1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Implantat enthält 700 Mikrogramm Dexamethason.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OZURDEX wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nichtkortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird
- Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) (siehe Abschnitt 5.1)
- Entzündung des posterioren Augensegments, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

DMÖ
Bei mit OZURDEX behandelten Patienten, die anfänglich auf die Behandlung angesprochen haben und nach Auffassung des Arztes von einer erneuten Behandlung profitieren könnten, ohne einem signifikanten Risiko ausgesetzt zu sein, sollte eine erneute Behandlung in Erwägung gezogen werden.
Wiederholungsbehandlungen können nach ungefähr sechs Monaten durchgeführt werden, wenn sich, sekundär zu einem rezidivierenden oder sich verschlechternden diabetischen Makulaödem der Visus des Patienten verschlechtert und/oder die Netzhautdicke zunimmt.
Es gibt zurzeit keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Verabreichungen bei DMÖ für mehr als sieben Implantate.

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

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

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen über Wiederholungsbehandlungen in einem Intervall von weniger als sechs Monaten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Für Informationen zu den bisherigen Erfahrungen bezüglich der Sicherheit von Wiederholungsbehandlungen, die zwei Implantate überschreiten, bei einer nicht infektiösen Uveitis im posterioren Segment und bei retinalem Venenverschluss, siehe Abschnitt 4.8.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Eine Dosisanpassung ist für ältere Patienten nicht erforderlich.

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

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

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von OZURDEX bei Kindern und Jugendlichen mit

- diabetischem Makulaödem
- Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OZURDEX bei Uveitis bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
OZURDEX ist ein intravitreales Implantat im Applikator für den Einmalgebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.
Jeder Applikator darf nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

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

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

Es ist eine gründliche Sichtprüfung des Applikators durchzuführen und sicherzustellen, dass die Auslösetaste nicht gedrückt wurde und die Sicherheitslasche ordnungsgemäß angebracht ist. Die Kunststoff-Schutzkappe vorsichtig entfernen und darauf achten, währenddessen die Nadelspitze nicht zu berühren. Überprüfen Sie die Nadelspitze vor der Verwendung auf Schäden; der Implantat-Retentionsstopfen kann im Kanülenschliff sichtbar sein und darf nicht entfernt werden. Den Applikator mit einer Hand festhalten und die Sicherheitslasche gerade vom Applikator abziehen. Die Lasche nicht drehen oder biegen.

Die Nadel mit dem Kanülenschliff nach oben, weg von der Sklera halten und die Nadel etwa 1 mm in die Sklera einführen, die Richtung zur Augenmitte hin ändern und die Nadel in den Glaskörperraum einführen, bis die Hülse die Konjunktiva berührt. Die Auslösetaste langsam drücken, bis ein Klicken zu hören und/oder zu spüren ist. Vor dem Herausziehen des Applikators aus dem Auge sicherstellen, dass die Auslösetaste vollständig gedrückt wurde und bündig mit der Applikatoroberfläche eingerastet ist. Die Nadel in derselben Richtung herausziehen, in der sie in den Glaskörper eingeführt wurde.

Für Hinweise zur Verabreichung des intravitrealen Implantats siehe Abschnitt 6.6.

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

Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind die Patienten weiterhin mit Breitband-Antibiotika-Tropfen zu behandeln.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut und Konjunktiva, wie aktive epitheliale Herpes-Simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia-, Varicella- und mykobakterielle Infektionen sowie Pilzerkrankungen.
- Fortgeschrittenes Glaukom, das mit Arzneimitteln allein nicht adäquat behandelt werden kann.
- Aphake Augen mit rupturierter posteriorer Linsenkapsel.
- Augen mit Vorderkammer-Intraokularlinse, Iris- oder transskleral fixierter Intraokularlinse und rupturierter posteriorer Linsenkapsel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravitreale Injektionen, einschließlich derjenigen mit OZURDEX, können mit einer Endophthalmitis, intraokulärer Entzündung, erhöhtem intraokulärem Druck und Netzhautablösung assoziiert sein. Es sind stets geeignete aseptische Injektionstechniken anzuwenden. Darüber hinaus müssen Patienten nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion oder eines erhöhten

intraokulären Drucks eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Überwachung kann eine Prüfung der Durchblutung des Sehnervenkopfes unmittelbar nach der Injektion, eine Tonometrie innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion sowie eine biomikroskopische Untersuchung zwei bis sieben Tage nach der Injektion umfassen.

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

Bei allen Patienten mit Riss der posterioren Kapsel, beispielsweise bei denen mit einer posterioren Linse (z. B. aufgrund einer Kataraktoperation) und/oder bei jenen, die eine Irisöffnung in den Glaskörperraum (z. B. aufgrund einer Iridektomie) mit oder ohne vorhergehender Vitrektomie haben, besteht das Risiko einer Implantatmigration in die Vorderkammer. Die Implantatmigration in die Vorderkammer kann zu einem Hornhautödem und/oder zur Hornhautdekompensation führen, was bei anhaltendem Verlauf eine Hornhauttransplantation erforderlich machen kann. Mit Ausnahme derjenigen Patienten, bei denen eine Gegenanzeige besteht (siehe Abschnitt 4.3) und bei denen OZURDEX nicht verwendet werden darf, muss OZURDEX mit Vorsicht und darf nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden. Diese Patienten müssen eng überwacht werden, um eine frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Implantatmigration zu ermöglichen.

Die Anwendung von Kortikosteroiden, einschließlich OZURDEX, kann zu Katarakten (einschließlich posteriorer subkapsulärer Katarakte), erhöhtem Augeninnendruck, durch Steroide ausgelösten Glaukomen und sekundären okulären Infektionen führen.

In den dreijährigen klinischen DMÖ-Studien unterzogen sich 59 % der mit OZURDEX behandelten Patienten mit phakem behandeltem Auge einer Kataraktoperation im behandelten Auge (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Wie bei einer okulären Steroidbehandlung und bei intravitrealen Injektionen zu erwarten, kann ein erhöhter intraokulärer Druck (IOD) auftreten. Der Anstieg des IOD kann normalerweise mit IOD-senkenden Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei den Patienten, die einen Anstieg des IOD von ≥ 10 mmHg ab dem Ausgangswert verzeichneten, wies der größte Anteil diesen IOD-Anstieg 45 bis 60 Tage nach der Injektion auf. Daher ist eine regelmäßige Kontrolle des IOD, unabhängig vom Basis-IOD, erforderlich und jede Erhöhung nach der Injektion muss je nach Bedarf entsprechend behandelt werden. Bei Patienten unter 45 Jahren mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenverschlusses oder einer Entzündung des posterioren Segments des Auges, die sich als nicht infektiöse Uveitis darstellt, ist ein Anstieg des IOD wahrscheinlicher.

Kortikosteroide müssen bei Patienten, die in der Vergangenheit an einer okulären Virusinfektion (z. B. Herpes simplex) erkrankt waren, mit Vorsicht, und dürfen bei Patienten mit aktivem okulären Herpes simplex nicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OZURDEX bei gleichzeitiger Verabreichung in beide Augen wurden nicht untersucht. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung in beide Augen nicht empfohlen.

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

In den Studien der Phase III wurde eine begrenzte Zahl an Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht. Das Ansprechen dieser Patienten auf OZURDEX unterschied sich nicht signifikant von den Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Beim retinalen Venenverschluss wurde bei 2 % der mit OZURDEX behandelten Patienten eine Antikoagulantientherapie durchgeführt. Es gab keine Berichte über hämorrhagische unerwünschte Ereignisse bei diesen Patienten. Beim DMÖ wurde bei 8 % der Patienten eine Antikoagulantientherapie durchgeführt. Unter den Patienten, die eine Antikoagulantientherapie erhielten, war die Häufigkeit des Auftretens hämorrhagischer unerwünschter Ereignisse in der OZURDEX-Gruppe und der Scheininjektionsgruppe etwa gleich (29 % gegenüber 32 %). Unter den Patienten, die keine Antikoagulantientherapie erhielten, berichteten 27 % der mit OZURDEX behandelten Patienten über hämorrhagische unerwünschte Ereignisse gegenüber 20 % der Patienten in der Scheininjektionsgruppe. Glaskörperblutungen wurden bei einem höheren Anteil der mit OZURDEX behandelten Patienten berichtet, die eine Antikoagulantientherapie erhielten (11 %), als bei den Patienten, die keine Antikoagulantientherapie erhielten (6 %).

Thrombozytenaggregationshemmer wie z. B. Clopidogrel wurden zeitweilig während der klinischen Studien bei bis zu 56 % der Patienten verabreicht. Bei Patienten, die eine Begleitmedikation und Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, wurden hämorrhagische unerwünschte Ereignisse bei einem etwas höheren Anteil der mit OZURDEX behandelten Patienten (bis zu 29 %) im Vergleich zu den Patienten in der Scheininjektionsgruppe (bis zu 23 %) berichtet, unabhängig von der Indikation oder der Anzahl der Behandlungen. Das am häufigsten berichtete hämorrhagische unerwünschte Ereignis war die konjunktivale Blutung (bis zu 24 %).

OZURDEX ist bei mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Sehstörung
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Untersuchung auf mögliche Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Die systemische Resorption ist minimal und es werden keine Wechselwirkungen erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

OZURDEX kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach dem Erhalt von OZURDEX durch intravitreale Injektion kann die Sehfähigkeit der Patienten vorübergehend beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.8). Sie sollten daher kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Sehfähigkeit wiederhergestellt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten nach der Behandlung mit OZURDEX berichteten Nebenwirkungen sind jene, die häufig bei Behandlungen mit ophthalmischen Steroiden oder bei intravitrealen Injektionen auftreten (erhöhter intraokulärer Druck, Kataraktbildung und konjunktivale bzw. Glaskörperblutung).

Zu den weniger häufig berichteten, aber ernsthafteren Nebenwirkungen gehören Endophthalmitis, nekrotisierende Retinitis, Netzhautablösung und Retinariss.

Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen außer Kopfschmerzen und Migräne bei der Verwendung von OZURDEX identifiziert.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Die mit der OZURDEX-Behandlung in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen während der klinischen Phase-III-Studien (DMÖ, VAV/ZVV und Uveitis) sowie spontane Berichte sind entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen in der nachfolgenden Tabelle anhand der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Migräne
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhter intraokulärer Druck**, Katarakt**, konjunktivale Blutung*
	Häufig	Okuläre Hypertension, subkapsuläre Katarakt, Glaskörperblutung**, reduzierte Sehschärfe*, Sehbehinderung/-störung, Glaskörperabhebung*, Mouches volantes*, Glaskörpertrübungen*, Blepharitis, Augenschmerzen*, Photopsie*, konjunktivales Ödem*, konjunktivale Hyperämie*
	Gelegentlich	Nekrotisierende Retinitis, Endophthalmitis*, Glaukom, Netzhautablösung*, Retinariss*, Hypotonia bulbi*, Vorderkammerentzündung*, Vorderkammerzellen/-trübung*, Missempfindungen im Auge*, Augenlidpruritus, Hyperämie der Sklera*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Dislokation des Implantats* (Implantatmigration) mit oder ohne Hornhautödem/Hornhautdekompensation (siehe auch Abschnitt 4.4), Komplikation beim Einsetzen des Implantats, die zu einer Schädigung des okulären Gewebes führt* (Fehlplatzierung des Implantats)

* Weist darauf hin, dass die Nebenwirkungen eher mit der intravitrealen Injektion in Verbindung gebracht werden (die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist proportional zur Anzahl der durchgeführten Behandlungen).
** In einer 24-monatigen Anwendungsbeobachtung in der Praxis bei der Behandlung des Makulaödems als Folge eines retinalen Venenverschlusses und bei nicht infektiöser Uveitis im posterioren Segment des Auges wurden diese unerwünschten Ereignisse häufiger bei Patienten berichtet, die mehr als 2 Injektionen erhielten, als bei Patienten, die maximal 2 Injektionen erhielten; Kataraktbildung (24,7 % vs. 17,7 %), Kataraktprogression (32,0 % vs. 13,1 %), Glaskörperblutung (6,0 % vs. 2,0 %) und erhöhter IOD (24,0 % vs. 16,6 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diabetisches Makulaödem
Die klinische Sicherheit von OZURDEX bei Patienten mit diabetischem Makulaödem wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, mit einer Scheininjektion kontrollierten Phase-III-Studien untersucht. In beiden Studien wurden insgesamt 347 Patienten randomisiert der Behandlung mit OZURDEX und 350 Patienten der Behandlung mit Scheininjektion zugeteilt.

Die über die gesamte Studiendauer hinweg am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im behandelten Auge der mit OZURDEX behandelten Patienten waren Katarakt und erhöhter intraokulärer Druck (IOD) (siehe unten).

In den dreijährigen klinischen DMÖ-Studien wiesen 87 % der mit OZURDEX behandelten Patienten mit phakem behandeltem Auge zu Studienbeginn eine gewisse Linsentrübung/frühe Katarakt auf. Die Inzidenz aller beobachteten Kataraktarten (d. h. Rindenkatarakt, diabetische Katarakt, Kernkatarakt, subkapsuläre Katarakt, lentikuläre Katarakt, Katarakt) betrug 68 % über die gesamte Studiendauer von drei Jahren bei den mit OZURDEX behandelten Patienten mit phakem behandeltem Auge. 59 % der Patienten mit phakem behandeltem Auge benötigten bis zur abschließenden Untersuchung nach drei Jahren eine Kataraktoperation, wobei die Mehrheit der Operationen im zweiten und dritten Jahr durchgeführt wurde.

Der durchschnittliche IOD im behandelten Auge war zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen gleich (15,3 mmHg). Der durchschnittliche Anstieg des IOD ab dem Ausgangswert betrug in der OZURDEX-Gruppe bei allen Untersuchungen nicht mehr als 3,2 mmHg, wobei der mittlere IOD den höchsten Wert bei der Untersuchung 1,5 Monate nach der Injektion erreichte und sechs Monate nach jeder Injektion nahezu auf die Ausgangswerte zurückging. Die Rate und das Ausmaß des IOD-Anstiegs nach einer OZURDEX-Behandlung haben sich nach wiederholten Injektionen von OZURDEX nicht erhöht.

28 % der mit OZURDEX behandelten Patienten verzeichneten bei einer oder mehreren Untersuchungen während der Studie einen IOD-Anstieg von ≥ 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert. Zu Studienbeginn benötigten 3 % der Patienten IOD-senkende Arzneimittel. Insgesamt benötigten 42 % der Patienten in irgendeiner Phase der dreijährigen Studien IOD-senkende Arzneimittel im behandelten Auge, die Mehrheit dieser Patienten benötigte mehr als eine medikamentöse Behandlung. Die häufigste Nutzung (33 %) erfolgte in den ersten zwölf Monaten und blieb von Jahr zu Jahr ähnlich.

Insgesamt vier der mit OZURDEX behandelten Patienten (1 %) hatten wegen eines IOD-Anstiegs am behandelten Auge einen Eingriff. Ein mit OZURDEX behandelter Patient benötigte einen operativen Eingriff (Trabekulektomie), um den durch Steroide ausgelösten IOD-Anstieg zu beheben, ein Patient hatte eine Trabekulektomie, da Fibrin in der Vorderkammer den Kammerwasserabfluss blockierte, was zu erhöhtem IOD führte. Ein Patient hatte eine Iridotomie wegen eines Engwinkelglaukoms und ein Patient hatte eine Iridektomie infolge einer Kataraktoperation. Bei keinem Patienten war eine Entfernung des Implantats durch Vitrektomie erforderlich, um den IOD zu behandeln.

VAV/ZVV
Die klinische Sicherheit von OZURDEX bei Patienten mit Makulaödem als Folge eines retinalen Zentralvenen- oder Venenastverschlusses wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, mit einer Scheininjektion kontrollierten Phase-III-Studien untersucht. In den beiden Phase-III-Studien wurden insgesamt 427 Patienten randomisiert der Behandlung mit OZURDEX und 426 der Be-

handlung mit einer Scheininjektion zugeteilt. Insgesamt 401 Patienten (94 %), die randomisiert und mit OZURDEX behandelt wurden, haben die initiale Behandlungsphase (bis Tag 180) abgeschlossen.

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

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Diabetisches Makulaödem
Die Wirksamkeit von OZURDEX wurde in zwei dreijährigen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, mit Scheininjektion kontrollierten, parallelen Studien identischen Designs ermittelt, die zusammen 1 048 Patienten eingeschlossen haben (Studien 206207-010 und 206207-011). Insgesamt wurden 351 Patienten randomisiert der Behandlung mit OZURDEX, 347 der Behandlung mit Dexamethason 350 µg und 350 der Behandlung mit Scheininjektion zugeteilt.

Patienten kamen für eine erneute Behandlung in Frage, wenn die Netzhautdicke im Zentralbereich gemäß OCT-Messung (optische Kohärenztomografie) über 175 Mikrometer betrug oder Prüfärzte die OCT-Werte als Beleg für ein verbleibendes Netzhautödem bewerteten, bestehend aus intraretinalen Zysten oder irgendwelcher Bereiche erhöhter Netzhautdicke innerhalb oder außerhalb des Zentralbereichs. Patienten erhielten bis zu sieben Behandlungen in Intervallen von nicht häufiger als ca. alle sechs Monate.

Ausweichtherapien waren im Ermessen der Prüfärzte in jeder Phase zulässig, führten jedoch zum Abbruch der Teilnahme an den Studien.

Aus unterschiedlichen Gründen beendeten insgesamt 36 % der mit OZURDEX behandelten Patienten gegenüber 57 % der mit einer Scheininjektion behandelten Patienten die Teilnahme an der Studie vorzeitig. Die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren bei den Behandlungs- und Scheininjektionsgruppen ähnlich (13 % gegenüber 11 %). Die Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit waren in der OZURDEX-Gruppe geringer als in der Scheininjektionsgruppe (7 % gegenüber 24 %).

Die primären und wichtigen sekundären Endpunkte der Studien 206207-010 und -011 werden in Tabelle 2 dargestellt. Die Verbesserung der Sehfähigkeit in der DEX700-Gruppe wurde durch Kataraktbildung beeinträchtigt – die verbesserte Sehfähigkeit wurde nach Beseitigung der Katarakt wiederhergestellt.

Tabelle 2 Wirksamkeit in Studien 206207-010 und 206207-011 (ITT-Population)

Endpunkt	Studie 206207-010		Studie 206207-011		Zusammengefasste Studien 206207-010 und 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Scheininjektion N = 165	DEX 700 N = 188	Scheininjektion N = 185	DEX 700 N = 351	Scheininjektion N = 350
Änderung des mittleren BCVA-Werts über 3 Jahre, AUC-Methode (Buchstaben)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
p-Wert	0,016		0,366		0,023	
BCVA ≥ 15 Buchstaben Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Jahr 3/ Abschlussuntersuchung (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
p-Wert	0,038		0,003		< 0,001	
Änderung des mittleren BCVA-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Jahr 3/Abschlussuntersuchung (Buchstaben)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
p-Wert	0,020		0,505		0,054	
Änderung der mittleren OCT-Netzhautdicke im Zentralbereich über 3 Jahre, AUC-Methode (µm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Die primären und wichtigen sekundären Endpunkte der zusammengefassten Analyse für pseudophake Patienten werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Wirksamkeit in pseudophaken Patienten (zusammengefasste Studien 206207-010 und 206207-011)

Endpunkt	DEX 700 N = 86	Scheininjektion N = 101	p-Wert
Änderung des mittleren BCVA-Werts über 3 Jahre, AUC-Methode (Buchstaben)	6,5	1,7	< 0,001
BCVA ≥ 15 Buchstaben Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Jahr 3/Abschlussuntersuchung (%)	23,3	10,9	0,024
Änderung des mittleren BCVA-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Jahr 3/Abschlussuntersuchung	6,1	1,1	0,004
Änderung der mittleren OCT-Netzhautdicke im Zentralbereich über 3 Jahre, AUC-Methode (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Die primären und wichtigen sekundären Endpunkte der zusammengefassten Analyse für Patienten, die zuvor irgendeine Behandlung erhalten haben, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Wirksamkeit bei Patienten mit jeglicher vorheriger Behandlung (zusammengefasste Studien 206207-010 und 206207-011)

Endpunkt	DEX 700 N = 247	Scheininjektion N = 261	p-Wert
Änderung des mittleren BCVA-Werts über 3 Jahre, AUC-Methode (Buchstaben)	3,2	1,5	0,024
BCVA ≥ 15 Buchstaben Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Jahr 3/Abschlussuntersuchung (%)	21,5	11,1	0,002
Änderung des mittleren BCVA-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Jahr 3/Abschlussuntersuchung	2,7	0,1	0,055
Änderung der mittleren OCT-Netzhautdicke im Zentralbereich über 3 Jahre, AUC-Methode (µm)	-126,1	-39,0	< 0,001

VAV/ZVV

Die Wirksamkeit von OZURDEX wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, mit einer Scheininjektion kontrollierten, parallelen Studien identischen Designs ermittelt, die zusammen 1 267 Patienten umfassten, welche randomisiert mit Dexamethason-Implantaten (350 µg oder 700 µg) oder mit einer Scheininjektion behandelt wurden (Studien 206207-008 und 206207-009). Insgesamt 427 Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit OZURDEX, 414 der Behandlung mit Dexamethason 350 µg und 426 der Behandlung mit der Scheininjektion zugeteilt.

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

Der Anteil der Patienten, die den primären Wirksamkeitswert von ≥ 15 Buchstaben Verbesserung gegenüber dem BCVA-Ausgangswert nach der Injektion eines einzelnen Implantats erzielten, ist in Tabelle 5 dargestellt. Eine Wirkung der Behandlung zeigte sich zum ersten Beobachtungszeitpunkt an Tag 30. Die maximale Wirkung der Behandlung wurde an Tag 60 beobachtet und der Unterschied in der Anzahl der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, fiel zu allen Zeitpunkten bis Tag 90 nach der Injektion statistisch signifikant zugunsten von OZURDEX gegenüber der Scheininjektion aus. Auch an Tag 180 wurde weiterhin ein größerer Anteil an Patienten beobachtet, die im Vergleich zu den mit der Scheininjektion behandelten Patienten im Rahmen der Behandlung mit OZURDEX eine Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben bezogen auf den BCVA-Ausgangswert aufwiesen.

Tabelle 5 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert des bestkorrigierten Visus im behandelten Auge aufwiesen (zusammengefasst, ITT-Population)

Visite	OZURDEX N = 427	Scheininjektion N = 426
Tag 30	21,3 % [a]	7,5 %
Tag 60	29,3 % [a]	11,3 %
Tag 90	21,8 % [a]	13,1 %
Tag 180	21,5 %	17,6 %

[a] Anteil ist bei OZURDEX signifikant höher als bei der Scheininjektion (p < 0,001)

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

In jeder Phase-III-Studie und in der zusammengefassten Analyse wiesen die kumulativen Ansprechkurven für die Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben (3 Zeilen) bezogen auf den BCVA signifikante Unterschiede zwischen OZURDEX und der Scheininjektion auf (p < 0,001), wobei mit OZURDEX behandelte Patienten frühzeitiger eine 3-Zeilen-Verbesserung beim BCVA erzielten als mit der Scheininjektion behandelte Patienten.

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

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

Patienten, die einen BCVA-Wert von < 84 ODER in der optischen Kohärenztomografie (OCT) eine Netzhautdicke von > 250 Mikrometern aufwiesen und für die eine Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes kein Risiko darstellte, waren für eine OZURDEX-

Behandlung in einer nicht verblindeten Verlängerung der Studie geeignet. Von den Patienten, die in der nicht verblindeten Phase behandelt wurden, erhielten 98 % 5 bis 7 Monate nach der initialen Behandlung eine OZURDEX-Injektion.

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

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

Uveitis
Die klinische Wirksamkeit von OZURDEX wurde in einer einzelnen, multizentrischen, verblindeten, randomisierten Studie zur Behandlung einer nicht infektiösen Entzündung des posterioren Segments des Auges bei Patienten mit Uveitis ermittelt.

Insgesamt 229 Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit Dexamethason-Implantaten (350 µg oder 700 µg) oder mit Scheininjektion zugeteilt. Davon wurden insgesamt 77 Patienten randomisiert der Behandlung mit OZURDEX, 76 Patienten der Behandlung mit Dexamethason 350 µg und 76 der Behandlung mit der Scheininjektion zugeteilt. Insgesamt 95 % der Patienten haben die 26 Wochen dauernde Studie abgeschlossen.

Der Anteil der Patienten mit einem Glaskörpertrübungswert von 0 im behandelten Auge in Woche 8 (primärer Endpunkt) war bei OZURDEX viermal so hoch (46,8 %) wie bei der Scheininjektion (11,8 %), $p < 0,001$. Die statistische Überlegenheit blieb bis einschließlich Woche 26 bestehen ($p \leq 0,014$), wie in Tabelle 6 dargestellt.

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

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

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

Tabelle 6 Anteil der Patienten mit einem Glaskörpertrübungswert von null und einer Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben ab dem Ausgangswert des bestkorrigierten Visus im behandelten Auge (ITT-Population)

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für OZURDEX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für retinalen Gefäßverschluss sowie für diabetisches Makulaödem gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

In den beiden konfirmatorischen DMÖ-Studien wurden Plasmakonzentrationen von einer Untergruppe von Patienten vor der intravitrealen Injektion sowie an Tag 1, 7 und 21 sowie 1,5 und 3 Monate nach der intravitrealen Injektion eines einzelnen Implantats mit 350 µg oder 700 µg Dexamethason bestimmt. 100 % der Plasma-Dexamethason-Konzentrationswerte der 350-µg-Dosisgruppe und 90 % der 700-µg-Dosisgruppe lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,05 ng/ml). Der höchste Plasmakonzentrationswert von 0,102 ng/ml wurde bei einem Patienten in der 700-µg-Gruppe gemessen. Es gab keine Anzeichen dafür, dass die Plasma-Dexamethason-Konzentration mit dem Alter, dem Körpergewicht oder dem Geschlecht der Patienten zusammenhängt.

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:

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

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

Der Applikator, der das Implantat enthält, ist in einem versiegelten Folienbeutel mit Trocknungsmittel verpackt. Der Beutel ist in einer Thermoformschale mit Deckel verpackt, die wiederum in einem Umkarton verpackt ist.

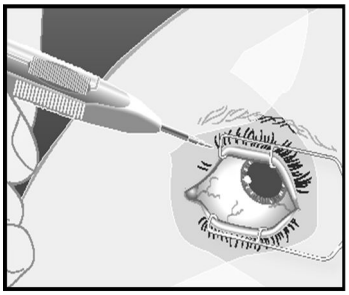
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

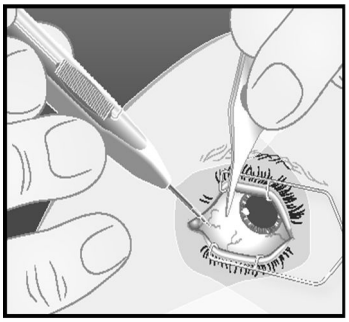
Den Applikator nicht verwenden, wenn die Versiegelung des Folienbeutels mit dem Applikator beschädigt ist. Sobald der Folienbeutel geöffnet ist, muss der Applikator sofort verwendet werden.

Verabreichung von OZURDEX

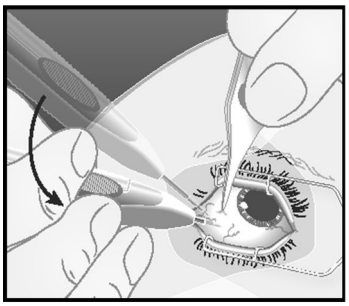
1) Halten Sie den Applikator der Länge nach parallel zum Limbus.



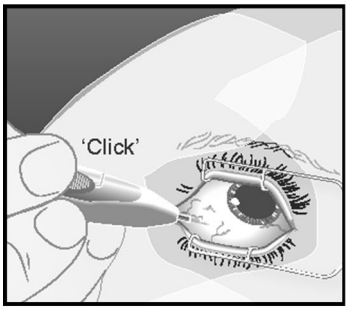
2) Richten Sie ihn in schrägem Winkel mit dem Kanülenschliff der Nadel nach oben (also von der Sklera abgewandt) auf die Sklera. Schieben Sie die Spitze der Nadel in der Sklera parallel zum Limbus etwa 1 mm vor.



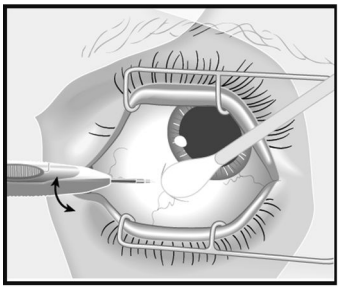
3) Ändern Sie die Richtung und richten Sie den Applikator senkrecht zum Zentrum des Auges aus, um einen geführten skleralen Zugang zu schaffen.
Schieben Sie die Nadel vor, bis sie in den Glaskörperraum eingedrungen ist.
Die Nadel darf nur bis zu dem Punkt vorgeschoben werden, an dem die Hülse um die Nadel die Konjunktiva berührt.



4) Drücken Sie die Auslösetaste des Applikators langsam herunter, bis Sie einen hörbaren und/oder spürbaren Klick vernehmen. Bevor Sie den Applikator aus dem Auge zurückziehen, stellen Sie bitte sicher, dass die Auslösetaste vollständig heruntergedrückt ist und mit der Oberfläche des Applikators bündig abschließt.



5) Ziehen Sie den Applikator in der gleichen Richtung heraus, in der Sie ihn in den Glaskörper vorgeschoben haben.



6) Entsorgen Sie den Applikator sofort nach erfolgter Behandlung in einem geeigneten Sammelgefäß.
Der OZURDEX-Applikator darf nur einmal verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/638/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. SCHULUNGSMATERIAL

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes auf der Fachinformation mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse:

arzneimittelsuche.abbvie.de/results.html?q=ozurdex&nodeType=damSearchTag

LAB-10024