

OZURDEX

MR EF

AbbVie

Intravitreal implantat i applikator 700 mikrog
(Injektionsenhet för engångsbruk innehållande ett stavformat implantat som inte är synligt.)

Medel vid ögonsjukdomar, antiinflammatoriska medel

Aktiv substans:

Dexametason

ATC-kod:

S01BA01

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 06/2022.

Indikationer

OZURDEX är avsett för behandling av vuxna patienter med:

- synnedsättning på grund av diabetiskt makulaödem (DME), som är pseudofaka eller anses svara otillräckligt på eller ej vara lämpliga för icke-kortikosteroid behandling
- makulaödem efter antingen grenocklusion av retinalven (BRVO) eller efter centralocklusion av retinalven (CRVO) (se avsnitt Farmakodynamik)
- inflammation i ögats bakre segment i form av icke-infektiös uveit.

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll

- aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion inklusive de flesta virussjukdomar i kornea och konjunktiva, t.ex. aktiv epitelial herpes simplex-keratit (dendritisk keratit), vaccinia, varicella, mykobakteriella infektioner och svampsjukdomar
- avancerat glaukom som inte kan kontrolleras på ett tillfredsställande sätt med enbart läkemedel
- afaka ögon med brusten bakre linskapsel
- ögon med intraokulär lins i den främre kammaren (ACIOL), iris eller transskleral fixerad intraokulär lins och brusten bakre linskapsel.

Dosering

OZURDEX ska administreras av utbildad oftalmolog med erfarenhet av intravitreal injektioner.

Dosering

Rekommenderad dos är ett OZURDEX-implantat injicerat intravitreal i det drabbade ögat. Administrering i båda ögonen samtidigt rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

DME

Upprepad behandling ska övervägas till patienter behandlade med OZURDEX som har svarat initialt och som enligt läkaren kan ha nytta av upprepad behandling utan att exponeras för en betydande risk.

Ytterligare behandling kan utföras efter ungefär 6 månader om patienten upplever försämrad synförmåga och/eller ökad retinatjocklek, sekundärt till återkommande eller ökat diabetiskt makulaödem.

Det finns för närvarande ingen erfarenhet av effekt eller säkerhet avseende upprepad administrering vid DME utöver 7 implantat.

RVO och uveit

Upprepade doser bör övervägas om en patient svarar på behandlingen och därefter förlorar i synskärpa och patienten enligt läkarens bedömning skulle ha nytta av upprepad behandling utan att därmed utsättas för någon signifikant risk (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandlingen ska inte upprepas när patienten får en kvarstående synförbättring.

Behandlingen ska inte upprepas när patienten får en synförsämring som inte bromsas av OZURDEX.

Det finns endast mycket begränsad information vid upprepad dosering med doseringsintervall kortare än 6 månader (se avsnitt Farmakodynamik).

För information om aktuella erfarenheter gällande säkerheten vid fortsatt administrering utöver två implantat vid icke-infektiös uveit i ögats bakre segment och ocklusion av retinalven, se avsnitt Biverkningar.

Patienterna bör följas upp efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om infektion inträffar eller om patienten får ett förhöjt intraokulärt tryck (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

OZURDEX har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Det krävs dock inga särskilda försiktighetsåtgärder för denna population.

Nedsatt leverfunktion

OZURDEX har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Det krävs dock inga särskilda försiktighetsåtgärder för denna population.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av OZURDEX för den pediatrika populationen vid

- diabetiskt makulaödem
- makulaödem efter antingen grenocklusion av retinalven (BRVO) eller centralocklusion av retinalven (CRVO).

Säkerhet och effekt för OZURDEX vid behandling av uveit i den pediatrika populationen har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

OZURDEX är ett intravitrealt implantat i applikator för engångsbruk. Endast för intravitrealt bruk. Varje applikator får bara användas för behandling av ett öga.

Den intravitreal injektionsproceduren ska utföras under kontrollerade aseptiska förhållanden med användning av sterila handskar, steril duk och sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande).

Patienten bör instrueras att själv administrera antimikrobiella bredspektrumdroppar dagligen under tre dagar före och efter varje injektion. Före injektionen ska periokulär hud, ögonlock och okulär yta desinficeras (exempelvis med droppar av povidonjod 5 % lösning på konjunktivan som vid de kliniska prövningarna för godkännande av OZURDEX) och adekvat lokalanestetikum administreras. Ta upp foliepåsen ur kartongen och kontrollera att den är intakt (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Öppna foliepåsen inom det sterila området och lägg försiktigt applikatorn på en steril bricka. Ta försiktigt bort locket på applikatorn. När foliepåsen har öppnats ska applikatorn användas omedelbart.

Håll applikatorn i ena handen och avlägsna säkerhetsfliken genom att dra den rakt ut från applikatorn. Vrid eller böj inte fliken. Med nålens avfasade kant riktad uppåt, bort från skleran, förs nålen cirka 1 mm in i skleran och riktas därefter mot ögats centrum in i glaskroppen tills silikonhylsan rör vid konjunktivan. Tryck långsamt på aktiveringsknappen tills ett klickljud hörs. Innan applikatorn tas bort från ögat kontrolleras att aktiveringsknappen är helt intryckt och låst i nivå med applikatorns yta. Dra bort nålen i samma riktning som den fördes in i glaskroppen.

Anvisningar om administrering av det intravitreal implantatet finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Omedelbart efter OZURDEX-injektionen ska indirekt oftalmoskopi av injektionskvadranten utföras för att kontrollera att implantationen lyckats. Visualisering är möjlig i de allra flesta fall. Om implantatet inte kan ses, ta en steril bomullssudd och tryck lätt över injektionsstället så att implantatet syns.

Efter den intravitreal injektionen ska patienten fortsätta behandlingen med ett antimikrobiellt bredspektrumpreparat.

Varningar och försiktighet

Intravitreal injektioner, inklusive sådana med OZURDEX, kan medföra endoftalmit, intraokulär inflammation, förhöjt intraokulärt tryck och näthinneavlossning. Korrekt aseptisk injektionsteknik måste alltid användas. Patienterna bör dessutom följas upp efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om infektion eller förhöjt intraokulärt tryck skulle inträffa. Uppföljning kan ske genom kontroll av perfusionen i synnervspapillen omedelbart efter injektionen, tonometri inom 30 minuter efter injektionen och biomikroskopi två till sju dagar efter injektionen.

Patienterna måste instrueras att omedelbart rapportera alla symptom som kan tyda på endoftalmit eller någon av de ovan nämnda komplikationerna, t.ex. ögonsmärta, dimsyn etc. (se avsnitt Biverkningar).

Alla patienter med ruptur i den bakre kapseln, såsom dem med bakre lins (t.ex. på grund av kataraktkirurgi), och/eller de som har en irisöppning mot glaskroppen (t.ex. till följd av iridektomi) med eller utan en tidigare vitrektomi löper risk för migration av implantat in i den främre ögonkammaren. Migration av implantatet till den främre ögonkammaren kan orsaka korneaödem. Ihållande allvarligt korneaödem kan leda till behov av korneatransplantation. Med undantag för de patienter som är kontraindicerade (se avsnitt Kontraindikationer) och där OZURDEX inte bör användas, bör OZURDEX användas med försiktighet och endast efter en noggrann avvägning av risk kontra nytta. Dessa patienter bör observeras noga för att möjliggöra tidig diagnos och hantering av eventuella symptom på implantatmigration.

Användning av kortikosteroider inklusive OZURDEX kan inducera katarakt (inklusive bakre subkapsulär katarakt), förhöjt intraokulärt tryck, steroidinducerat glaukom samt leda till sekundära ögoninfektioner.

I de 3 år långa kliniska DME-studierna genomgick 59 % av patienterna med ett fakiskt studieöga behandlat med OZURDEX kataraktkirurgi i studieögat (se avsnitt Biverkningar).

Efter den första injektionen tycks incidensen av katarakt vara högre hos patienter med icke-infektiös uveit i ögats bakre segment jämfört med patienter med BRVO/CRVO. I kliniska studier av BRVO/CRVO rapporterades katarakt oftare hos patienter som fick en andra injektion (se avsnitt Biverkningar). Endast en patient av 368 behövde kataraktoperation vid den första behandlingen och tre patienter av 302 vid den andra behandlingen. I studien om icke-infektiös uveit genomgick 1 av de 62 fakiska patienterna kataraktkirurgi efter en enda injektion.

Förekomsten av konjunktivalblödning hos patienter med icke-infektiös uveit i det bakre segmentet tycks vara högre jämfört med BRVO/CRVO och DME. Detta skulle kunna vara en följd av den intravitreal injektionsproceduren eller av samtidig användning av topikal och/eller systemiska kortikosteroider eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Ingen behandling krävs eftersom tillståndet läker ut spontant.

Som väntat vid okulär steroidbehandling och intravitreal injektioner kan förhöjt intraokulärt tryck (IOP) uppträda. Förhöjt IOP kan normalt åtgärdas med IOP-sänkande läkemedel (se avsnitt Biverkningar). Av de patienter som fick ett förhöjt IOP på ≥ 10 mmHg jämfört med baslinjen, uppträdde detta hos majoriteten mellan 45 och 60 dagar efter en injektion. Regelbundna kontroller av det intraokulära trycket, oavsett IOP vid baslinjen, är därför nödvändigt och patienter med förhöjda värden efter injektionen ska ges adekvat behandling. Patienter som är yngre än 45 år och har makulaödem efter ocklusion av retinalvenen eller inflammation i det bakre segmentet av ögat i form av icke-infektiös uveit löper större risk för förhöjt IOP.

Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med en okulär virusinfektion i anamnesen (t.ex. herpes simplex) och ska inte användas vid aktiv okulär herpes simplex.

Säkerhet och effekt hos OZURDEX vid samtidig administrering i båda ögonen har inte studerats. Administrering i båda ögonen samtidigt rekommenderas därför inte.

OZURDEX har inte studerats hos patienter med makulaödem sekundärt till ocklusion av retinalvenen med signifikant retinal ischemi. OZURDEX rekommenderas därför inte.

Ett begränsat antal patienter med typ1-diabetes undersöktes i fas III-studierna och dessa patienters reaktion på OZURDEX skiljde sig inte nämnvärt från patienterna med typ2-diabetes.

Vid RVO användes behandling med antikoagulantia hos 2 % av patienterna som fick OZURDEX. Inga rapporter om blödningsbiverkningar förekom hos dessa patienter. Vid DME användes behandling med antikoagulantia hos 8 % av patienterna. Bland de patienter som behandlades med antikoagulantia var förekomsten av blödningsbiverkningar likartad i OZURDEX- och placebogrupperna (29 % jämfört med 32 %). Bland de patienter som inte behandlades med antikoagulantia rapporterade 27 % av patienterna i OZURDEX-gruppen blödningsbiverkningar, jämfört med 20 % i placebogruppen. Blödning i glaskroppen rapporterades hos en större andel av patienter i OZURDEX-gruppen som behandlades med antikoagulantia (11 %) än hos patienter som inte behandlades med antikoagulantia (6 %).

Trombocythämmande läkemedel, t.ex. clopidogrel, användes vid något tillfälle under de kliniska prövningarna hos upp till 56 % av patienterna. Hos patienter som använde samtidiga och trombocythämmande läkemedel rapporterades blödningsbiverkningar hos en lite högre andel av patienter som injicerats med OZURDEX (upp till 29 %) jämfört med placebogruppen (upp till 23 %), oavsett indikation eller antal behandlingar. Den vanligaste rapporterade blödningsbiverkningen var konjunktivalblödning (upp till 24 %).

OZURDEX bör användas med försiktighet till patienter som tar antikoagulantia eller trombocythämmande läkemedel.

Synstörningar

Synstörningar kan rapporteras med användning av systemiska och topikala kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synstörningar bör möjliga orsaker utvärderas, däribland katarakt, glaukom och sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati vilka har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Systemisk absorption är minimal och inga interaktioner förväntas.

Graviditet

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter efter topikal administrering i ögat (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det saknas tillräckliga data om användningen av intravitreal administrerad dexametason hos gravida kvinnor. Systemisk långtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet ökar risken för intrauterin tillväxtretardation och binjureinsufficiens hos det nyfödda barnet. Trots att den systemiska exponeringen av dexametason förväntas vara mycket låg efter lokal, intraokulär behandling, rekommenderas därför inte OZURDEX under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjolk. Inga effekter på barnet förväntas på grund av administreringssättet och de resulterande systemiska nivåerna. OZURDEX rekommenderas dock inte under amning om det inte är absolut nödvändigt.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

Trafik

OZURDEX kan ha måttlig effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienterna kan uppleva en tillfälligt försämrad syn efter intravitreal injektion av OZURDEX (se avsnitt Biverkningar). Patienterna bör inte framföra fordon eller använda maskiner förrän synen är återställd.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest vanligen rapporterade biverkningarna efter behandling med OZURDEX är de som ofta observeras i samband med steroidbehandling av ögat eller intravitreal injektioner (förhöjt IOP, kataraktbildning och konjunktival eller vitreal blödning).

Mindre ofta rapporterade, men mer allvarliga, biverkningar omfattar endoftalmit, nekrotiserande retinit, näthinneavlossning och näthinneruptur.

Med undantag för huvudvärk och migrän identifierades inga systemiska biverkningar i samband med användning av OZURDEX.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som bedöms ha samband med OZURDEX-behandling i de kliniska fas III-studierna (DME, BRVO/CRVO och uveit) och spontanrapporter listas efter MedDRA:s organsystem och frekvens i nedanstående tabell.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna ordnade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	Huvudvärk
	mindre vanliga	Migrän
Ögon	mycket vanliga	Ökat intraokulärt tryck**, katarakt**, konjunktival blödning*
	vanliga	Okulär hypertoni, subkapsulär katarakt, blödning i glaskroppen**, försämrad synskärpa*, synnedsättning/synstörningar,

Organsystem	Frekvens	Biverkning
		glaskroppsavlossning*, flytande grumlingar i glaskroppen*, opacitet i glaskroppen*, blefarit, ögonsmärta*, fotopsi*, konjunktivalt ödem* konjunktival hyperemi*
	mindre vanliga	Nekrotiserande retinit, endoftalmit*, glaukom, näthinneavlossning*, näthinneruptur*, ögonhypotoni*, inflammation i främre ögonkammaren*, celler i främre ögonkammaren/"flare"*, onormal känsla i ögat*, klåda i ögonlocken, skleral hyperemi*
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	mindre vanliga	Dislokation av implantat* (implantatmigration) med eller utan korneaödem (se även avsnitt Varningar och försiktighet), komplikation efter insättning av implantat som leder till skada på okulär vävnad* (felplacering av implantat)

* biverkningar som anses ha samband med den intravitreal injektionsproceduren (hur ofta dessa biverkningar förekommer står i proportion till antalet givna behandlingar).

** i en 24 månader lång observationsstudie av behandling av makulaödem i samband med RVO och icke-infektiös uveit som påverkar ögats bakre segment rapporterades dessa biverkningar oftare hos patienter som erhöll > 2 injektioner jämfört med patienter som erhöll ≤ 2 injektioner; kataraktbildning (24,7 % jämfört med 17,7 %), kataraktprogression (32,0 % jämfört med 13,1 %), blödning i glaskroppen (6,0 % jämfört med 2,0 %) och ökat IOP (24,0 % jämfört med 16,6 %).

Beskrivningar av utvalda biverkningar

Diabetiskt makulaödem

Den kliniska säkerheten hos OZURDEX för patienter med diabetiskt makulaödem har bedömts i två randomiserade, dubbelmaskerade, placebokontrollerade fas III-studier. I båda studierna randomiserades totalt 347 patienter till OZURDEX och 350 patienter till placebo.

De vanligaste rapporterade biverkningarna under hela studieperioden i studieögat hos patienter som fick OZURDEX var katarakt och förhöjt IOP (se nedan).

Vid baslinjen för de 3 år långa kliniska DME-studierna hade 87 % av patienterna med ett fakiskt studieöga som behandlades med OZURDEX någon grad av grumling av linsen/tidig katarakt. Incidensen för samtliga observerade katarakttyper (d.v.s. kortikoidkatarakt, diabetisk katarakt, nukleär katarakt, subkapsulär katarakt, lentikulär katarakt, katarakt) var 68 % hos patienter med ett fakiskt studieöga som behandlades med OZURDEX för alla de 3 år långa studierna. 59 % av patienterna med ett fakiskt studieöga behövde kataraktkirurgi innan det avslutande besöket år 3, varav majoriteten genomfördes under år 2 och 3.

I studien var medelvärdet för IOP vid baslinjen detsamma i de båda behandlingsgrupperna (15,3 mmHg). Under samtliga besök var den genomsnittliga IOP-förhöjningen från baslinjen inte högre än 3,2 mmHg i OZURDEX-gruppen. Vid besök 1,5 månader efter injektion sågs en topp för IOP som återgick ungefär till baslinjenivå vid månad 6 efter varje injektion. Upprepade OZURDEX-injektioner ledde inte till att IOP-höjningen efter OZURDEX-behandling gick snabbare eller ökade i omfattning.

28 % av patienterna som behandlades med OZURDEX hade ett förhöjt IOP på ≥ 10 mmHg från baslinjen vid ett eller flera besök under studien. Vid baslinjen behövde 3 % av patienterna IOP-sänkande läkemedel. Totalt behövde 42 % av patienterna IOP-sänkande läkemedel i studieögat under någon period av de 3 år långa studierna, och de flesta av dessa patienter krävde mer än ett läkemedel. Den högsta användningen (33 %) inträffade under de första 12 månaderna och förblev liknande år från år.

Totalt 4 patienter (1 %) som behandlades med OZURDEX gjorde ingrepp i studieögat för att behandla förhöjt IOP. En patient som behandlades med OZURDEX behövde ett kirurgiskt insnitt (trabekulektomi) för att åtgärda den steroidinducerade IOP-höjningen, 1 patient genomgick trabekulektomi på grund av fibrinblockering i den främre kammaren som blockerar utflöde av vätska vilket leder till förhöjt IOP, 1 patient genomgick iridotomi för trångvinkelglaukom och 1 patient genomgick iridektomi på grund av kataraktkirurgi. Ingen patient behövde avlägsna implantatet genom vitrektomi för att kontrollera IOP.

BRVO/CRVO

Den kliniska säkerheten hos OZURDEX för patienter med makulaödem efter central- eller grenocklusion av retinalvenen har bedömts i två randomiserade, dubbelmaskerade, placebokontrollerade fas III-studier. Totalt 427 patienter randomiserades till att få OZURDEX och 426 till att få placebo i de två fas III-studierna. Totalt 401 patienter (94 %) av de patienter som randomiserats till och behandlats med OZURDEX avslutade den inledande behandlingsperioden (till dag 180).

Totalt 47,3 % av patienterna fick minst en biverkning. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienterna som fick OZURDEX var förhöjt intraokulärt tryck (24,0 %) och konjunktivalblödning (14,7 %).

Biverkningsprofilen för patienter med BRVO var liknande den som observerades för CRVO-patienter. Dock var den totala biverkningsincidensen högre för undergruppen patienter med CRVO.

Det förhöjda intraokulära trycket (IOP) med OZURDEX nådde det högsta värdet dag 60 och hade återgått till ursprungsnivåerna dag 180. Förhöjt intraokulärt tryck krävde antingen ingen behandling eller kunde åtgärdas genom tillfällig användning av topikala IOP-sänkande läkemedel. Under den inledande behandlingsperioden behövde 0,7 % (3/421) av patienterna som fick OZURDEX behandlas med antingen laser eller kirurgi för att kontrollera det förhöjda ögontrycket i det öga som studerades, jämfört med 0,2 % (1/423) av patienterna som fick placebo.

Biverkningsprofilen hos de 341 patienter som analyserades efter en andra injektion av OZURDEX liknade den efter den första injektionen. Totalt fick 54 % av patienterna minst en biverkning. Incidensen av förhöjt IOP (24,9 %) var nästan densamma som sågs efter den första injektionen och återgick på samma sätt till ursprungsvärdet vid dag 180 i den öppna studien. Totalincidensen av katarakt var högre efter 1 år jämfört med under de första 6 månaderna.

Uveit

Den kliniska säkerheten hos OZURDEX för patienter med inflammation i ögats bakre segment i form av icke-infektiös uveit har bedömts i en blind, randomiserad multicenterstudie.

Totalt 77 patienter randomiserades till att få OZURDEX och 76 till att få placebo. Totalt 73 (95 %) av de patienter som randomiserats till och behandlats med OZURDEX fullföljde den 26 veckor långa studien.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i det studerade ögat hos patienter som fick OZURDEX var konjunktivalblödning (30,3 %), förhöjt intraokulärt tryck (25,0 %) och katarakt (11,8 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Om en överdosering inträffar ska det intraokulära trycket kontrolleras och behandlas om behandlande läkare anser det nödvändigt.

Farmakodynamik

Dexametason, en potent kortikosteroid, har visats kunna dämpa inflammation genom att förhindra ödem, fibrindeponering, kapillärläckage och fagocytmigration som hör till den inflammatoriska reaktionen. Vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF) är en cytokin som uttrycks med högre koncentrationer vid makulaödem. Den ger en kraftig ökning av kärlens permeabilitet. Kortikosteroider har visats kunna hämma uttrycket av VEGF. Kortikosteroider förhindrar också frisläppandet av prostaglandiner, av vilka några har konstaterats fungera som mediatorer för cystiskt makulaödem.

Klinisk effekt och säkerhet

Diabetiskt makulaödem

Effekten hos OZURDEX bedömdes i två 3 år långa multicenter, dubbelmaskerade, randomiserade, placebokontrollerade studier med identisk design som tillsammans omfattade 1 048 patienter (studie 206207-010 och 206207-011). Totalt 351 patienter randomiserades till OZURDEX, 347 till dexametason 350 µg och 350 patienter till placebo.

Patienterna kvalificerade sig till ytterligare behandling baserat på en central näthinnetjocklek > 175 mikrometer med optisk koherenstomografi (OCT) eller enligt provarens tolkning av OCT-mätningen efter tecken på kvarvarande näthinneödem bestående av intraretinala cystor eller områden med ökad näthinnetjocklek inom eller utanför den centrala näthinnan. Patienterna fick upp till 7 behandlingar som genomfördes inte oftare än med cirka sex månaders intervall.

Reservbehandling/nödbehandling var tillåten enligt provarnas bedömning vid alla tillfällen, men ledde till att patienten uteslöts från studien.

Totalt 36 % av patienterna som behandlades med OZURDEX avbröt studiedeltagandet av olika skäl jämfört med 57 % av patienterna som fick placebo. Andelen avbrott på grund av biverkningar var liknande i behandlings- och placebogrupperna (13 % jämfört med 11 %). Andelen avbrott på grund av bristande effekt var lägre i OZURDEX-gruppen jämfört med placebo (7 % jämfört med 24 %).

De primära och viktiga sekundära effektmått för studierna 206207-010 och 011 visas i tabell 2. Synförbättringen i DEX700-gruppen blev otydlig på grund av kataraktbildning. Synförbättringen kunde dock fastställas efter kataraktextraktion.

Tabell 2. Effekt i studie 206207-010 och 206207-011 (ITT-population)

Effektmått	Studie 206207-010		Studie 206207-011		Studie 206207-010 och 206207-011 sammanslagna	
	DEX 700 N = 163	Placebo N = 165	DEX 700 N = 188	Placebo N = 185	DEX 700 N = 351	Placebo N = 350
Medelvärde för genomsnittlig BCVA-förändring under tre år, AUC-approach (bokstäver)	4,1	1,9	2,9	2.0	3.5	2.0
P-värde	0,016		0,366		0,023	
BCVA ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen vid år 3/slutbesök (%)	22,1	13,3	22,3	10.8	22.2	12.0
P-värde	0,038		0,003		< 0,001	
Medelvärde för BCVA-förändring från baslinjen vid år 3/slutbesök (bokstäver)	4,1	0,8	1,3	-0.0	2.6	0.4
P-värde	0,020		0,505		0,054	
Medelvärde för genomsnittlig förändring i OCT-mätt näthinnetjocklek	-101,1	-37,8	-120,7	-45.8	-111.6	-41.9

ek vid mitten av underfältet under tre år, A UC-approach (µm)						
P-värde	<0,001		<0,001		<0,001	

De primära och viktiga sekundära effektmått för den sammanslagna analysen för pseudofaka patienter visas i tabell 3.

Tabell 3. Effekt hos pseudofaka patienter (sammanslagna studier 206207-010 och 206207-011)

Effektmått	DEX 700 N = 86	Placebo N = 101	P-värde
Medelvärde för genomsnittlig BCVA-förändring under tre år, AUC-approach (bokstäver)	6,5	1,7	< 0,001
BCVA ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen vid år 3/slutbesök (%)	23,3	10,9	0,024
Medelvärde för BCVA-förändring från baslinjen vid år 3/slutbesök (bokstäver)	6,1	1,1	0,004
Medelvärde för genomsnittlig förändring i OCT-mätt nätthinnetjocklek vid mitten av underfältet under tre år, AUC-approac h (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

De primära och viktiga sekundära effektmått för den sammanslagna analysen för patienter som genomgått någon tidigare behandling visas i tabell 4.

Tabell 4. Effekt hos tidigare behandlade patienter (sammanslagna studier 206207-010 och 206207-011)

Effektmått	DEX 700 N = 247	Placebo N = 261	P-värde
Medelvärde för genomsnittlig BCVA-förändring under tre år, AUC-approach (bokstäver)	3,2	1,5	0,024
BCVA ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen vid år 3/slutbesök (%)	21,5	11,1	0,002

Effektmått	DEX 700 N = 247	Placebo N = 261	P-värde
Medelvärde för BCVA-förändring från baslinjen vid år 3/slutbesök (bokstäver)	2,7	0,1	0,055
Medelvärde för genomsnittlig förändring i OCT-mätt näthinnetjocklek vid mitten av underfältet under tre år, AUC-approach (µm)	-126,1	-39,0	< 0,001

BRVO/CRVO

OZURDEX effekt undersöktes i två parallella, dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerade multicenterstudier med identiskt upplägg. Totalt deltog 1 267 patienter som randomiserades till behandling med dexametasonimplantat 350 µg eller 700 µg eller placebo (studie 206207-008 och 206207-009). Totalt 427 patienter randomiserades till OZURDEX, 414 till dexametason 350 µg och 426 patienter till placebo.

Baserat på dessa sammanslagna analysresultat visade behandling med OZURDEX statistiskt signifikant större responsfrekvens, definierat som patienter som fick en förbättring med ≥ 15 bokstäver från ursprungsvärdet med bästa korrektion av synskärpan (BCVA) 90 dagar efter injektion av ett singelimplantat, jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet, ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen avseende BCVA, efter injektion av ett singelimplantat visas i tabell 5. Effekt av behandlingen kunde ses vid den första observationstidpunkten som var dag 30. Maximal effekt observerades dag 60 och skillnaden i antalet patienter som svarade på behandlingen var statistiskt signifikant och till fördel för OZURDEX jämfört med placebo vid alla tidpunkter till dag 90 efter injektionen. Vid dag 180 var det fortfarande en numeriskt större andel patienter som svarade på behandlingen med ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen, med BCVA, i gruppen som behandlades med OZURDEX än i gruppen som fick placebo.

Tabell 5. Andelen patienter med ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen med bästa korrektion av synskärpan i det öga som studeras (sammanslagen, ITT-population)

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

^{a)} Andelen patienter var signifikant högre med OZURDEX än med placebo ($p < 0,001$).

Medelförändringen från baslinjen BCVA var signifikant större med OZURDEX än med placebo vid alla tidpunkter.

I var och en av fas III-studierna och i den sammanslagna analysen var tiden för att uppnå kumulativa responskurvor med ≥ 15 bokstävers förbättring (3 rader) med BCVA signifikant olika för OZURDEX och placebo ($p < 0,001$). Patienterna som behandlades med OZURDEX uppnådde 3 raders förbättring med BCVA tidigare än patienterna som fick placebo.

OZURDEX var numeriskt överlägset placebo när det gällde att förhindra synförlust, vilket visades genom en mindre andel patienter som upplevde synförsämring på ≥ 15 bokstäver i OZURDEX-gruppen under den 6 månader långa utvärderingsperioden.

I var och en av fas III-studierna och i den sammanslagna analysen var näthinnans medeltjocklek signifikant mindre och den genomsnittliga minskningen från baslinjen var signifikant större med OZURDEX ($-207,9 \mu\text{m}$) jämfört med placebo ($-95,0 \mu\text{m}$) vid dag 90 ($p < 0,001$, sammanslagna data). Den bedömda behandlingseffekten avseende BCVA dag 90 stöds därmed av detta anatomiska fynd. Den genomsnittliga minskningen av näthinnans tjocklek dag 180 ($-119,3 \mu\text{m}$) jämfört med placebo var inte signifikant.

Patienter med en BCVA-poäng på < 84 ELLER en näthinnetjocklek på $> 250 \mu\text{m}$ uppmätt genom optisk koherenstomografi (OCT) och som enligt prövarens bedömning inte utsattes för risk ansågs lämpliga att återbehandla med OZURDEX i en öppen förlängning av studien. 98 % av patienterna som behandlades i den öppna fasen fick en OZURDEX-injektion 5-7 månader efter den första behandlingen.

Liksom för den första behandlingen observerades en maximal respons dag 60 i den öppna delen av studien. Kumulativ responsfrekvens var högre under hela den öppna delen av studien för de patienter som fick två på varandra följande OZURDEX-injektioner jämfört med för de patienter som inte hade fått någon OZURDEX-injektion i den initiala studiefasen.

Andelen patienter som svarade på behandlingen vid varje tidpunkt var alltid större efter den andra behandlingen än efter den första. I den öppna delen av studien medförde en fördröjd behandling med 6 månader en lägre andel patienter som svarade på behandlingen vid alla tidpunkter jämfört med de patienter som fick en andra OZURDEX-injektion.

Uveit

Den kliniska effekten av OZURDEX har bedömts i en blind, randomiserad multicenterstudie av behandling av icke-infektiös inflammation i ögats bakre segment hos patienter med uveit.

Totalt randomiserades 229 patienter till att få dexametasonimplantat 350 μg eller 700 μg eller placebo. Av dessa randomiserades totalt 77 patienter till att få OZURDEX, 76 till att få dexametason 350 μg och 76 till att få placebo. Totalt 95 % av patienterna fullföljde den 26 veckor långa studien.

Andelen patienter där inga grumlingar kunde ses i glaskroppen (vitreous haze score = 0) vecka 8 (primärt effektmått) var 4 gånger större med OZURDEX (46,8 %) jämfört med placebo (11,8 %), $p < 0,001$. Statistisk överlägsenhet bibehölls till och med vecka 26 ($p \leq 0,014$), som visat i tabell 6.

De kumulativa responskurvorna (tid till vitreous haze score = 0) var signifikant olika för OZURDEX-gruppen och placebogrupperna ($p < 0,001$). De patienter som fick dexametason uppvisade snabbare och större behandlingsrespons.

Den minskade grumlingen i glaskroppen åtföljdes av förbättrad synskärpa. Andelen patienter med minst 15 bokstävers förbättring av BCVA i det studerade ögat vecka 8, jämfört med BCVA vid studiens början, var mer än 6 gånger högre med OZURDEX (42,9 %) jämfört med placebo (6,6 %), $p < 0,001$. Statistisk överlägsenhet erhöles vecka 3 och bibehölls till och med vecka 26 ($p \leq 0,001$), som visat i tabell 6.

Den procentandel av patienterna som behövde rescue-behandling från studiens början till vecka 8 var nästan 3 gånger mindre med OZURDEX (7,8 %) än med placebo (22,4 %), $p = 0,012$.

Tabell 6. Andelen patienter med Vitreous Haze Score = 0 och ≥ 15 bokstävers förbättring från baslinjen med bästa korrektion av synskärpan i det öga som studeras (ITT-population)

Besök	Vitreous Haze Score = 0		≥ 15 bokstävers förbättring av BCVA från baslinje	
	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76	DEX 700 N = 77	Placebo N = 76
Vecka 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % ^a	3,9 %
Vecka 6	42,9 % ^a	9,2 %	41,6 % ^a	7,9 %
Vecka 8	46,8 % ^a	11,8 %	42,9 % ^a	6,6 %
Vecka 12	45,5 % ^a	13,2 %	41,6 % ^a	13,2 %
Vecka 16	40,3 % ^b	21,1 %	39,0 % ^a	13,2 %
Vecka 20	39,0 % ^c	19,7 %	40,3 % ^a	13,2 %
Vecka 26	31,2 % ^d	14,5 %	37,7 % ^a	13,2 %

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

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för OZURDEX för alla grupper ur den pediatrika populationen för retinala kärlockklusioner och även för diabetiskt makulaödem (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Plasmakoncentrationer uppmättes från en undergrupp med 21 patienter i de två 6 månader långa effektstudierna, före dosering samt dag 7, 30, 60 och 90 efter injektion av ett enda intravitreal implantat med 350 µg eller 700 µg dexametason. 95 % av plasmakoncentrationsvärdena för dexametason i gruppen som fick 350 µg och 86 % av värdena i gruppen som fick 700 µg låg under det nedre kvantifieringsvärdet (0,05 ng/ml). Det högsta plasmakoncentrationsvärdet på 0,094 ng/ml sågs hos en försöksperson i 700 µg-gruppen. Dexametasonkoncentrationen i plasma verkade inte ha något samband med patienternas ålder, vikt eller kön.

Plasmakoncentrationer uppmättes i en undergrupp patienter i de två pivotala DME-studierna före dosering och på dagarna 1, 7 och 21 och månaderna 1,5 och 3 efter intravitreal injektion av ett enda intravitreal implantat innehållande 350 µg eller 700 µg dexametason. Etthundra % av plasmakoncentrationsvärdena för dexametason i gruppen som fick 350 µg och 90 % av värdena i gruppen som fick 700 µg låg under den nedre gränsen för kvantifiering (0,05 ng/ml). Det högsta plasmakoncentrationsvärdet på 0,102 ng/ml observerades hos en försöksperson i 700 µg-gruppen. Dexametasonkoncentrationen i plasma föreföll inte ha något samband med patienternas ålder, vikt eller kön.

I en 6 månader lång studie på apor som fick en intravitreal injektion av OZURDEX var C_{max} för dexametason i glaskroppsvätskan 100 ng/ml 42 dagar efter injektionen och 5,57 ng/ml 91 dagar efter injektionen. Dexametason kunde fortfarande detekteras i glaskroppen 6 månader efter injektionen.

Ordningsföljden för dexametasonkoncentrationen var: retina > iris > ciliarkropp > glaskroppsvätska > kammarvatten > plasma.

I en *in vitro* metabolismstudie efter 18 timmars inkubation av [14C]-dexametason i human kornea, iris-ciliarkropp, koroidea, retina, glaskroppsvätska och skleravävnad kunde man inte observera några metaboliter. Detta överensstämmer med resultat från metabolismstudier i öga som utförts på kanin och apa.

Dexametasons slutprodukter är fett- och vattenlösliga metaboliter som kan utsöndras via galla och urin.

OZURDEX matrix bryts långsamt ner till mjölksyra och glykolsyra genom enkel hydrolys, och vidare till koldioxid och vatten.

Prekliniska uppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga doser/vid doser avsevärt högre än kliniska doser. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Det saknas data om gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling för OZURDEX. Dexametason har visats ha teratogen effekt hos mus och kanin efter topikal administrering till ögat.

Dexametasonexponering av det friska/obehandlade ögat via kontralateral diffusion har observerats i kaniner efter isättning av implantatet i ögats bakre segment.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ett implantat innehåller 700 mikrogram dexametason.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

- Esterterminerad 50:50 poly D,L-laktid-glykolid-sampolymer.
- Syraterminerad 50:50 poly D,L-laktid-glykolid-sampolymer.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för dexametason är framtagen av företaget Abcur för Dexametason Abcur

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av dexametason kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att dexametason är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Dexametason har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC(\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1,37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

PEC 0,000601 µg/L

Where:

A = 4,3866 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = removal rate = 0% (no data available)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

Ecotoxicological studies

No ecotoxicological data available.

Degradation

No degradation data available.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient

An experimentally derived Log K_{ow} of 1,83 (unknown method) (Ref. 2) indicates that Dexamethasone has low potential for bioaccumulation.

Log $K_{ow} < 4$ which justifies use of the phrase "Dexamethasone has low potential for bioaccumulation".

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Ver 2.1, 2011.

http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/information_requirements_r2_en.pdf

2. Hansch C et al (1995), ChemID+, US National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidheavy.jsp>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

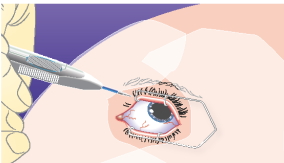
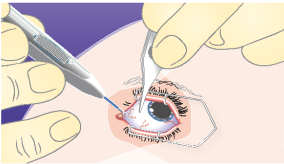
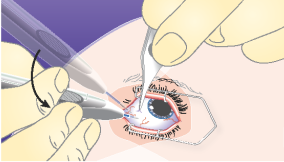
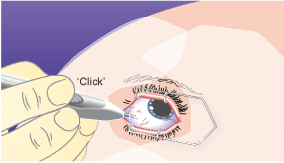
Särskilda anvisningar för destruktion

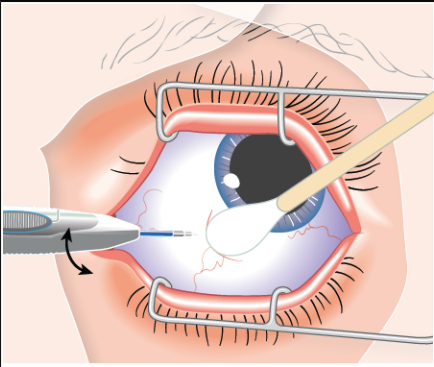
OZURDEX är endast avsett för engångsbruk.

En applikator får bara användas för behandling av ett öga.

Om förseglingen till foliepåsen som innehåller applikatorn är bruten får applikatorn inte användas. När foliepåsen har öppnats ska applikatorn användas omedelbart.

Administrering av OZURDEX

1)	Håll applikatorns långa axel parallellt med hornhinnekanten.	
2)	Håll applikatorn mot skleran i en sned vinkel med nålens avfasade kant vänd uppåt, bort från skleran. Tryck in spetsen ungefär 1 mm i skleran och håll den parallellt med hornhinnekanten.	
3)	Rikta om applikatorn mot ögats och glaskropprummets mitt. På så vis skapas en bana med en sockel genom skleran. Tryck in nålen tills den kommer in i glaskropprummet. Tryck inte in nålen längre än att applikatorns hylsa precis vidrör konjunktivan.	
4)	Tryck långsamt in aktiveringsknappen tills ett klickljud hörs. Kontrollera att aktiveringsknappen är helt intryckt och låst i nivå med applikatorns yta innan applikatorn dras ut ur ögat.	
5)	Dra ut applikatorn i samma riktning som den fördes in i glaskroppen.	

		
6)	Kassera applikatorn på ett säkert sätt omedelbart efter behandlingen. OZURDEX-applikatorn är endast avsedd för engångsbruk.	

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Intravitrealt implantat i applikator. Injektionsenhet för engångsbruk innehållande ett stavformat implantat som inte är synligt. Implantatet är ungefär 0,46 mm i diameter och 6 mm långt.

Förpackningsinformation

Intravitrealt implantat i applikator 700 mikrog Injektionsenhet för engångsbruk innehållande ett stavformat implantat som inte är synligt.

1 styck påse (fri prissättning), EF

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Intravitrealt implantat i applikator 700 mikrog