≥ 10 mmHg спрямо изходното, най-голям процент повишено ВОН е демонстриран между 45 и 60 дни след инжектирането. Ето защо се налага редовно наблюдение на ВОН, независимо от изходната му стойност, и всяко повишение трябва да се лекува по подходящ начин след инжектирането, ако е необходимо. Пациентите на възраст по-малко от 45 години с макуларен едем след оклузия на ретиналната вена или възпаление на задния очен сегмент, проявяващо се като неинфекциозен увеит, е по-вероятно да имат повишаване на ВОН.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за *очна вирусна (напр. херпес симплекс) инфекция* и не трябва да се използват при активен очен херпес симплекс.

Безопасността и ефикасността на OZURDEX, приложен в двете очи, засега не са проучени. Затова понастоящем не се препоръчва едновременно прилагане в двете очи.

OZURDEX не е проучен при пациенти с макуларен едем вследствие на оклузия на ретиналната вена (RVO) със значителна ретинална исхемия. Ето защо OZURDEX не се препоръчва.

Ограничен брой участници с диабет тип 1 са проучени в проучванията фаза 3, като отговорът към лечението с OZURDEX при тези участници не се е различавал съществено от този при участници с диабет тип 2.

Антикоагулантно лечение при RVO е използвано при 2% от пациентите, приемали OZURDEX. Няма съобщения за хеморагични нежелани реакции при тях. При DME антикоагулантно лечение е използвано при 8% от пациентите. Сред пациентите, използвали антикоагулантно лечение, честотата на хеморагични нежелани събития в групата на OZURDEX е сходна при сравнение с групата на плацебо (29% с/у 32%). Сред пациентите, които не са използвали антикоагулантно лечение, 27% от лекуваните с OZURDEX пациенти съобщават за хеморагични нежелани събития в сравнение с 20% при третираните с плацебо. За кръвоизлив в стъкловидното тяло се съобщава при по-голяма част от пациентите, лекувани с OZURDEX, които са получили антикоагулантно лечение (11%), в сравнение с тези, които не са получавали антикоагулантно лечение (6%).

По време на клиничните изпитвания при до 56% от пациентите в определен момент са използвани антитромботични лекарствени продукти, като например клопидогрел. При пациентите, прилагащи съпътстващо антитромботично лечение, хеморагични нежелани събития се съобщават при малко по-голям процент от пациентите, инжектирани с OZURDEX (до 29%) в сравнение с групата на плацебо (до 23%), независимо от показанията или броя на лечението. Най-често съобщаваното хеморагично нежелано събитие е кръвоизлив в конюнктивата (до 24%).

OZURDEX трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи антикоагулантни или антитромботични лекарствени продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Системната резорбция е минимална и взаимодействия не се очакват.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни показват тератогенен ефект след локално очно приложение (вж. точка 5.3). Няма достатъчно данни от употребата на интравитреално приложен дексаметазон при бременни жени. Продължителното системно лечение с глюкокортикоиди по време на бременност увеличава риска от забавяне на вътрематочния растеж и надбъбречна недостатъчност у новороденото. Затова, въпреки че се очаква системната експозиция на дексаметазон след локално, вътреочно лечение да бъде много ниска, OZURDEX не се препоръчва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Дексаметазон се екскретира в кърмата. Поради пътя на въвеждане и произтичащите системни нива не се очакват ефекти върху детето. Все пак не се препоръчва OZURDEX да бъде използван по време на кърмене, освен в случай на категорична необходимост.

Фертилитет

Няма налични данни за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

След приложение на OZURDEX посредством интравитреална инжекция, пациентите може да изпитат временно отслабено зрение (вж. точка 4.8). Те не трябва да шофират и да работят с машини, докато това не отзвучи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които се считат за свързани с лечението с OZURDEX, от клинични проучвания фаза III (DME, BRVO/CRVO и увеит) и спонтанни съобщения, са представени по системно-органични класове съгласно MedDRA в таблицата по-долу, като е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
	Нечести	Мигрена
<i>Нарушения на очите</i>	Много чести	Повишено вътреочно налягане, катаракта, хеморагия в конюнктивата*
	Чести	Очна хипертония, субкапсуларна катаракта, хеморагия в стъкловидното тяло*, намалена зрителна острота*, увреждане/нарушение на зрението, отлепване на стъкловидното тяло*, плаващи частици в стъкловидното тяло*, помътняване на стъкловидното тяло*, блефарит, болка в окото*, фотопсия*, оток на конюнктивата* хиперемия на конюнктивата*
	Нечести	Некротизиращ ретинит, ендокталмит*, глаукома, отлепване на ретината*, разкъсване на ретината*, очна хипотония*, възпаление на предната камера*, клетки/проблясъци в предната камера*, необичайно усещане в окото*, пруритус на клепача, хиперемия на склерата*
<i>Общи нарушения и реакции на мястото на приложение</i>	Нечести	Разместване на изделието* (изместване на имплантата) със или без оток на роговицата (вж. също точка 4.4), усложнение от поставянето на изделието* (неправилно поставяне на имплантата)

* нежелани лекарствени реакции, които се считат за свързани с процедурата на интравитреално инжектиране (честотата на тези нежелани реакции е пропорционална на броя на приложените лечения)

Диабетен оток на макулата

Клиничната безопасност на OZURDEX при пациенти с диабетен оток на макулата е оценявана в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3. В двете проучвания общо 347 пациенти са рандомизирани да получават OZURDEX, а 350 пациенти получават плацебо.

За целия период на проучването най-често съобщаваните нежелани реакции в изпитваното око на пациентите, получавали OZURDEX, са катаракта и повишено ВОН (вж. по-долу).

В 3-годишните клинични проучвания при DME, на изходно ниво, 87% от пациентите с факично изпитвано око, лекувано с OZURDEX, са имали помътняване на лещата/ранна катаракта в някаква степен. Честотата на всички наблюдавани видове катаракта (т.е. кортикална катаракта, диабетна катаракта, нуклеарна катаракта, субкапсуларна катаракта, лентикуларна катаракта, катаракта) е била 68% при пациентите, лекувани с OZURDEX, с факично изпитвано око за 3-годишния период на проучванията. При 59% от пациентите с факично изпитвано око се е наложила операция за катаракта към момента на последното посещение в края на 3-та година, като повечето от операциите са направени през 2-та и 3-та година.

Средното ВОН в изпитваното око на изходното ниво е било еднакво и при двете лекувани групи (15,3 mm Hg). Средното повишение спрямо изходната стойност на ВОН не е надвишавало 3,2 mm Hg при всички посещения в групата на OZURDEX, като средната стойност на ВОН е достигнала максимални нива при посещението на месец 1,5 след

инжектирането и се е върнала приблизително до изходните нива до месец 6 след всяко инжектиране. Честотата и величината на повишението на ВОН след лечение с OZURDEX не нарастват при повторно инжектиране на OZURDEX.

28% от пациентите, лекувани с OZURDEX, са имали повишение с ≥ 10 mm Hg на ВОН спрямо изходната стойност при едно или повече посещения по време на проучването. На изходното ниво 3% от пациентите са се нуждаели от лекарство(а) за понижаване на ВОН. Като цяло, 42% от пациентите са имали нужда от лекарства за понижаване на ВОН в изпитваното око в някой момент от 3-годишните проучвания. Пиково използване (33%) е наблюдавано през първите 12 месеца и е останало подобно през годините.

Общо 4 пациенти (1%), лекувани с OZURDEX, са имали процедури в изпитваното око за лечение на повишено ВОН. При един пациент, лекуван с OZURDEX, се е наложила хирургична инцизия (трабекулоектомия) за овладяване на индуцирано от стероиди повишаване на ВОН, 1 пациент е имал трабекулоектомия поради блокиране с фибрин на оттичането на течност от предната камера, което е довело до повишаване на ВОН, 1 пациент е имал иридотомия за тесногълна глаукома и 1 пациент е имал иридектомия поради операция за катаракта. При нито един пациент не се е наложило отстраняване на имплантата чрез витректomia за контрол на ВОН.

BRVO/CRVO

Клиничната безопасност на OZURDEX при пациенти с макуларен едем след оклузия на централната ретинална вена или нейно разклонение е оценена при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III. Общо 427 пациенти са рандомизирани да приемат OZURDEX и 426 – плацебо в двете проучвания фаза III. Общо 401 пациенти (94%), рандомизирани и лекувани с OZURDEX, са завършили началния период на лечение (до ден 180).

Общо 47,3% от пациентите са изпитали най-малко една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, приемали OZURDEX, са повишено вътреочно налягане (24,0%) и хеморагия в конюнктивата (14,7%).

Профилът на нежеланите реакции за пациентите с BRVO е сходен с този, наблюдаван при пациенти с CRVO, въпреки че общата честота на нежеланите реакции е по-висока при подгрупата пациенти с CRVO.

Повишеното вътреочно налягане (ВОН) при лечението с OZURDEX е най-високо на ден 60 и се връща до изходните нива към ден 180. Повишенията на ВОН не налагат лечение или се лекуват с временно използване на понижаващи ВОН лекарствени продукти за локално приложение. По време на началния период на лечение при 0,7% (3/421) от пациентите, приемали OZURDEX, се налагат лазерни или хирургични процедури за лечение на повишено ВОН в изпитваното око спрямо 0,2% (1/423) от приемалите плацебо.

Профилът на нежеланите реакции при 341 пациенти, анализиран след втора инжекция на OZURDEX, е сходен с този след първата инжекция. Общо 54% от пациентите са изпитали най-малко една нежелана реакция. Честотата на повишено ВОН (24,9%) е сходна с тази, наблюдавана след първата инжекция и също така се връща към изходните стойности към ден 180 на откритата фаза. Общата заболяемост от катаракта е по-висока след 1 година спрямо началните 6 месеца.

Увеит

Клиничната безопасност на OZURDEX при пациенти с възпаление на задния очен сегмент, проявяващо се като неинфекциозен увеит, е оценена при едно многоцентрово, слепо, рандомизирано проучване.

Общо 77 пациенти са рандомизирани да получат OZURDEX, а 76 – плацебо. Общо 73 (95%) от пациентите, рандомизирани и лекувани с OZURDEX, са завършили 26-седмичното проучване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в изпитваното око на пациентите, получили OZURDEX, са хеморагия в конюнктивата (30,3%), повишено вътреочно налягане (25,0%) и катаракта (11,8%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ако настъпи предозиране, трябва да се наблюдава вътреочното налягане и да се проведе лечение, ако лекуващият лекар счете за необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични, противовъзпалителни средства. АТС код: S01BA01

Установено е, че дексаметазон, мощен кортикостероид, потиска възпалението чрез инхибиране на едема, отлагането на фибрин, ексудацията от капилярите и миграцията на фагоцити при възпалителния отговор. Съдовоендотелният растежен фактор (VEGF) е цитокин, който се експресира в повишени концентрации в условията на макуларен едем. Той е мощен промотор на съдовата пропускливост. Установено е, че кортикостероидите инхибират експресията на VEGF. Освен това, те предотвратяват освобождаването на простагландини, за някои от които е установено, че са медиатори на цистойдният макуларен едем.

Диабетен оток на макулата

Ефикасността на OZURDEX е оценена при две 3-годишни, многоцентрови, двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани паралелни проучвания с еднакъв дизайн, които заедно обхващат 1 048 пациенти (проучвания 206207-010 и 206207-011). Общо 351 пациенти са рандомизирани на OZURDEX, 347 на дексаметазон с доза 350 µg и 350 пациенти на плацебо.

Пациентите са отговаряли на критериите за повторно лечение при дебелина на ретината >175 микрона в централно подполе, измерена с оптична кохерентна томография (ОСТ), или при интерпретация на ОСТ от изследователя, свързана с данни за остатъчен оток на ретината, състоящ се от интравитреални кисти, или някакви участъци с увеличена дебелина на ретината във или извън централното подполе. Пациентите са получили до 7 лечения през интервали, не по-малки от приблизително 6 месеца.

Избягване на терапията по решение на изследователя е било разрешено във всеки етап, но е водело до последващо оттегляне от проучването.

Общо 36% от лекуваните с OZURDEX пациенти са преустановили участието си в проучването поради някаква причина, в сравнение с 57% от пациентите на плацебо.

Честотата на преустановяване на участието поради нежелана реакция е сходна при лекуваните групи и тези на плацебо (13% с/у 11%). Преустановяването на участие поради липса на ефикасност е по-рядко в групата на OZURDEX в сравнение с тази на плацебо (7% с/у 24%).

Първичната и основните вторични крайни точки за проучвания 206207-010 и 011 са представени на Таблица 2. Подобрието на зрението в групата на DEX700 е смутено от образуването на катаракта. Подобрието на зрението е възстановено след отстраняването на катарактата.

Таблица 2. Ефикасност в проучванията 206207-010 и 206207-011 (ITT популация)

Крайна точка	Проучване 206207-010		Проучване 206207-011		Сборни проучвания 206207-010 и 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Плацебо N = 165	DEX 700 N = 188	Плацебо N = 185	DEX 700 N = 351	Плацебо N = 350
Средна промяна на средната стойност на BCVA за период от 3 години, AUC подход (букви)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P-стойност	0,016		0,366		0,023	
BCVA $\geq$ 15-буквено подобрене спрямо изходната стойност в година 3/последно посещение (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P-стойност	0,038		0,003		< 0,001	
Промяна на средната стойност на BCVA спрямо изходната стойност в година 3/последно посещение (букви)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P-стойност	0,020		0,505		0,054	
ОСТ дебелина на ретината при средна промяна на средната стойност на централното подполе за период от 3 години, AUC подход (μm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P-стойност	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Първичната и основните вторични крайни точки за сборния анализ за пациенти с псевдофакия са представени на Таблица 3.

Таблица 3. Ефикасност при пациенти с псевдофакия (сборни проучвания 206207-010 и 206207-011)

Крайна точка	DEX 700 N = 86	Плацебо N = 101	Р-стойност
Средна промяна на средната стойност на BCVA за период от 3 години, AUC подход (букви)	6,5	1,7	< 0,001
BCVA $\geq$ 15-буквено подобрение спрямо изходната стойност в година 3/последно посещение (%)	23,3	10,9	0,024
Промяна на средната стойност на BCVA спрямо изходната стойност в година 3/последно посещение	6,1	1,1	0,004
ОСТ дебелина на ретината при средна промяна на средната стойност на централното подполе за период от 3 години, AUC подход (μm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Първичната и основните вторични крайни точки за сборния анализ за пациенти с всякакво предходно лечение са представени на Таблица 4 .

Таблица 4. Ефикасност при пациенти с всякакво предходно лечение (сборни проучвания 206207-010 и 206207-011)

Крайна точка	DEX 700 N = 247	Плацебо N = 261	Р-стойност
Средна промяна на средната стойност на BCVA за период от 3 години, AUC подход (букви)	3,2	1,5	0,024
BCVA $\geq$ 15-буквено подобрение спрямо изходната стойност в година 3/последно посещение (%)	21,5	11,1	0,002
Промяна на средната стойност на BCVA спрямо изходната стойност в година 3/последно посещение	2,7	0,1	0,055
ОСТ дебелина на ретината при средна промяна на средната стойност на централното подполе за период от 3 години, AUC подход (μm)	-126,1	-39,0	< 0,001

BRVO/CRVO

Ефикасността на OZURDEX е оценена при две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани паралелни проучвания с еднакъв модел, които заедно обхващат 1 267 пациенти, рандомизирани да получат лечение с имплантати с дексаметазон в доза 350 μg или 700 μg или плацебо (проучвания 206207-008 и 206207-009). Общо 427 пациенти са рандомизирани към OZURDEX, 414 – към дексаметазон в доза 350 μg и 426 – към плацебо.

Въз основа на резултатите от сборния анализ, лечението с имплантатите OZURDEX показва статистически значима по-голяма честота на повлияване, определена като пациенти, постигнали подобрение от ≥ 15 букви, спрямо изходната най-добре коригирана зрителна острота (BCVA), 90 дни след инжектирането на единичен имплантат, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Процентът пациенти, достигнали първичната мярка за ефикасност подобрение ≥ 15 букви спрямо изходната BCVA след инжектирането на единичен имплантат, е показан в таблица 5. Ефект от лечението е отчетен при първото планирано наблюдение, на ден 30. Максималният ефект от лечението е наблюдаван на ден 60 и разликата в честотата на повлияните се е

статистически значима в полза на OZURDEX, в сравнение с плацебо във всички времеви точки до ден 90 след инжектирането. На ден 180 продължава да има числено по-голям процент повлияли се с подобрение ≥ 15 букви, спрямо изходната BCVA, при лекуваните с OZURDEX пациенти спрямо плацебо.

Таблица 5. Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви спрямо изходната най-добре коригирана зрителна острота на изпитваното око (сборно, ITT популация)

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

^a Процент, значимо по-голям при лечението с OZURDEX спрямо плацебо ($p < 0,001$).

Средната промяна спрямо изходната BCVA е значимо по-висока при лечението с OZURDEX спрямо плацебо във всички времеви точки.

При всяко проучване фаза III и при сборния анализ кривите на кумулативния клиничен отговор по отношение на времето до постигане на подобрение ≥ 15 букви (3 реда) на BCVA са значимо различни за OZURDEX спрямо плацебо ($p < 0,001$), като лекуваните с OZURDEX пациенти постигат подобрение 3 реда на BCVA по-рано от лекуваните с плацебо.

OZURDEX има числено по-голяма ефикасност спрямо плацебо при предотвратяване на загубата на зрение, както показва по-малкият дял пациенти, изпитали влошаване на зрението ≥ 15 букви, в групата на OZURDEX през 6-месечния период на оценка.

При всяко от проучванията фаза III и при сборния анализ, средната дебелина на ретината е значимо по-малка и средното намаление спрямо началото е значимо по-голямо, при лечението с OZURDEX (-207,9 микрона) спрямо плацебо (-95,0 микрона) на ден 90 ($p < 0,001$, сборни данни). Следователно, ефектът от лечението, оценен посредством BCVA на ден 90, е подкрепен и от тази анатомична находка. Към ден 180 средното намаление на дебелината на ретината (-119,3 микрона) спрямо плацебо не е значимо.

Пациентите с оценка на BCVA < 84 ИЛИ дебелина на ретината > 250 микрона, измерена чрез оптична кохерентна томография (ОСТ) и при които по мнение на изследователя лечението не би довело до риск, са определени да получат лечение с OZURDEX в отворената фаза. От лекуваните при отворената фаза пациенти 98% са получили инжекция OZURDEX между 5 и 7 месеца след началното лечение.

Що се отнася до началното лечение, при отворената фаза пиковият клиничен отговор се наблюдава на ден 60. Кумулативните честоти на клиничен отговор са по-високи през отворената фаза при пациентите, получили две последователни инжекции OZURDEX, спрямо онези, които не са получили инжекция OZURDEX през началната фаза.

Процентът на повлияните се във всяка точка е винаги по-голям след второто лечение спрямо първото. От друга страна, забавянето на лечението с 6 месеца води до по-нисък процент повлияли се във всяка точка от отворената фаза, в сравнение с получилите втора инжекция OZURDEX.

Увеит

Клиничната ефикасност на OZURDEX е оценена при едно многоцентрово, сляпо, рандомизирано проучване за лечение на неинфекциозно възпаление на задния очен сегмент при пациенти с увеит.

Общо 229 пациенти са рандомизирани да получат имплантати с дексаметазон 350 µg или 700 µg или плацебо. От тях общо 77 са рандомизирани да получат OZURDEX, 76 – дексаметазон 350 µg и 76 – плацебо. Общо 95% от пациентите са завършили 26-седмичното проучване.

Процентът пациенти с оценка за помътняването на стъкловидното тяло 0 в изпитваното око на седмица 8 (първична крайна точка) е 4-пъти по-висок при лечението с OZURDEX (46,8%) спрямо плацебо (11,8%), $p < 0,001$. Статистически по-високата ефикасност се запазва до седмица 26 включително ($p \leq 0,014$), както е показано в таблица 6.

Кривите за кумулативните честоти на клиничен отговор (време до оценка за помътняването на стъкловидното тяло 0) са значимо различни за групата на OZURDEX спрямо тази на плацебо ($p < 0,001$), като пациентите, получаващи дексаметазон, са показали ранно започващ и по-изразен клиничен отговор.

Намаляването на помътняването на стъкловидното тяло е придружено от подобряване на зрителната острота. Процентът пациенти с подобрение от най-малко 15 букви спрямо изходната BCVA в изпитваното око на седмица 8 е повече от 6-пъти по-висок при лечението с OZURDEX (42,9%) спрямо плацебо (6,6%), $p < 0,001$. Статистическо превъзходство се постига на седмица 3 и се запазва до седмица 26 включително ($p \leq 0,001$), както е показано в таблица 6.

Процентът пациенти, при които се налага избягване на лечение от изходния момент до седмица 8, е почти 3-пъти по-малък при лечението с OZURDEX (7,8%) спрямо плацебо (22,4%), $p = 0,012$.

Таблица 6. Процент пациенти с оценка за помътняването на стъкловидното тяло 0 и подобрение ≥ 15 букви спрямо изходната най-добре коригираната зрителна острота в изпитваното око (ITT популация)

Посещение	Оценка за помътняването на стъкловидното тяло 0		Подобрение от ≥ 15 букви спрямо изходния момент в BCVA	
	Декс. 700 N = 77	Плацебо N = 76	Декс. 700 N = 77	Плацебо N = 76
Седмица 3	23,4%	11,8%	32,5% ^a	3,9%
Седмица 6	42,9% ^a	9,2%	41,6% ^a	7,9%
Седмица 8	46,8% ^a	11,8%	42,9% ^a	6,6%
Седмица 12	45,5% ^a	13,2%	41,6% ^a	13,2%
Седмица 16	40,3% ^b	21,1%	39,0% ^a	13,2%
Седмица 20	39,0% ^b	19,7%	40,3% ^a	13,2%
Седмица 26	31,2% ^c	14,5%	37,7% ^a	13,2%

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с OZURDEX във всички подгрупи на педиатричната популация за оклузия на ретиналните съдове, както и за диабетен оток на макулата. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмени концентрации са получени от подгрупа от 21 пациенти при двете 6-месечни проучвания на RVO за ефикасност преди прилагане и в ден 7, 30, 60 и 90 след интравитреално инжектиране на един интравитреален имплантат, съдържащ 350 µg или 700 µg дексаметазон. Деветдесет и пет процента от стойностите на плазмената концентрация на дексаметазон за групата на дозата от 350 µg и 86% за групата на дозата от 700 µg са под долната граница на количествено определяне (0,05 ng/ml). Най-високата плазмена концентрация от 0,094 ng/ml е наблюдавана при един пациент от групата на 700 µg. Плазмената концентрация на дексаметазон изглежда не е свързана с възрастта, телесното тегло или пола на пациентите.

Плазмени концентрации са получени от подгрупа от пациенти в двете основни проучвания на DME преди прилагане и в ден 1, 7 и 21 и месеци 1,5 и 3 след интравитреално инжектиране на един интравитреален имплантат, съдържащ 350 µg или 700 µg дексаметазон. Сто процента от стойностите на плазмената концентрация на дексаметазон за групата на дозата от 350 µg и 90% за групата на дозата от 700 µg са под долната граница на количествено определяне (0,05 ng/ml). Най-високата плазмена концентрация 0,102 ng/ml е наблюдавана при 1 пациент от групата на 700 µg. Плазмената концентрация на дексаметазон изглежда не е свързана с възрастта, телесното тегло или пола на пациентите.

В 6-месечно проучване при маймуни, след едно интравитреално инжектиране на OZURDEX, C_{max} на дексаметазон в стъкловидното тяло е 100 ng/ml на ден 42 и 5,57 ng/ml на ден 91 след инжектирането. Дексаметазон продължава да се открива в стъкловидното тяло на 6-ия месец след инжектирането. Степента на концентрация на дексаметазон е: ретина > ирис > цилиарно тяло > стъкловидно тяло > преднокамерна течност > плазма.

При *in vitro* проучване на метаболизма, след инкубация на [14C]-дексаметазон с човешка роговица, ирис-цилиарно тяло, хориоидея, ретина, стъкловидно тяло и склера за 18 часа не се установяват метаболити. Това съответства на резултатите от проучванията на очния метаболизъм при зайци и маймуни.

Дексаметазон се метаболизира основно до мастно- и водоразтворими метаболити, които могат да се екскретират в жлъчката и урината.

Матриксът на OZURDEX бавно се разгражда до млечна и гликолова киселина чрез проста хидролиза, след което се доразгражда до въглероден диоксид и вода.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания са наблюдавани ефекти само при дози, които се определят като много по-високи от максималната доза за хора, с несъществено значение за клиничната употреба.

За OZURDEX няма данни за мутагенност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност или токсичност за развитието. Установено е, че дексаметазон е тератогенен при мишки и зайци след локално очно приложение.

При зайци след поставяне на имплантата в задния очен сегмент се наблюдава експозиция на дексаметазон на здравето/нелекуваното око чрез контралатерална дифузия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- 50:50 поли-D,L-лактид-ко-гликолид с естерна крайна група

- 50:50 поли-D,L-лактид-ко-гликолид с карбоксилна крайна група

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 опаковка съдържа:

1 стерилен имплантируем пръчковиден имплантат с продължително освобождаване, съдържащ 700 микрограма дексаметазон, разположен в иглата (неръждаема стомана) на апликатор за еднократна употреба.

Апликаторът се състои от бутало (неръждаема стомана) в игла, където имплантатът се задържа на място от обвивка (силикон). Буталото се контролира от лост от страни на корпуса на апликатора. Иглата е защитена от капачка, а лостът – от предпазител.

Апликаторът, съдържащ имплантата, е опакован в запечатан плик от фолио, в който има сушител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

OZURDEX е само за еднократна употреба.

Всеки апликатор може да бъде използван за лечението само на едно око.

Да не се използва, ако запечатването на плика от фолио, в който се намира апликаторът, е повредено. След отваряне на плика от фолио апликаторът трябва да бъде използван незабавно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road,
Co. Mayo
Westport
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/638/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27/07/2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co. Mayo
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди продуктът да бъде пуснат на пазара във всяка от държавите членки, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува окончателния вариант на обучителните материали с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и постигане на съгласие с националните компетентни органи във всяка държава членка, където се продава OZURDEX, преди пускане на

пазара и след това ще осигури на всички офталмологични клиники актуализиран пакет с информация за лекаря, където се очаква да се използва OZURDEX, съдържащ следните елементи:

- информация за лекаря;
- пиктограма с процедурата по интравитреално инжектиране;
- информационни пакети за пациента.

Информацията за лекаря трябва да съдържа следните основни елементи:

- кратката характеристика на продукта;
- асептични техники за минимизиране на риска от инфекции;
- употреба на антибиотици;
- техники за интравитреално инжектиране;
- наблюдение на пациента след интравитреално инжектиране;
- основни признаци и симптоми на свързани с интравитреалното инжектиране нежелани събития, включително повишено вътреочно налягане, глаукома, очна хипертония, катаракта, травматична катаракта, свързана с инжекционната техника, отлепване на стъкловидното тяло, кръвоизлив в стъкловидното тяло, ендофталмит, отлепване на ретината, разкъсване на ретината, механична неизправност на изделието, изместване на изделието и неправилно поставяне на имплантата;
- овладяване на свързаните с интравитреалното инжектиране нежелани събития.

Информационният пакет за пациента трябва да бъде предоставен както под формата на информационна брошура за пациента, така и като аудио компактдиск, които да съдържат следните основни елементи:

- листовка с информация за пациента;
- подготовка за лечението с OZURDEX;
- какво следва след лечението с OZURDEX;
- основни признаци и симптоми на сериозни нежелани събития, включително повишено вътреочно налягане и очна хипертония;
- кога да се потърси спешна медицинска помощ.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ПЛИК, РАЗШИРЕН ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OZURDEX 700 микрограма интравитреален имплантат в апликатор
Дексаметазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един имплантат съдържа 700 микрограма дексаметазон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа:

- 50:50 поли-D,L-лактид-ко-гликолид с естерна крайна група;
- 50:50 поли-D,L-лактид-ко-гликолид с карбоксилна крайна група.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Един интравитреален имплантат в апликатор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интравитреално приложение

Да не се използва, ако запечатването на плика от фолио е повредено.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След отваряне на плика апликаторът да бъде използван незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/638/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА АПЛИКАТОРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

OZURDEX 700 микрограма интравитреален имплантат в апликатор
Дексаметазон
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 имплантат

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

OZURDEX 700 микрограма интравитреален имплантат в апликатор Дексаметазон (Dexamethasone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява OZURDEX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен OZURDEX
3. Как да използвате OZURDEX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате OZURDEX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява OZURDEX и за какво се използва

Активното вещество в OZURDEX е дексаметазон. Дексаметазон принадлежи към група лекарства, наречени кортикостероиди.

OZURDEX се използва за лечение на възрастни пациенти с:

- Загуба на зрение поради диабетен оток на макулата (ДОМ) – ако вече сте оперирани за перде или не сте се повлияли, или не сте подходящи за други видове лечение.
Диабетният оток на макулата представлява оток на светлочувствителния слой в задната част на окото, наречен макула. ДОМ е състояние, което засяга някои хора с диабет.
- Загуба на зрение при възрастни, причинена от запушване на вени в окото. Това запушване води до натрупване на течност, което причинява подуване в област на ретината (светлочувствителния слой в задната част на окото), наречена макула.

Подуването на макулата може да доведе до увреждане, засягащо централното зрение, което се използва за задачи като четенето. OZURDEX действа чрез намаляване на отока на макулата, което спомага за намаляване или предотвратяване на увреждането ѝ.
- Възпаление на задната част на окото. Това възпаление води до отслабване на зрението и/или наличие на плаващи мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат през зрителното поле). OZURDEX действа чрез намаляване на това възпаление.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен OZURDEX

Не трябва да Ви бъде прилаган OZURDEX

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към дексаметазон или към някоя от останалите съставки на OZURDEX (за пълния списък на помощните вещества вижте точка 6 „ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ“)
- ако имате някаква инфекция във или около окото (бактериална, вирусна или гъбична)
- ако имате глаукома или повишено налягане във вътрешността на окото, които не са овладени в достатъчна степен с лекарствата, които може би използвате

- ако окото, което ще бъде лекувано, няма леща и задната част на капсулата („сак“) на лещата е разкъсана
- ако окото, което ще бъде лекувано, е оперирано за перде и има изкуствена леща, която е имплантирана в предния сегмент на окото (вътреочна леща в предната камера) или е фиксирана към бялата част на окото (склера) или към оцветената част на окото (ирис) и гърбът на капсулата на лещата („сакът“) е разкъсан

Предупреждения и предпазни мерки

Преди инжектирането на OZURDEX съобщете на Вашия лекар, ако:

- Ви е правена операция на перде, операция на ириса (оцветената част на окото, контролираща количеството светлина, която влиза в окото) или операция за премахване на гела (наричан стъкловидно тяло) от вътрешността на окото
- приемате някакви лекарства, разреждащи кръвта
- приемате някакви стероидни или нестероидни противовъзпалителни лекарства през устата или които се прилагат в окото
- сте имали херпес симплекс инфекция в окото (язва на окото, която се е задържала дълго време, или разранявания в окото)

Понякога инжектирането на OZURDEX може да причини инфекция в окото, болка или зачервяване на окото, или отлепване или разкъсване на ретината. Важно е те да бъдат идентифицирани и лекувани колкото е възможно по-рано. Моля, уведомете незабавно Вашия лекар, ако развиете усилена болка в окото или усилено неприятно усещане, влошаващо се зачервяване на окото, виждане на искри и внезапно увеличаване на плаващите мътнини, частично блокирано зрение, намалено зрение или повишена чувствителност към светлина след инжектирането.

При някои пациенти очното налягане може да се повиши с възможно развитие на глаукома. Това е нещо, което можете да не забележите, поради което Вашият лекар ще Ви наблюдава редовно и ако е необходимо, ще приложи лечение за намаляване на очното налягане.

При повечето пациенти, които още не са оперирани за перде, след многократно лечение с OZURDEX може да се развие помътняване на естествените лещи на очите (перде). Ако се случи това, Вашето зрение ще отслабне и най-вероятно ще се нуждаете от операция за премахване на пердето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите кога е най-подходящият момент за тази операция, но трябва да знаете, че докато бъдете готови за тази операция, зрението Ви може да бъде толкова лошо или дори по-лошо, отколкото е било преди да започнете да получавате инжекции с OZURDEX.

Имплантатът може да се измести от задната към предната част на окото при пациенти с разкъсване на задната част на капсулата на лещата и/или при тези, при които има отвор в ириса. Това може да доведе до оток на прозрачния слой в предната част на окото и да причини замъгляване на зрението. Ако това продължи дълго и се остави без лечение, може да се наложи тъканна трансплантация.

Инжектирането на OZURDEX в двете очи едновременно не е проучвано и не се препоръчва. Вашият лекар не трябва да инжектира OZURDEX в двете очи едновременно.

Деца и юноши (на възраст под 18 години)

Употребата на OZURDEX при деца и юноши не е проучена и затова не се препоръчва.

Други лекарства и OZURDEX

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпуснати без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Няма опит от употребата на OZURDEX при бременни жени или по време на кърмене. OZURDEX не трябва да се използва по време на бременност и кърмене, освен ако Вашият лекар не счита, че това е категорично необходимо. Ако сте бременна или планирате да забременеете или ако кърмите, моля, обсъдете това с Вашия лекар преди лечението с OZURDEX. Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

След лечението с OZURDEX може за кратко да почувствате известно намаление на зрението. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато зрението Ви не се подобри.

3. Как да използвате OZURDEX

Всички инжекции OZURDEX се поставят от лекар по очни болести с подходяща квалификация.

Обичайната доза е един имплантат, приложен чрез инжектиране в окото. Ако ефектът от тази инжекция отmine и Вашият лекар го препоръчва, тогава в окото може да бъде инжектиран друг имплантат.

Вашият лекар ще Ви помоли да използвате антибиотични капки за очи всеки ден в продължение на 3 дни, преди и след всяка инжекция, за да се предотврати очна инфекция. Моля, следвайте внимателно тези указания.

В деня на инжектирането Вашият лекар може да използва антибиотични капки за очи за предотвратяване на инфекция. Преди инжектирането, Вашият лекар ще почисти окото и клепача. Той ще приложи и местен анестетик, за да намали и предотврати болката, която може да изпитате от инжектирането. По време на инжектирането на OZURDEX може да чуете щракване. Това е нормално.

В картонената опаковка на продукта са предоставени подробни указания за Вашия лекар за това, как да постави инжекцията OZURDEX.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, OZURDEX може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, се определя съгласно следните условия:

Много чести	засягат повече от 1 на 10 потребители
Чести	засягат 1 до 10 на 100 потребители
Нечести	засягат 1 до 10 на 1 000 потребители
Редки	засягат 1 до 10 на 10 000 потребители
Много редки	засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители
С неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

Следните нежелани лекарствени реакции може да се наблюдават при OZURDEX:

Нежелани лекарствени реакции

Много чести	Повишено налягане в окото, помътняване на лещата (перде), кървене по повърхността на окото*
Чести:	Високо налягане в окото, замъгляване в задната част на лещата, кървене във вътрешността на окото*, влошаване на зрението, затруднено ясно виждане, отлепване на желеподобната структура в окото от светлочувствителния слой в задната част на окото (отлепване на стъкловидното тяло), усещане за петна в предната част на окото (включително „плаващи частици“)*, усещане като при гледане през пара или мъгла*, възпаление на клепача, болка в окото*, виждане на искри*, оток на слоя над бялата част на окото*, оток на повърхността на окото*, главоболие
Нечести:	Тежко възпаление в задната част на окото (обикновено поради вирусна инфекция), сериозна инфекция или възпаление във вътрешността на окото, глаукома (очно заболяване, при което повишеното налягане в окото се свързва с увреждане на зрителния нерв), отлепване на светлочувствителния слой от задната част на окото* (отлепване на ретината), разкъсване на светлочувствителния слой в задната част на окото (разкъсване на ретината)*, понижение на очното налягане, което се свързва с изтичане на желеподобната структура (стъкловидно тяло) от вътрешността на окото*, възпаление в предната част на окото, повишено количество белтък и клетки в предната част на окото поради възпаление*, необичайно усещане в окото*, сърбеж на клепача, зачервяване на бялата част на окото, мигриране (изместване) на имплантата OZURDEX от задната към предната част на окото, което причинява замъглено или намалено зрение и което би могло да причини или да не причини оток на прозрачната част на окото (роговица)*, случайно неправилно поставяне на имплантата OZURDEX*, мигрена

**Някои от тези нежелани реакции може да бъдат причинени от процедурата по инжектиране, а не от самия имплантат OZURDEX. Колкото повече инжекции Ви се поставят, толкова по-често могат да се появят тези реакции.*

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате OZURDEX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте OZURDEX след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и плика след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа OZURDEX

- Активното вещество е дексаметазон.
- Всеки имплантат съдържа 700 микрограма дексаметазон.
- Другите съставки са: 50:50 поли-D,L-лактид-ко-гликолид с естерна крайна група и 50:50 поли-D,L-лактид-ко-гликолид с карбоксилна крайна група.

Как изглежда OZURDEX и какво съдържа опаковката

OZURDEX представлява пръчковиден имплантат, който се намира в иглата на апликатор. Апликаторът и пакетче сушител са запечатани в плик от фолио, поставен в картонена опаковка. Една картонена опаковка съдържа един апликатор с един имплантат, който се използва еднократно и се изхвърля.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg/ Nederland
Allergan n.v
Tél/Tel: +32 (0)2 351 2424

Ireland/ Κύπρος/Malta/ United Kingdom
Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

България
Евофарма АГ
Тел.: +359 2 962 12 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Česká republika
NEOMED s.r.o.
Tel: +420 274 008 411

Italia
Allergan S.p.A
Tel: + 39 06 509 561

Danmark/ Norge/ Suomi/Finland/Sverige
Allergan Norden AB
Tlf: + 46 (0)8 594 100 00

Magyarország
EWOPHARMA AG Magyarországi Képviselete
Tel: +36 1 200 4650

Deutschland
Pharm-Allergan GmbH
Tel: +49 69 920381-0

Österreich
Pharm-Allergan GmbH
Betriebsstätte Wien
Tel: +43 1 99460 6355

Eesti/ Latvija/ Lietuva
Ewopharma AG
Tel: + 370 5 248 7350

Polska
Allergan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 256 37 00

Ελλάδα
Nexus Medicals S.A.
Τηλ: +30 210 74 73 300

Portugal
Profarin Lda.
Tel: + 351 21 425 3242

España

România

Allergan S.A.U
Tel: + 34 91 807 6130

Ewopharma AG România
Tel.: +40 21 260 13 44

France

Allergan France SAS
Tel : +33 (0)1 49 07 83 00

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 (0) 590 848 40

Hrvatska

Ewoharma d.o.o.
Tel : +385 1 6646 563

Slovenská republika

NEOMED,s.r.o., pobočka Bratislava
Tel: +421 2 434 150 12

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

[Предоставя се в картонената опаковка.]

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти, моля, вижте също и КХП.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИЯ СПЕЦИАЛИСТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OZURDEX 700 микрограма интравитреален имплантат в апликатор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

OZURDEX е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- нарушение на зрението поради диабетен оток на макулата (DME), които са с псевдофакия или се счита, че не се повлияват достатъчно или са неподходящи за некортикостероидна терапия
- оток на макулата след оклузия на разклонение на ретиналната вена (BRVO) или оклузия на централната ретинална вена (CRVO) (вж. КХП, точка 5.1)
- възпаление на задния очен сегмент, проявяващо се като неинфекциозен увеит

4.2 Дозировка и начин на приложение

OZURDEX трябва да се прилага от квалифициран офталмолог с опит в интравитреалните инжекции.

Дозировка

Препоръчителната доза е един имплантат OZURDEX, приложен интравитреално в засегнатото око. Не се препоръчва прилагане в двете очи едновременно (вж. КХП, точка 4.4).

След инжектирането пациентите трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури ранно лечение, в случай че настъпи инфекция или повишено вътреочно налягане (вж. КХП, точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата за пациенти в старческа възраст.

Начин на приложение

Интравитреалният имплантат в апликатор за еднократна употреба е предназначен само за интравитреално приложение.

Всеки апликатор може да бъде използван за лечението само на едно око.

Процедурата на интравитреално инжектиране трябва да се осъществява в контролирани асептични условия, които включват използването на стерилни ръкавици, стерилен хирургически чаршаф и стерилен клепачен спекулум (или еквивалентен инструмент).

Пациентът трябва да бъде инструктиран да си поставя сам широкоспектърни противомикробни капки всеки ден в продължение на 3 дни, преди и след всяка инжекция. Преди инжектирането трябва да бъдат дезинфекцирани кожата около клепачите, клепачите и очната повърхност (като се използват например капки повидон йод 5% разтвор върху конюнктивата, както е направено по време на клиничните проучвания за разрешаване на OZURDEX) и трябва да бъде приложена

адекватна локална анестезия. Извадете пликата от фолио от картонената опаковка и огледайте за повреди (вж. КХП, точка 6.6). След това го отворете в стерилно поле и внимателно поставете апликатора върху стерилен поднос. Внимателно отстранете капачката от апликатора. След отваряне на пликата от фолио апликаторът трябва да бъде използван незабавно.

Хванете апликатора с една ръка и издърпайте предпазителя от него. Не го извивайте или прегъвайте. Като държите иглата със скосената част нагоре, над склерата, вкарайте иглата на около 1 mm в склерата, след което я насочете към центъра на окото в кухината на стъкловидното тяло, докато силиконовата обвивка не достигне конюнктивата. Бавно натиснете задействащия бутон, докато не чуете щракване. Преди да извадите апликатора от окото, се уверете, че задействащият бутон е натиснат докрай и е застопорен наравно с повърхността на апликатора. Извадете иглата в същата посока, в която е вкарана в стъкловидното тяло.

Непосредствено след инжектирането на OZURDEX използвайте индиректна офталмоскопия в квадранта на инжектиране, за да потвърдите успешното имплантиране. В повечето случаи е възможна визуализация. В случаите, когато имплантатът не може да бъде визуализиран, вземете стерилен памучен тампон и внимателно натиснете над мястото на инжектиране, за да се види.

След интравитреалната инжекция пациентите трябва да продължат да се лекуват с широкоспектърно противомикробно средство.

4.3 Противопоказания

OZURDEX е противопоказан при

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в КХП, точка 6.1;
- активна очна или периокуларна инфекция или съмнение за такава, включително повечето вирусни заболявания на роговицата и конюнктивата, което включва активен кератит вследствие на епителен херпес симплекс (дендритен кератит), ваксиния, варицела, микобактериални инфекции и гъбични заболявания;
- напреднала глаукома, която не може да бъде овладяна в достатъчна степен само с лекарствени продукти;
- афакични очи с разкъсана задна капсула на лещата;
- очи с вътреочна леща в предната камера (ACIOL), фиксирани към ириса или през склерата вътреочни лещи и разкъсана задна капсула на лещата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интравитреалните инжекции, включително тези с OZURDEX, може да бъдат свързани с ендофталмит, вътреочно възпаление, повишено вътреочно налягане и отлепване на ретината. Винаги трябва да се използват подходящи асептични техники за инжектиране. Освен това пациентите трябва да бъдат наблюдавани след инжектирането, за да има възможност за ранно лечение, ако се прояви инфекция или повишено вътреочно налягане. Наблюдението може да се състои в проверка на перфузията на главата на зрителния нерв незабавно след инжектирането, тонометрия до 30 минути и биомикроскопия между два и седем дни след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават всякакви симптоми, които указват ендофталмит или което и да било от гореспоменатите събития, напр. болка в окото, замъглено зрение и др. (вж. КХП, точка 4.8).

Всички пациенти с разкъсване на задната капсула, като тези със задни лещи (напр. поради операция за катаракта) и/или такива с ирис, отварящ се към кухината на стъкловидното тяло (например вследствие на иридектомия) със или без анамнеза за витректомия, са изложени на

риск от миграция на имплантата в предната камера. Мигрирането на имплантата към предната камера може да доведе до роговичен оток. Персистиращият тежък роговичен оток може да прогресира до необходимост от роговична трансплантация. Освен пациентите с противопоказания (вж. КХП, точка 4.3), при които OZURDEX не трябва да се използва, OZURDEX трябва да се използва с повишено внимание и само след внимателна оценка на риска и ползата. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани, за да може рано да се диагностицира и третира миграция на изделието.

Използването на кортикостероиди, включително OZURDEX, може да предизвика катаракти (включително задна субкапсуларна катаракта), повишено ВОН, глаукома, предизвикана от стероиди, и да доведе до вторични очни инфекции.

В 3-годишните клинични проучвания при DME 59% от пациентите с факично изпитвано око, лекувано с OZURDEX, са били оперирани за катаракта в изпитваното око (вж. КХП, точка 4.8).

След първото инжектиране, честотата на катаракта изглежда по-висока при пациентите с неинфекциозен увеит на задния очен сегмент спрямо пациентите с BRVO/CRVO. При клинични проучвания при BRVO/CRVO катаракта се съобщава по-често при пациентите с факична леща, на които е била поставена втора инжекция (вж. точка 4.8). Само при 1 от 368 пациенти се е наложила операция на катаракта по време на първото лечение и при 3 от 302 пациенти – по време на второто. При изпитване на неинфекциозен увеит при 1 от 62-мата факични пациенти е направена операция на катаракта след еднократно инжектиране.

Честотата на хеморагия в конюнктивата при пациенти с неинфекциозен увеит на задния очен сегмент изглежда по-висока спрямо BRVO/CRVO и DME. Това може да се дължи на процедурата на интравитреално инжектиране или на едновременното приложение на локални и/или системни кортикостероидни или нестероидни противовъзпалителни лекарства. Не се налага лечение, тъй като настъпва спонтанно обратно развитие.

Както се очаква при лечение на очите със стероиди и интравитреални инжекции, може да се наблюдава повишаване на вътреочното налягане (ВОН). Повишеното ВОН обикновено се лекува с лекарства за понижаване на ВОН (вж. КХП, точка 4.8). От пациентите, които са имали повишаване на ВОН от ≥ 10 mmHg спрямо изходното, най-голям процент повишено ВОН е демонстриран между 45 и 60 дни след инжектирането. Ето защо се налага редовно наблюдение на ВОН, независимо от изходната му стойност, и всяко повишение трябва да се лекува по подходящ начин след инжектирането, ако е необходимо. Пациентите на възраст по-малко от 45 години с макуларен едем след оклузия на ретиналната вена или възпаление на задния очен сегмент, проявяващо се като неинфекциозен увеит, е по-вероятно да имат повишаване на ВОН.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за очен херпес симплекс и не трябва да се използват при активен очен херпес симплекс.

Безопасността и ефикасността на OZURDEX, приложен в двете очи, засега не са проучени. Затова понастоящем не се препоръчва едновременно прилагане в двете очи.

OZURDEX не е проучен при пациенти с макуларен едем вследствие на оклузия на ретиналната вена (RVO) със значителна ретинална исхемия. Ето защо OZURDEX не се препоръчва.

Ограничен брой участници с диабет тип 1 са проучени в проучванията фаза 3, като отговорът към лечението с OZURDEX при тези участници не се е различавал съществено от този при участници с диабет тип 2.

Антикоагулантно лечение при RVO е използвано при 2% от пациентите, приемали OZURDEX. Няма съобщения за хеморагични нежелани реакции при тях. При DME антикоагулантно лечение е използвано при 8% от пациентите. Сред пациентите, използвали антикоагулантно лечение, честотата на хеморагични нежелани събития в групата на OZURDEX е сходна при

сравнение с групата на плацебо (29% с/у 32%). Сред пациентите, които не са използвали антикоагулантно лечение, 27% от лекуваните с OZURDEX пациенти съобщават за хеморагични нежелани събития в сравнение с 20% при третираните с плацебо. За кръвоизлив в стъкловидното тяло се съобщава при по-голяма част от пациентите, лекувани с OZURDEX, които са получили антикоагулантно лечение (11%), в сравнение с тези, които не са получавали антикоагулантно лечение (6%).

По време на клиничните изпитвания при до 56% от пациентите в определен момент са използвани антитромботични лекарствени продукти, като например клопидогрел. При пациенти, прилагащи съпътстващо антитромботично лечение, хеморагични нежелани събития се съобщават при малко по-голям процент от пациентите, инжектирани с OZURDEX (до 29%) в сравнение с групата на плацебо (до 23%), независимо от показанията или броя на леченията. Най-често съобщаваното хеморагично нежелано събитие е кръвоизлив в конюнктивата (до 24%).

OZURDEX трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи антикоагулантни или антитромботични лекарствени продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Системната резорбция е минимална и взаимодействия не се очакват.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни показват тератогенен ефект след локално очно приложение (вж. КХП, точка 5.3). Няма достатъчно данни от употребата на интравитреално приложен дексаметазон при бременни жени. Продължителното системно лечение с глюкокортикоиди по време на бременност увеличава риска от забавяне на вътрематочния растеж и надбъбречна недостатъчност у новороденото. Затова, въпреки че се очаква системната експозиция на дексаметазон след локално, вътреочно лечение да бъде много ниска, OZURDEX не се препоръчва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Дексаметазон се екскретира в кърмата. Поради пътя на въвеждане и произтичащите системни нива не се очакват ефекти върху детето. Все пак не се препоръчва OZURDEX да бъде използван по време на кърмене, освен в случай на категорична необходимост.

Фертилитет

Няма налични данни за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

След приложение на OZURDEX посредством интравитреална инжекция, пациентите може да изпитат временно отслабено зрение (вж. КХП, точка 4.8). Те не трябва да шофират и да работят с машини, докато това не отзвучи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които се считат за свързани с лечението с OZURDEX, от клинични проучвания фаза III (DME, BRVO/CRVO и увеит) и спонтанни съобщения, са представени по системно-органни класове съгласно MedDRA в таблицата по-долу, като е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
	Нечести	Мигрена
<i>Нарушения на очите</i>	Много чести	Повишено вътреочно налягане, катаракта, хеморагия в конюнктивата*
	Чести	Очна хипертония, субкапуларна катаракта, хеморагия в стъкловидното тяло*, намалена зрителна острота*, увреждане/нарушение на зрението, отлепване на стъкловидното тяло*, плаващи частици в стъкловидното тяло*, помътняване на стъкловидното тяло*, блефарит, болка в окото*, фотопсия*, оток на конюнктивата* хиперемия на конюнктивата*
	Нечести	Некротизиращ ретинит, ендокталмит*, глаукома, отлепване на ретината*, разкъсване на ретината*, очна хипотония*, възпаление на предната камера*, клетки/проблясъци в предната камера*, необичайно усещане в окото*, пруритус на клепача, хиперемия на склерата*
<i>Общи нарушения и реакции на мястото на приложение</i>	Нечести	Разместване на изделието* (изместване на имплантата) със или без оток на роговицата (вж. също точка 4.4), усложнение от поставянето на изделието* (неправилно поставяне на имплантата)

* нежелани лекарствени реакции, които се считат за свързани с процедурата на интравитреално инжектиране (честотата на тези нежелани реакции е пропорционална на броя на приложените лечения)

Диабетен оток на макулата

Клиничната безопасност на OZURDEX при пациенти с диабетен оток на макулата е оценявана в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3. В двете проучвания общо 347 пациенти са рандомизирани да получават OZURDEX, а 350 пациенти получават плацебо.

За целия период на проучването най-често съобщаваните нежелани реакции в изпитваното око на пациентите, получавали OZURDEX, са катаракта и повишено ВОН (вж. по-долу).

В 3-годишните клинични проучвания при DME, на изходното ниво, 87% от пациентите с факично изпитвано око, лекувано с OZURDEX, са имали помътняване на лещата/ранна катаракта в някаква степен. Честотата на всички наблюдавани видове катаракти (т.е. кортикална катаракта, диабетна катаракта, нуклеарна катаракта, субкапсуларна катаракта, лентикларна катаракта, катаракта) е била 68% при пациентите, лекувани с OZURDEX, с факично изпитвано око за 3-годишния период на проучванията. При 59% от пациентите с факично изпитвано око се е наложила операция за катаракта към момента на последното посещение в края на 3^{та} година, като повечето от операциите са направени през 2^{та} и 3^{та} година.

Средното ВОН в изпитваното око на изходното ниво е било еднакво и при двете лекувани групи (15,3 mm Hg). Средното повишение спрямо изходната стойност на ВОН не е надвишавало 3,2 mm Hg при всички посещения в групата на OZURDEX, като средната стойност на ВОН е достигнала максимални нива при посещенията на месец 1,5 след инжектирането и се е върнала приблизително до изходните нива до месец 6 след всяко инжектиране. Честотата и величината на повишението на ВОН след лечение с OZURDEX не нарастват при повторно инжектиране на OZURDEX.

28% от пациентите, лекувани с OZURDEX, са имали повишение с ≥ 10 mm Hg на ВОН спрямо изходната стойност при едно или повече посещения по време на проучването. На изходното ниво 3% от пациентите са се нуждаели от лекарство(а) за понижаване на ВОН. Като цяло, 42% от пациентите са имали нужда от лекарства за понижаване на ВОН в изпитваното око в някой момент от 3-годишните проучвания. Пиково използване (33%) е наблюдавано през първите 12 месеца и е останало подобно през годините.

Общо 4 пациенти (1%), лекувани с OZURDEX, са имали процедури в изпитваното око за лечение на повишено ВОН. При един пациент, лекуван с OZURDEX, се е наложила хирургична инцизия (трабекулоектомия) за овладяване на индуцирано от стероиди повишаване на ВОН, 1 пациент е имал трабекулоектомия поради блокиране с фибрин на оттичането на течност от предната камера, което е довело до повишаване на ВОН, 1 пациент е имал иридотомия за тесногълна глаукома и 1 пациент е имал иридектомия поради операция за катаракта. При нито един пациент не се е наложило отстраняване на имплантата чрез витректомия за контрол на ВОН.

BRVO/CRVO

Клиничната безопасност на OZURDEX при пациенти с макуларен едем след оклузия на централната ретинална вена или нейно разклонение е оценена при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III. Общо 427 пациенти са рандомизирани да приемат OZURDEX и 426 – плацебо в двете проучвания фаза III. Общо 401 пациенти (94%), рандомизирани и лекувани с OZURDEX, са завършили началния период на лечение (до ден 180).

Общо 47,3% от пациентите са изпитали най-малко една нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, приемали OZURDEX, са повишено вътреочно налягане (24,0%) и хеморагия в конюнктивата (14,7%).

Профилът на нежеланите реакции за пациентите с BRVO е сходен с този, наблюдаван при пациенти с CRVO, въпреки че общата честота на нежеланите реакции е по-висока при подгрупата пациенти с CRVO.

Повишеното вътреочно налягане (ВОН) при лечението с OZURDEX е най-високо на ден 60 и се връща до изходните нива към ден 180. Повишенията на ВОН не налагат лечение или се лекуват с временно използване на понижаващи ВОН лекарствени продукти за локално приложение. По време на началния период на лечение при 0,7% (3/421) от пациентите, приемали OZURDEX, се налагат лазерни или хирургични процедури за лечение на повишено ВОН в изпитваното око спрямо 0,2% (1/423) от приемалите плацебо.

Профилът на нежеланите реакции при 341 пациенти, анализиран след втора инжекция на OZURDEX, е сходен с този след първата инжекция. Общо 54% от пациентите са изпитали най-малко една нежелана реакция. Честотата на повишено ВОН (24,9%) е сходна с тази, наблюдавана след първата инжекция и също така се връща към изходните стойности към ден 180 на откритата фаза. Общата заболяемост от катаракта е по-висока след 1 година спрямо началните 6 месеца.

Увеит

Клиничната безопасност на OZURDEX при пациенти с възпаление на задния очен сегмент, проявяващо се като неинфекциозен увеит, е оценена при едно многоцентрово, сляпо, рандомизирано проучване.

Общо 77 пациенти са рандомизирани да получат OZURDEX, а 76 – плацебо. Общо 73 (95%) от пациентите, рандомизирани и лекувани с OZURDEX, са завършили 26-седмичното проучване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в изпитваното око на пациентите, получили OZURDEX, са хеморагия в конюнктивата (30,3%), повишено вътреочно налягане (25,0%) и катаракта (11,8%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*](#).

4.9 Предозиране

Ако настъпи предозиране, трябва да се наблюдава вътреочното налягане и да се проведе лечение, ако лекуващият лекар счете за необходимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания са наблюдавани ефекти само при дози, които се определят като много по-високи от максималната доза за хора, с несъществено значение за клиничната употреба.

За OZURDEX няма данни за мутагенност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност или токсичност за развитието. Установено е, че дексаметазон е тератогенен при мишки и зайци след локално очно приложение.

При зайци след поставяне на имплантата в задния очен сегмент се наблюдава експозиция на дексаметазон на здравето/нелекуваното око чрез контралатерална дифузия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

OZURDEX е само за еднократна употреба.

Всеки апликатор може да бъде използван за лечението само на едно око.

Да не се използва, ако запечатването на плика от фолио, в който се намира апликаторът, е повредено. След отваряне на плика от фолио апликаторът трябва да бъде използван незабавно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.