

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant intravitréen avec applicateur.

Dispositif d'injection à usage unique, contenant un implant en forme de tige, non visible. L'implant mesure environ 0,46 mm de diamètre et 6 mm de long.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse (voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

OMD

Une nouvelle administration peut être envisagée chez les patients traités par OZURDEX qui ont présenté une réponse initiale au traitement et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier une nouvelle fois de ce traitement, sans être exposés à un risque significatif.

Une nouvelle administration peut être réalisée après environ six mois si le patient présente une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne, secondaire à la récurrence ou à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

À ce jour, il n'y a aucune donnée concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'OZURDEX.

Occlusion veineuse rétinienne et uvéite

Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement, sans être exposés à un risque significatif (voir rubrique 5.1).

Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois sont très limitées (voir rubrique 5.1).

Pour les informations concernant les données de sécurité disponibles, à ce jour, après administrations répétées au-delà de 2 implants dans les indications d'uvéite non infectieuse du segment postérieur et d'occlusion veineuse rétinienne, voir rubrique 4.8.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).

Groupes de patients particuliers

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance hépatique

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique présentant

- un œdème maculaire diabétique
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne

La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX dans le traitement de l'uvéite dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

OZURDEX est un implant intravitréen à usage unique avec applicateur réservé à la voie intravitréenne uniquement.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Le patient doit être informé qu'il doit s'administrer un collyre antibiotique à large spectre durant les trois jours précédant et les 3 jours suivant chaque injection. Avant l'injection, la peau périoculaire, les paupières et la surface oculaire doivent être désinfectées (par exemple avec quelques gouttes d'une solution à base de povidone iodée à 5 % sur la conjonctive, comme lors des essais cliniques pour l'approbation d'OZURDEX) et une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en

aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir rubrique 6.6). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitrénne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions d'administration de l'implant intravitréen.

Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre alors un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

À la suite de l'injection intravitrénne, les patients doivent continuer à recevoir un traitement antibiotique à large spectre.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection périoculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments.
- Œil aphaque avec rupture de lacapsule postérieure du cristallin.
- Œil avec implant dans la chambre antérieure (ICA), implant intraoculaire à fixation iridienne ou transsclérale et rupture de la capsule postérieure du cristallin.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les injections intravitrénnes, dont les injections d'OZURDEX, peuvent être associées à une endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. Le suivi peut consister en une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'injection, une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie entre deux et sept jours après l'injection.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai, p. ex. douleur oculaire, vision trouble, etc. (voir rubrique 4.8).

Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, notamment ceux qui ont un implant postérieur (suite à une chirurgie de la cataracte, par exemple) et/ou ceux qui présentent une ouverture de l'iris vers la cavité vitrénne (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. La migration de l'implant vers la chambre antérieure peut entraîner un œdème de la cornée. Un œdème de la cornée sévère persistant pourrait évoluer jusqu'à nécessiter une greffe de cornée. Chez ces patients,

hormis les patients présentant une contre-indication (voir rubrique 4.3) qui ne doivent pas recevoir OZURDEX, OZURDEX doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de permettre le diagnostic et la prise en charge précoces de la migration du dispositif.

L'administration de corticostéroïdes dont OZURDEX, peut provoquer des cataractes (notamment des cataractes sous-capsulaires postérieures), une élévation de la PIO, un glaucome cortisonique induit par les corticostéroïdes et peut entraîner des infections oculaires secondaires.

Dans les études cliniques dans l'OMD sur trois ans, 59 % des patients dont l'œil phaque a été traité par OZURDEX ont subi une chirurgie de la cataracte de l'œil étudié (voir rubrique 4.8).

Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaqes recevant une seconde injection (voir rubrique 4.8). Un seul patient sur 368 a dû subir une intervention chirurgicale de la cataracte au cours du premier traitement et trois patients sur 302 durant le second traitement. Dans l'étude portant sur l'uvéite non-infectieuse, 1 patient sur les 62 patients phaqes a subi une intervention chirurgicale de la cataracte à la suite d'une seule injection.

La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvéite non infectieuse du segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR et un OMD. Ceci pourrait être imputable à la procédure d'injection intravitréenne ou à l'utilisation concomitante de traitements anti-inflammatoires à base de corticostéroïdes ou non-stéroïdiens locaux et/ou systémiques. Aucun traitement n'est nécessaire dans la mesure où la résolution est spontanée.

Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. L'augmentation de la PIO est généralement contrôlée par des médicaments visant à diminuer la PIO (voir rubrique 4.8). Parmi les patients présentant une augmentation de la PIO supérieure ou égale à 10 mmHg par rapport à la pression intraoculaire initiale, la grande majorité présentait cette augmentation entre 45 et 60 jours après l'injection. Par conséquent, une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les patients âgés de moins de 45 ans présentant un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une inflammation du segment postérieur de l'œil sous forme d'uvéite non-infectieuse sont plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infection oculaire virale (par exemple, par Herpès simplex) et ne doivent pas être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif.

La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est donc pas recommandé.

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. De ce fait, OZURDEX n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Un nombre limité de patients atteints de diabète de type 1 a été suivi dans le cadre d'études de phase III, et la réponse à OZURDEX chez ces patients n'était pas significativement différente de celle des patients diabétiques de type 2.

Dans l'occlusion veineuse rétinienne, un traitement anticoagulant a été utilisé par 2 % des patients traités par OZURDEX. Aucun événement indésirable hémorragique n'a été rapporté chez ces patients.

Dans l'OMD, un traitement anticoagulant était utilisé par 8 % des patients traités. Parmi les patients traités par anticoagulants, la fréquence des événements indésirables hémorragiques a été similaire dans le groupe traité par OZURDEX et dans les groupes placebo (29 % contre 32 %). Parmi les patients non traités par anticoagulants, 27 % des patients traités par OZURDEX ont rapporté des événements indésirables hémorragiques contre 20 % dans le groupe placebo. Une hémorragie du vitré a été signalée dans une proportion plus élevée de patients traités par OZURDEX que ceux qui étaient sous anticoagulants (11 %) par rapport aux patients non traités par anticoagulants (6 %).

Des médicaments antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, ont été utilisés chez jusqu'à 56 % des patients, lors des études cliniques. Chez les patients recevant de façon concomitante un traitement antiagrégant plaquettaire, des événements indésirables hémorragiques ont été rapportés avec un pourcentage légèrement plus élevé dans le groupe OZURDEX (jusqu'à 29 %) par rapport au groupe placebo (jusqu'à 23 %), et ce indépendamment de l'indication ou du nombre de traitements. L'événement indésirable hémorragique le plus fréquemment signalé était l'hémorragie conjonctivale (jusqu'à 24 %).

OZURDEX doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

Troubles de la vision

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'absorption systémique est minimale et aucune interaction n'est attendue.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal ont montré des effets tératogènes après administration topique oculaire (voir rubrique 5.3). Il n'existe aucune donnée relative à l'administration par voie intravitréenne de la dexaméthasone chez la femme enceinte. Un traitement systémique à long terme par corticostéroïdes durant la grossesse augmente le risque de retard de croissance intra-utérin et d'insuffisance surrénalienne du nouveau-né. De ce fait, bien que l'exposition systémique à la dexaméthasone après traitement intraoculaire local soit considérée comme très faible, un traitement par OZURDEX n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

La dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'est attendu sur le nourrisson en raison de la voie d'administration et des taux systémiques résultants. Toutefois, OZURDEX n'est pas recommandé durant l'allaitement sauf en cas de nécessité avérée.

Fécondité

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Ozurdex sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

OZURDEX peut avoir un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients peuvent présenter une diminution temporaire de leur vision après l'injection

intravitréenne d'OZURDEX (voir rubrique 4.8). Ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés après un traitement par OZURDEX sont identiques à ceux observés fréquemment lors d'un traitement par corticoïdes ophtalmiques ou lors d'injections intravitréennes (élévation de la PIO, cataracte et hémorragie conjonctivale ou vitrénne, respectivement).

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés, mais plus graves, incluent l'endophtalmie, la rétinite nécrosante, le décollement de la rétine et la déchirure rétinienne.

À l'exception des céphalées et des migraines, aucun effet indésirable systémique lié au médicament n'a été identifié dans le cadre de l'utilisation d'OZURDEX.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant liés au traitement par OZURDEX au cours des études cliniques de phase III (OMD, OBVR/OVCR et uvéite) et lors de notifications spontanées ont été répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau ci-dessous selon la convention suivante :

Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	Très fréquent	Pression intraoculaire augmentée**, cataracte**, hémorragie conjonctivale*
	fréquent	Hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré**, acuité visuelle réduite*, trouble/altération de la vision, décollement du vitré*, corps flottants du vitré*, opacités du vitré*, blépharite, douleur oculaire*, photopsie*, œdème conjonctival*, hyperémie conjonctivale*
	Peu fréquent	Rétinite nécrosante, endophtalmite*, glaucome, décollement de la rétine*, déchirure rétinienne*, hypotonie de l'œil*, inflammation de la chambre antérieure*, effet tyndall cellulaire*, sensation anormale dans l'œil*, prurit de la paupière, hyperémie sclérale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Déplacement du dispositif* (migration de l'implant) avec ou sans œdème de la cornée (voir également rubrique 4.4), complication de l'insertion du dispositif entraînant des lésions des tissus oculaires* (mauvais positionnement de l'implant)

* Effets indésirables considérés comme étant liés à la procédure d'injection intravitréenne (la fréquence de ces effets indésirables est proportionnelle au nombre de traitements reçus)

** Dans une étude observationnelle conduite en pratique clinique courante sur 24 mois dans le traitement d'œdèmes maculaires suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une uvéite non-infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil, ces effets indésirables ont été plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu >2 injections par rapport aux patients ayant reçu ≤2 injections ; apparition d'une cataracte (24,7% vs 17,7%), progression de la cataracte (32,0% vs 13,1%), hémorragie du vitré (6,0% vs 2,0%), et élévation de la PIO (24,0% vs 16,6%).

Description de certains effets indésirables

Œdème maculaire diabétique

La tolérance d'OZURDEX chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo. Dans les 2 études, un total de 347 patients ont été randomisés et ont reçu OZURDEX et 350 patients ont reçu un placebo.

Pendant toute la durée de l'étude, la cataracte et l'augmentation de la PIO étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX (voir ci-dessous).

Dans les études cliniques de l'OMD sur trois ans, 87 % des patients dont l'œil phaque a été traité par OZURDEX présentaient à l'inclusion un certain degré d'opacification du cristallin/de cataracte précoce. Pour l'ensemble des études sur trois ans, l'incidence de tous les types de cataracte observés (p. ex., cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, cataracte lenticulaire, cataracte) était de 68 % chez les patients dont l'œil phaque a été traité par OZURDEX tout au long de l'étude. 59 % des patients dont l'œil phaque a été étudié, ont dû subir une chirurgie de la cataracte avant la visite finale à trois ans, la majorité des interventions ayant été réalisée au cours des 2^e et 3^e années.

La PIO moyenne dans l'œil étudié était la même à l'inclusion dans les deux groupes de traitement (15,3 mmHg). L'augmentation moyenne par rapport à la PIO initiale n'a pas dépassé 3,2 mmHg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX ; la PIO moyenne étant maximale lors de la visite réalisée 1,5 mois après l'injection et retrouvant environ sa valeur à l'inclusion dans les 6 mois suivants l'injection. Le taux et l'amplitude de l'augmentation de la PIO suite à un traitement par OZURDEX n'ont pas augmenté suite à une nouvelle injection.

Chez 28 % des patients traités par OZURDEX, l'augmentation de la PIO était ≥ 10 mm Hg par rapport à la valeur initiale lors d'une ou de plusieurs visites de l'étude. À l'inclusion 3 % des patients ont eu recours à un ou plusieurs médicaments visant à diminuer la PIO. Dans l'ensemble 42 % des patients ont eu recours à des médicaments visant à réduire la PIO à un moment ou à un autre au cours des études sur trois ans, avec une majorité de patients recevant plus d'un traitement. L'utilisation maximale (33 %) a eu lieu au cours des 12 premiers mois et est restée similaire d'une année sur l'autre.

Au total, 4 patients (1 %) traités par OZURDEX ont subi une intervention de l'œil étudié pour traiter une augmentation de la PIO. Un patient a dû subir une intervention chirurgicale par incision (trabéculéctomie) suite à une augmentation de la PIO cortisonique ; un patient a subi une trabéculéctomie suite à la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'évacuation de l'humeur aqueuse, provoquant ainsi une augmentation de la PIO ; un patient a subi une iridotomie pour un glaucome à angle fermé et un patient a subi une iridectomie secondaire à une chirurgie de la cataracte. Aucun patient n'a eu recours à un retrait de l'implant par vitrectomie pour contrôler la PIO.

OBVR/OVCR

La tolérance clinique d'OZURDEX chez les patients présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale ou de la branche veineuse rétinienne a été évaluée par deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo. Au total, 427 patients ont été randomisés pour recevoir OZURDEX et 426 pour recevoir un placebo au cours de ces deux études de

phase III. Au total, 401 patients (94 %) randomisés et traités par OZURDEX ont complété la période initiale de traitement (jusqu'au 180^e jour).

47,3 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX.

Le profil de tolérance chez les patients souffrant d'une OBVR était similaire à celui observé chez les patients souffrant d'une OVCR. Toutefois, l'incidence globale des effets indésirables était plus importante dans le sous-groupe de patients atteints d'OVCR.

L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) avec OZURDEX, atteignait son maximum au 60^e jour pour retrouver son niveau initial au 180^e jour. Les augmentations de la PIO n'ont pas nécessité de traitement ou ont été prises en charge au moyen de traitements locaux administrés de façon temporaire, visant à diminuer la PIO. Pendant la période initiale de traitement, 0,7 % (3/421) des patients ayant reçu OZURDEX ont nécessité une intervention au laser ou chirurgicale pour la prise en charge de l'élévation de la PIO, contre 0,2 % (1/423) des patients ayant reçu un placebo.

Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à celui faisant suite à la première injection. 54 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'incidence de l'augmentation de la PIO (24,9 %) était similaire à celle observée à la suite de la première injection, et de la même manière, la PIO a retrouvé sa valeur initiale au 180^e jour. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après an qu'après les 6 premiers mois de traitement.

Uvéite

La tolérance clinique d'OZURDEX chez des patients présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse a été évaluée par une seule étude, multicentrique, en aveugle et randomisée.

Au total, 77 patients ont été randomisés pour recevoir OZURDEX et 76 pour recevoir un placebo. Au total, 73 patients (95 %) randomisés et traités par OZURDEX ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.

L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <http://ansm.sante.fr>

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et corrigée par un traitement, si le médecin le juge nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires, Code ATC : S01BA01

Il a été démontré que la dexaméthasone, corticostéroïde puissant, permettait de supprimer l'inflammation en inhibant l'œdème, les dépôts de fibrine, les fuites capillaires et la migration phagocytaire de la réponse inflammatoire. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une cytokine qui atteint des concentrations élevées lors du développement de l'œdème maculaire. C'est un facteur puissant de perméabilité vasculaire. Il a été démontré que les corticostéroïdes inhibaient l'expression du VEGF. De plus, les corticostéroïdes empêchent la sécrétion de prostaglandines, dont certaines ont été identifiées comme des médiateurs de l'œdème maculaire cystoïde.

Efficacité et sécurité clinique Œdème maculaire diabétique

L'efficacité d'OZURDEX a été évaluée dans deux études cliniques de trois ans, multicentriques, en groupes parallèles, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo dont la méthodologie était identique et qui ont inclus au total 1 048 patients (études 206207-010 et 206207-011). 351 patients ont reçu OZURDEX, 347 ont reçu de la dexaméthasone 350 µg et 350 patients ont reçu un placebo.

Les patients étaient éligibles pour une nouvelle administration lorsque l'épaisseur rétinienne dans la sous-zone centrale était > 175 microns selon les mesures par tomographie en cohérence optique (OCT) ou selon l'interprétation de l'OCT par les investigateurs visant à déterminer tout signe d'œdème rétinien résiduel composé de kystes rétiniens ou toute augmentation de l'épaisseur rétinienne à l'intérieur ou à l'extérieur de la sous-zone centrale. Les patients ont reçu jusqu'à sept traitements à intervalles réguliers, souvent inférieurs à six mois.

Un traitement de secours était autorisé à tout moment pendant l'étude, à la discrétion des investigateurs, mais devait entraîner la sortie du patient des études.

Au total, 36 % des patients traités par OZURDEX sont sortis de l'étude, toutes raisons confondues, contre 57 % des patients recevant un placebo. Les taux de sortie d'étude suite à un événement indésirable étaient similaires dans les groupes traités et placebo (13 % versus 11 %). Le taux de sortie d'étude pour manque d'efficacité était plus faible dans le groupe OZURDEX que dans le groupe placebo (7 % versus 24 %).

Les critères principaux et secondaires d'évaluation des études 206207-010 et 011 sont répertoriés dans le tableau 2. L'amélioration de la vision dans le groupe sous DEX 700 a été confondue par l'apparition d'une cataracte. L'amélioration de la vision a été rétablie après ablation de la cataracte.

Tableau 2. Efficacité dans les études 206207-010 et 206207-011 (Population ITT)

Critère d'évaluation	Étude 206207-010		Étude 206207-011		Études poolées 206207-010 et 206207-011	
	DEX 700 n = 163	Placebo n = 165	DEX 700 n = 188	Placebo n = 185	DEX 700 n = 351	Placebo n = 350
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
Valeur de p	0,016		0,366		0,023	
Amélioration ≥ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0

Valeur de <i>p</i>	0,038		0,003		< 0,001	
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
Valeur de <i>p</i>	0,020		0,505		0,054	
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
Valeur de <i>p</i>	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Les critères principaux et secondaires d'évaluation pour l'analyse poolée portant sur les patients pseudophaques sont répertoriés dans le tableau 3.

Tableau 3. Efficacité chez les patients pseudophaques (études poolées 206207-010 et 206207-011)

Critère d'évaluation	DEX 700 n = 86	Placebo n = 101	Valeur de <i>p</i>
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	6,5	1,7	< 0,001
Amélioration ≥ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	23,3	10,9	0,024
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	6,1	1,1	0,004
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Les critères principaux et secondaires d'évaluation pour l'analyse poolée portant sur les patients ayant pris un traitement antérieur, quel qu'il soit, sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 4. Efficacité chez les patients ayant pris un traitement antérieur, quel qu'il soit (études poolées 206207-010 et 206207-011)

Critère d'évaluation	DEX 700 n = 247	Placebo n = 261	Valeur de <i>p</i>
Variation moyenne de la MAVC à 3 ans, approche ASC (lettres)	3,2	1,5	0,024
Amélioration ≥ 15 lettres de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (%)	21,5	11,1	0,002
Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à 3 ans/visite finale (lettre)	2,7	0,1	0,055
Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT dans le sous-champ central à 3 ans, approche ASC (µm)	-126,1	-39,0	< 0,001

OBVR/OVCR

L'efficacité d'OZURDEX a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques, parallèles, randomisées en double aveugle versus placebo dont la méthodologie était identique et qui ont inclus au total 1 267 patients randomisés pour recevoir un traitement par implant à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo (études 206207-008 et 206207-009). 427 patients ont reçu OZURDEX, 414 de la dexaméthasone 350 µg et 426 patients ont reçu un placebo.

D'après les résultats d'analyses poolées, le groupe traité par un implant d'OZURDEX a montré un taux supérieur, statistiquement significatif, de répondeurs (définis comme les patients présentant une amélioration par rapport à la valeur initiale ≥ 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC), 90 jours après l'injection d'un implant par rapport au groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,001$).

Le tableau 5 indique la proportion de patients présentant une amélioration ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée après injection d'un seul implant. On a observé un effet du traitement dès la première visite de contrôle au 30^e jour. L'efficacité maximale du traitement a été observée au 60^e jour et une différence statistiquement significative en faveur d'OZURDEX a été observée pour le taux de répondeurs par comparaison au placebo, à tous les points de mesure jusqu'au 90^e jour suivant l'injection. Au 180^e jour, le taux de répondeurs présentant une amélioration ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC, restait numériquement plus important pour le groupe traité par OZURDEX, que pour le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 5. Proportion de patients ayant présenté une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée de l'œil traité (combinée, ITT)

Visite	OZURDEX n = 427	Placebo n = 426
30 ^e jour	21,3 % ^a	7,5 %
60 ^e jour	29,3 % ^a	11,3 %
90 ^e jour	21,8 % ^a	13,1 %
180 ^e jour	21,5 %	17,6 %

^a Proportion significativement plus importante avec OZURDEX par comparaison avec le placebo ($p < 0,001$)

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante avec OZURDEX en comparaison avec le placebo, à tous les points de mesure.

Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolées, le délai d'amélioration ≥ 15 lettres (3 lignes) dans les courbes de réponse cumulées relatives à la mesure de la MAVC était significativement différent entre OZURDEX, et le placebo ($p < 0,001$). Les patients traités par OZURDEX atteignaient cette amélioration d'acuité visuelle de 3 lignes plus tôt que les patients ayant reçu le placebo.

OZURDEX était numériquement supérieur au placebo dans la prévention de la perte de vision. En effet, une proportion plus faible de patients présentait une détérioration de la vision ≥ 15 lettres dans le groupe OZURDEX au cours de la période d'évaluation de 6 mois.

Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolées, l'épaisseur moyenne de la rétine était significativement inférieure et la réduction moyenne par rapport à la mesure initiale était significativement plus importante avec OZURDEX (-207,9 microns) qu'avec le placebo (-95,0 microns) au 90^e jour ($p < 0,001$, données poolées). L'effet du traitement évalué par la mesure de la MAVC au 90^e jour est donc conforté par ces données anatomiques. Au 180^e jour, la réduction de l'épaisseur moyenne de la rétine n'était pas significative (-119,3 microns), en comparaison avec le groupe placebo.

Les patients ayant une valeur de MAVC < 84 ou présentant une épaisseur rétinienne > 250 microns, mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT), et qui selon l'investigateur ne présentaient pas de risque, ont pu poursuivre le traitement par OZURDEX dans le cadre d'une extension de l'étude en ouvert. Parmi les patients traités lors de cette extension, 98 % d'entre eux ont reçu une injection d'OZURDEX 5 à 7 mois après le traitement initial.

Comme lors du traitement initial, la réponse maximale a été observée au 60^e jour de la phase en ouvert. Les taux de réponses cumulées étaient supérieurs lors de la période en ouvert chez les patients ayant

reçu deux injections consécutives d'OZURDEX, par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'injection d'OZURDEX durant la période initiale.

La proportion de répondeurs à chaque point de mesure restait toujours plus importante après le second traitement qu'après le premier traitement. En revanche, lorsque le traitement est retardé de 6 mois on observe une proportion plus faible de répondeurs, à tous les points de mesure de la phase ouverte, par rapport aux patients ayant reçu une seconde injection d'OZURDEX.

Uvéite

L'efficacité clinique d'OZURDEX dans le traitement d'une inflammation oculaire non infectieuse du segment postérieur chez des patients atteints d'uvéite a été évaluée par une seule étude multicentrique, en aveugle et randomisée.

Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir des implants à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo. Sur ces 229 patients, 77 ont été randomisés pour recevoir OZURDEX, 76 pour recevoir de la dexaméthasone 350 µg et 76 patients pour recevoir un placebo. Au total, 95 % des patients ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.

La proportion de patients présentant un score de voile vitréen de 0 dans l'œil étudié à la semaine 8 (critère principal d'évaluation) était 4 fois supérieure avec OZURDEX (46,8 %) qu'avec un placebo (11,8 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,014$), comme le montre le tableau 6.

Les courbes des taux de réponse cumulées (délai d'obtention d'un score de voile vitréen de 0) étaient significativement différentes pour le groupe OZURDEX par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), les patients ayant reçu de la dexaméthasone présentant un délai d'action plus rapide et une meilleure réponse au traitement.

La réduction du voile vitréen s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle. La proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC (Meilleure Acuité Visuelle Corrigée) pour l'œil étudié à la semaine 8 était plus de 6 fois supérieure avec OZURDEX (42,9 %) qu'avec un placebo (6,6 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été obtenue à la semaine 3 et maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,001$), comme le montre le tableau 6.

La proportion de patients ayant besoin de traitements de secours depuis la période initiale jusqu'à la semaine 8 était près de 3 fois inférieure avec OZURDEX (7,8 %) qu'avec un placebo (22,4 %), $p = 0,012$.

Tableau 6. Proportion de patients ayant présenté un score de voile vitréen de zéro et une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée de l'œil traité (population en intention de traiter)

Visite	Score de voile vitréen de zéro		Amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée	
	DEX 700 n = 77	Placebo n = 76	DEX 700 n = 77	Placebo n = 76
Semaine 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % ^a	3,9 %
Semaine 6	42,9 % ^a	9,2 %	41,6 % ^a	7,9 %
Semaine 8	46,8 % ^a	11,8 %	42,9 % ^a	6,6 %
Semaine 12	45,5 % ^a	13,2 %	41,6 % ^a	13,2 %
Semaine 16	40,3 % ^b	21,1 %	39,0 % ^a	13,2 %
Semaine 20	39,0 % ^c	19,7 %	40,3 % ^a	13,2 %
Semaine 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

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec OZURDEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'occlusion veineuse rétinienne et l'œdème maculaire diabétique (voir rubrique 4.2 pour en savoir plus sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez 21 patients issus des deux études d'efficacité portant sur l'OVR sur 6 mois, les concentrations plasmatiques ont été mesurées avant administration et aux 7^e, 30^e, 60^e et 90^e jours suivant l'injection intravitréenne d'un seul implant intravitréen contenant 350 µg ou 700 µg de dexaméthasone. 95 % des concentrations plasmatiques en dexaméthasone mesurées pour le groupe ayant reçu un dosage à 350 µg et 86 % de ces concentrations pour le groupe ayant reçu un dosage à 700 µg étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (0,05 ng/mL). La valeur la plus élevée de la concentration plasmatique (0,094 ng/mL) a été observée chez un sujet du groupe ayant reçu un dosage à 700 µg. La concentration plasmatique en dexaméthasone ne semblait pas liée à l'âge, au poids ou encore au sexe des patients.

Les concentrations plasmatiques ont été obtenues auprès d'un sous-groupe de patients dans les deux études pivots portant sur l'OMD avant l'administration du produit et aux jours 1, 7 et 21, ainsi qu'aux mois 1,5 et 3, suivant l'injection intravitréenne d'un seul implant intravitréen contenant 350 µg ou 700 µg de dexaméthasone. 100 % des concentrations plasmatiques en dexaméthasone mesurées pour le groupe ayant reçu une dose de 350 µg et 90 % de ces concentrations pour le groupe ayant reçu une dose de 700 µg étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (0,05 ng/mL). La valeur la plus élevée de la concentration plasmatique (0,102 ng/mL) a été observée chez un sujet du groupe ayant reçu la dose de 700 µg. La concentration plasmatique en dexaméthasone ne semblait pas être liée à l'âge, au poids ou encore au sexe des patients.

Dans une étude de six mois réalisée chez le singe, après une seule injection intravitréenne d'OZURDEX, la concentration maximale (C_{max}) en dexaméthasone de l'humeur vitrée était de 100 ng/mL au 42^e jour suivant l'injection et de 5,57 ng/mL au 91^e jour. La dexaméthasone était toujours décelable dans le vitré 6 mois après l'injection. La concentration en dexaméthasone se classait ainsi : rétine > iris > corps ciliaire > humeur vitrée > humeur aqueuse > plasma.

Dans une étude de métabolisme *in vitro*, après incubation, pendant 18 heures, de dexaméthasone marquée au C14 avec des échantillons de cornée humaine, de corps ciliaire, d'iris, de choroïde, de rétine, d'humeur vitrée et de tissu scléral, aucun métabolite n'a été retrouvé. Ces résultats sont en accord avec ceux provenant d'autres études sur le métabolisme oculaire chez le lapin et le singe.

La dexaméthasone est transformée en lipides et métabolites hydrosolubles pouvant être excrétés dans la bile et l'urine.

La matrice d'OZURDEX se dégrade progressivement en acide lactique et acide glycolique par simple hydrolyse. Elle se décompose ensuite en dioxyde de carbone et en eau.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des doses largement supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, et de ce fait ont peu de pertinence clinique.

Aucune donnée relative à la génotoxicité, à la cancérogenèse ou à la toxicité sur la reproduction ou le développement n'est disponible pour OZURDEX. La dexaméthasone est tératogène chez la souris et le lapin après application topique ophtalmique.

L'exposition à la dexaméthasone de l'œil sain/non traité par diffusion contralatérale a été observée chez les lapins après administration de l'implant dans le segment postérieur de l'œil.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison ester.
Acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison acide.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque kit contient :

Un implant en forme de tige, stérile, à libération prolongée, contenant 700 microgrammes de dexaméthasone, inséré dans l'aiguille (acier inoxydable) d'un applicateur jetable.

L'applicateur se compose d'un piston (acier inoxydable) situé à l'intérieur d'une aiguille dans laquelle un implant est placé et maintenu en position par une gaine (silicone). Le piston est contrôlé par un levier situé sur le côté du corps de l'applicateur. L'aiguille est protégée par un capuchon et le levier par une languette de sécurité.

L'applicateur contenant l'implant est conditionné dans un sachet en aluminium contenant un agent dessiccatif.

6.6 Précautions particulières de mise au rebut et autres manipulations

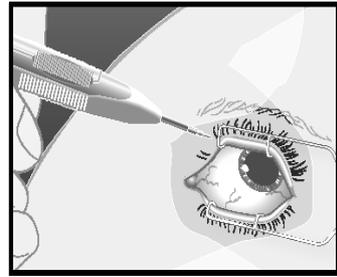
OZURDEX est à usage unique.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

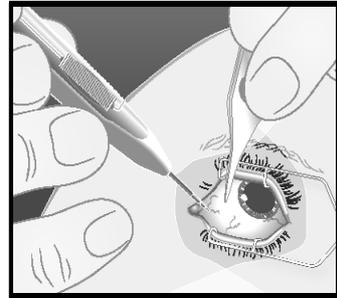
Si le sachet en aluminium contenant l'applicateur est endommagé, ce dernier ne doit pas être utilisé. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Administration d'OZURDEX

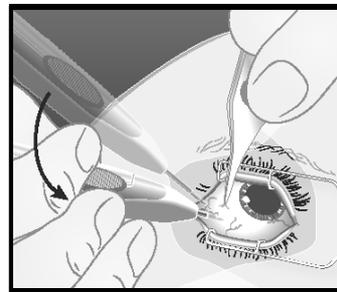
1) Maintenir l'axe longitudinal de l'applicateur parallèle au limbe.



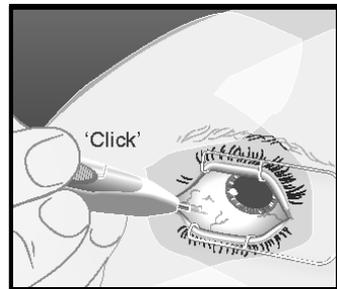
2) Approcher l'applicateur jusqu'à pénétrer la sclère selon un angle oblique ; le biseau de l'aiguille doit être orienté vers le haut, à l'opposé de la sclère. Insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, en la maintenant parallèle au limbe.



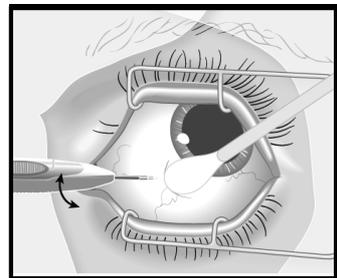
3) Rediriger l'aiguille vers le centre de l'œil dans la cavité vitréenne pour créer une voie sclérale temporaire. Enfoncer l'aiguille jusqu'à ce qu'elle pénètre la cavité vitréenne. Ne pas enfoncer l'aiguille au-delà du point de contact entre la gaine et la conjonctive.



4) Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur.



5) Retirer l'applicateur en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.



6) Immédiatement après le traitement, jeter l'applicateur en respectant les consignes de sécurité.
L'applicateur d'OZURDEX est exclusivement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/638/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27/07/2010
Date de dernier renouvellement : 23/03/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou à l'issue d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque).

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de la nouvelle indication dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des documents d'information finaux avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que suite aux échanges et en accord avec les autorités nationales de chaque état membre où OZURDEX est commercialisé, au moment du

lancement et après le lancement, tous les ophtalmologistes des établissements où OZURDEX est expédié pour être utilisé, ont à leur disposition une version mise à jour du matériel d'information à destination du patient.

Le matériel d'information à destination du patient doit être disponible sous forme de brochure et de CD audio contenant les principaux éléments suivants :

- Notice d'information destinée au patient
- Comment se préparer à une injection d'OZURDEX
- Quelles sont les étapes à suivre après un traitement par OZURDEX
- Les principaux signes et symptômes des effets indésirables graves, notamment : détérioration de la vision après l'injection ; douleurs ou gêne dans ou autour de l'œil ; rougeur de l'œil qui ne cesse de se dégrader ; augmentation des corps flottants ou des tâches dans le champ visuel ; sécrétion oculaire
- Les situations nécessitant l'intervention urgente d'un professionnel de santé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET L'EMBALLAGE PRIMAIRE

BOÎTE ET SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur dexaméthasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient :

Acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison ester.

Acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison acide.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un implant intravitréen avec applicateur.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Administration intravitréenne.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas utiliser si le sachet en aluminium est endommagé.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/638/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE L'APPLICATEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur

dexaméthasone

Administration intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 implant

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur dexaméthasone

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si l'un des effets secondaires devient grave ou si vous remarquez tout effet secondaire non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin. Voir rubrique 4.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce qu'OZURDEX et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'OZURDEX ?
3. Comment OZURDEX est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OZURDEX ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QU'OZURDEX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

La substance active contenue dans OZURDEX est la dexaméthasone. La dexaméthasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes.

OZURDEX est utilisé dans le traitement de patients adultes présentant :

- Une baisse de la vision due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients ayant déjà été opérés de la cataracte ou n'ayant pas précédemment répondu à un autre type de traitement ou chez qui un autre type de traitement ne convient pas.
- L'œdème maculaire diabétique est un gonflement de la membrane photosensible située au fond de l'œil, appelée « macula ». L'OMD est une affection touchant certains patients diabétiques.
- Une perte de la vision, provoquée par une occlusion des veines oculaires. Cette occlusion entraîne l'accumulation de liquide, à l'origine d'un gonflement dans la zone de la rétine (la membrane photosensible située au fond de l'œil) qu'on appelle la macula.

Un gonflement de la macula peut entraîner des dommages qui affectent la vision centrale utilisée dans des activités telles que la lecture. OZURDEX agit en réduisant ce gonflement maculaire, ce qui permet de réduire ou même prévenir l'apparition de nouvelles lésions de la macula.

- Une inflammation de l'arrière de l'œil. Cette inflammation entraîne une diminution de la vision et/ou la présence de corps flottants (points noirs ou filaments qui se déplacent dans le champ de vision). OZURDEX agit en réduisant cette inflammation.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT L'ADMINISTRATION D'OZURDEX ?

N'utilisez jamais OZURDEX :

- si vous êtes allergique à la dexaméthasone ou à l'un des autres composants contenu dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous présentez une infection, quelle qu'elle soit, dans l'œil ou autour de l'œil (bactérienne, virale ou fongique)
- si vous souffrez d'un glaucome ou d'une tension élevée dans l'œil que votre traitement ne parvient pas à maîtriser correctement
- si l'œil qui doit être traité n'a pas de cristallin et présente une rupture de la capsule (« l'enveloppe ») postérieure du cristallin
- si l'œil qui doit être traité a subi une chirurgie de la cataracte et a un implant dans la chambre antérieure (implant intraoculaire de chambre antérieure) ou un implant fixé sur la partie blanche de l'œil (sclère) ou la partie colorée de l'œil (iris) et présente une rupture de la capsule (« l'enveloppe ») postérieure du cristallin

Avertissements et précautions

Avant l'injection d'OZURDEX, signalez à votre médecin :

- si vous avez subi une intervention chirurgicale pour le traitement de la cataracte, de l'iris (la partie colorée de l'œil qui contrôle la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil) ou pour l'ablation du gel (également appelé vitré) qui se trouve à l'intérieur de l'œil
- si vous prenez un traitement pour fluidifier le sang
- si vous prenez un traitement anti-inflammatoire stéroïdien ou non stéroïdien par voie orale ou appliqué dans l'œil
- si vous avez eu une infection oculaire due au virus Herpès simplex (ulcère sur l'œil ayant mis du temps à disparaître ou bien vésicules sur l'œil)

L'injection d'OZURDEX peut occasionnellement entraîner une infection à l'intérieur de l'œil, des douleurs oculaires ou une rougeur de l'œil ou un décollement ou une déchirure de la rétine. Il est important d'identifier et de traiter ces symptômes dès que possible. Prévenez immédiatement votre médecin si, après l'injection, vous présentez des douleurs oculaires qui s'accroissent ou une gêne plus importante, une rougeur de l'œil qui s'accroît, des points lumineux clignotants et une augmentation soudaine des corps flottants, une vision partiellement obstruée, une diminution de la vision ou une plus grande sensibilité à la lumière.

Chez certains patients, il est possible que la tension oculaire augmente avec un éventuel développement d'un glaucome. Il se peut que vous ne le remarquiez pas. Votre médecin vous surveillera donc régulièrement et, si nécessaire, vous prescrira un traitement pour diminuer votre tension oculaire.

Chez la majorité des patients n'ayant pas encore subi une chirurgie de la cataracte, une opacification du cristallin (cataracte) peut survenir après des injections répétées d'OZURDEX. Dans ce cas, votre vision sera diminuée et vous aurez probablement besoin d'une chirurgie pour traiter votre cataracte. Votre médecin vous aidera à décider du moment le plus adapté pour subir cette intervention, mais vous devez savoir que, jusqu'à ce que vous soyez prêt pour cette opération, votre vision peut être aussi mauvaise, voire plus mauvaise, qu'avant le début du traitement par OZURDEX.

L'implant peut se déplacer de l'arrière vers l'avant de l'œil chez les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin et/ou une ouverture dans l'iris. Ceci peut entraîner un gonflement de la couche transparente située à l'avant de l'œil et entraîner une vision floue. Si ces symptômes persistent et ne sont pas traités, une greffe de tissus pourrait être nécessaire.

L'injection d'OZURDEX dans les deux yeux simultanément n'a fait l'objet d'aucune étude et n'est pas recommandée. Votre praticien ne doit pas vous injecter OZURDEX dans les deux yeux simultanément.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

L'utilisation d'OZURDEX chez les enfants et les adolescents n'a fait l'objet d'aucune étude. Son administration n'est donc pas recommandée dans cette population.

Autres médicaments et OZURDEX

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

OZURDEX n'a jamais été utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent. OZURDEX ne doit pas être utilisé durant la grossesse ou l'allaitement, à moins que votre médecin ne l'estime absolument nécessaire. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre OZURDEX.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre vision peut être légèrement réduite pendant un court moment juste après l'administration d'OZURDEX. Dans ce cas, il est déconseillé de conduire ou de manipuler des outils ou machines jusqu'à ce que vous ayez retrouvé une vision correcte.

3. COMMENT UTILISER OZURDEX ?

Toutes les injections d'OZURDEX seront réalisées par un ophtalmologiste expérimenté dans ce domaine.

La dose recommandée est d'un implant administré par injection dans votre œil. Si les effets de l'injection disparaissent et si votre médecin le préconise, un second implant pourra alors être injecté dans votre œil.

Votre médecin vous demandera de mettre des gouttes antibiotiques tous les jours pendant 3 jours dans votre œil avant et après chaque injection afin de prévenir toute infection oculaire. Veuillez suivre ces instructions avec attention.

Le jour de l'injection, il se peut que votre médecin vous administre des gouttes antibiotiques pour prévenir une infection. Avant l'injection, votre médecin nettoiera votre œil et vos paupières. Votre médecin vous appliquera également un anesthésique local afin de réduire ou prévenir la douleur éventuelle lors de l'injection. Il se peut que vous entendiez un « clic » pendant l'injection d'OZURDEX. Ceci est tout à fait normal.

Des instructions détaillées sur la procédure d'injection d'OZURDEX, destinées à votre médecin, se trouvent dans la boîte du médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

OZURDEX est susceptible d'entraîner les effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10) :

Augmentation de la tension dans l'œil, opacification du cristallin (cataracte), saignements à la surface de l'œil*.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

Tension élevée dans l'œil opacité à l'arrière du cristallin, saignements à l'intérieur de l'œil*, détérioration de la vision*, difficultés à voir nettement, décollement du gel de l'œil au niveau de la membrane photosensible située au fond de l'œil (décollement du vitré)*, impression de tâches devant les yeux (incluant les corps flottants)*, impression d'être dans la brume ou le brouillard*, inflammation de la paupière, douleur oculaire*, vision de points lumineux*, gonflement de la couche tapissant la partie blanche de l'œil*, rougeur de l'œil*, maux de tête.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

Inflammation sévère de l'arrière de l'œil (généralement due à une infection virale), infection ou inflammation grave de l'intérieur de l'œil*, glaucome (maladie oculaire dans laquelle l'augmentation de la tension oculaire est associée à des lésions du nerf optique), décollement de la couche photosensible qui tapisse l'arrière de l'œil* (décollement de la rétine), déchirure de la membrane photosensible qui tapisse l'arrière de l'œil (déchirure rétinienne)*, diminution de la pression intraoculaire associée à une fuite du gel (vitré) de l'intérieur de l'œil*, inflammation de la partie antérieure de l'œil*, augmentation du taux de protéines et de cellules à l'avant de l'œil en raison d'une inflammation*, sensation anormale dans l'œil*, démangeaison de la paupière, rougeur du blanc de l'œil*, migration de l'implant OZURDEX depuis la partie postérieure de l'œil vers la partie antérieure, provoquant une vision trouble ou une diminution de la vision et qui peut, ou non, entraîner un gonflement de la partie transparente de l'œil (cornée)*, mauvais positionnement accidentel de l'implant OZURDEX*, migraine.

** Ces effets indésirables peuvent être liés à la procédure d'injection, et non pas à l'implant OZURDEX lui-même. Plus le nombre d'injections reçues est élevé, plus ces effets sont susceptibles de survenir.*

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <http://ansm.sante.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER OZURDEX ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser OZURDEX après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le sachet de l'implant après la mention « EXP : ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Que contient OZURDEX ?

- La substance active est la dexaméthasone.
- Chaque implant contient 700 microgrammes de dexaméthasone.
- Les autres composants sont : acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison ester et acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) 50:50 à terminaison acide.

Qu'est-ce qu'OZURDEX et contenu de l'emballage extérieur ?

OZURDEX est un implant en forme de tige, conservé à l'intérieur de l'aiguille d'un applicateur. L'applicateur est placé dans sachet en aluminium fermé hermétiquement, avec un sachet d'agent dessiccatif. Le sachet est lui-même placé dans une boîte. Une boîte contient un applicateur, avec un implant à usage unique. L'applicateur devra être jeté après utilisation.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Allemagne

Fabricant

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road,
Westport
Co. Mayo
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien/

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

България

Алерган България ЕООД
Тел.: +359 (0) 800 20 280

Magyarország

Allergan Hungary Kft.
Tel.: +36 80 100 101

Česká republika

Allergan CZ s.r.o.
Tel: +420 800 188 818

Malta

Allergan Pharmaceuticals Ireland
+356 27780331 (MT)

Danmark

AbbVie A/S Tlf: +45 72 30 20 28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Tel.: 00800
222843 33 (gebührenfrei) Tel.: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

Allergan Baltics UAB

Norge

AbbVie AS Tlf: +47 67 81 80 00

Tel: + 372 634 6109

Ελλάδα/Κύπρος

Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 74 73 300

España

AbbVie Spain, S.L.U. Tel: +34 913840910

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Tel: 1800 931 787 (IE)
+356 27780331 (MT)

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Allergan S.p.A.
Tel: + 39 06 509 562 90

Latvija

Allergan Baltics UAB
Tel: +371 676 60 831

Lietuva

Allergan Baltics UAB
Tel: +37052 072 777

Österreich

AbbVie GmbH Tel: +43 1 20589-0

Polska

Allergan Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 256 3700

Portugal

AbbVie, Lda. Tel.: +351 (0)21 1908400

România

Allergan S.R.L.
Tel: +40 21 301 53 02

Slovenija

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

Slovenská republika

Allergan SK s.r.o.
Tel: +421 800 221 223

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

[À fournir dans la boîte]

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé et incluent les rubriques numérotées du RCP, qui fournissent des informations pratiques sur l'utilisation du médicament. Veuillez également consulter le RCP pour prendre connaissance de toutes les informations concernant le produit.

INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.
- un œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir le RCP, rubrique 5.1)
- une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse

4.2 Posologie et mode d'administration

OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir le RCP, rubrique 4.4).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir le RCP, rubrique 4.4).

Groupes de patients particuliers

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Mode d'administration

OZURDEX est un implant intravitréen à usage unique avec applicateur réservé à la voie intravitréenne uniquement.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Le patient doit être informé qu'il doit s'administrer un collyre antibiotique à large spectre durant les trois jours précédant et les 3 jours suivant chaque injection. Avant l'injection, la peau périoculaire, les paupières et la surface oculaire doivent être désinfectées (par exemple avec quelques gouttes d'une solution à base de povidone iodée à 5 % sur la conjonctive, comme lors des essais cliniques pour l'approbation d'OZURDEX) et une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir le RCP, rubrique 6.6). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitrénne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions d'administration de l'implant intravitréen.

Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre alors un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

À la suite de l'injection intravitréenne, les patients doivent continuer à recevoir un traitement antibiotique à large spectre.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.
- Infection périoculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments.
- Œil aphaque avec rupture de la capsule postérieure du cristallin.
- Œil avec implant dans la chambre antérieure (ICA), implant intraoculaire à fixation iridienne ou transsclérale et rupture de la capsule postérieure du cristallin.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les injections intravitréennes, dont les injections d'OZURDEX, peuvent être associées à une endophtalmie, une inflammation intraoculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il convient de toujours appliquer les techniques d'asepsie appropriées à l'injection. De plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire. Le suivi peut consister en une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'injection, une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie entre deux et sept jours après l'injection.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai, p. ex., douleur oculaire, vision trouble, etc. (voir le RCP, rubrique 4.8).

Tous les patients présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin, notamment ceux qui ont un implant postérieur (suite à une chirurgie de la cataracte, par exemple) et/ou ceux qui présentent une ouverture de l'iris vers la cavité vitréenne (suite à une iridectomie, par exemple) avec ou sans antécédents de vitrectomie, ont un risque de migration de l'implant vers la chambre antérieure. La migration de l'implant vers la chambre antérieure peut entraîner un œdème de la cornée. Un œdème de la cornée sévère persistant pourrait évoluer jusqu'à nécessiter une greffe de cornée. Chez ces patients, hormis les patients présentant une contre-indication (voir le RCP rubrique 4.3) qui ne doivent pas recevoir OZURDEX, OZURDEX doit être administré avec prudence et uniquement après une évaluation attentive des risques et bénéfices. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de permettre le diagnostic et la prise en charge précoces de la migration du dispositif.

L'administration de corticostéroïdes, dont OZURDEX, peut provoquer des cataractes (notamment des cataractes sous-capsulaires postérieures), une élévation de la PIO, un glaucome cortisonique induit par les corticostéroïdes et peut entraîner des infections oculaires secondaires.

Dans les études cliniques dans l'OMD sur trois ans, 59 % des patients dont l'œil phaque a été traité par OZURDEX ont subi une chirurgie de la cataracte de l'œil étudié (voir le RCP rubrique 4.8).

Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non-infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR. Dans les études cliniques portant sur l'OBVR/OVCR, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaqes recevant une seconde injection (voir le RCP rubrique 4.8). Un seul patient sur 368 a dû subir une intervention chirurgicale de la cataracte au cours du premier traitement et trois patients sur 302 durant le second traitement. Dans l'étude portant sur l'uvéite non-infectieuse, 1 patient sur les 62 patients phaqes a subi une intervention chirurgicale de la cataracte à la suite d'une seule injection.

La prévalence d'une hémorragie conjonctivale chez les patients présentant une uvéite non infectieuse du segment postérieur apparaît plus élevée par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR et un OMD. Ceci pourrait être imputable à la procédure d'injection intravitréenne ou à l'utilisation concomitante de traitements anti-inflammatoires à base de corticostéroïdes ou non-stéroïdiens locaux et/ou systémiques. Aucun traitement n'est nécessaire dans la mesure où la résolution est spontanée.

Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. L'augmentation de la PIO est généralement contrôlée par des médicaments visant à diminuer la PIO (voir le RCP rubrique 4.8). Parmi les patients présentant une augmentation de la PIO supérieure ou égale à 10 mmHg par rapport à la pression intraoculaire initiale, la grande majorité présentait cette augmentation entre 45 et 60 jours après l'injection. Par conséquent, une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les patients âgés de moins de 45 ans présentant un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une inflammation du segment postérieur de l'œil sous forme d'uvéite non-infectieuse sont plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infection oculaire virale (par exemple, par *Herpès simplex*) et ne doivent pas être utilisés en cas d'*Herpès simplex* oculaire actif.

La tolérance et l'efficacité d'OZURDEX administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Un traitement bilatéral de façon simultanée n'est donc pas recommandé.

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne avec ischémie rétinienne significative. De ce fait, OZURDEX n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Un nombre limité de patients atteints de diabète de type 1 a été suivi dans le cadre d'études de phase III, et la réponse à OZURDEX chez ces patients n'était pas significativement différente de celles des patients diabétiques de type 2.

Dans l'occlusion veineuse rétinienne, un traitement anticoagulant a été utilisé par 2 % des patients traités par OZURDEX. Aucun événement indésirable hémorragique n'a été rapporté chez ces patients. Dans l'OMD, un traitement anticoagulant a été utilisé par 8 % des patients traités. Parmi les patients traités par anticoagulants, la fréquence des événements indésirables hémorragiques a été similaire dans le groupe traité par OZURDEX et dans les groupes placebo (29 % contre 32 %). Parmi les patients non traités par anticoagulants, 27 % des patients traités par OZURDEX ont rapporté des événements indésirables hémorragiques contre 20 % dans le groupe placebo. Une hémorragie du vitré a été signalée dans une proportion plus élevée de patients traités par OZURDEX que ceux qui étaient sous anticoagulants (11 %) par rapport aux patients non traités par anticoagulants (6 %).

Des médicaments antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, ont été utilisés chez jusqu'à 56 % des patients, lors des études cliniques. Chez les patients recevant de façon concomitante un traitement antiagrégant plaquettaire, des événements indésirables hémorragiques ont été rapportés avec un pourcentage légèrement plus élevé dans le groupe OZURDEX (jusqu'à 29 %) par rapport au groupe placebo (jusqu'à 23 %), et ce indépendamment de l'indication ou du nombre de traitements. L'événement indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté était l'hémorragie conjonctivale (24 %).

OZURDEX doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

Troubles de la vision

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'absorption systémique est minimale et aucune interaction n'est attendue.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal ont montré des effets tératogènes après administration topique oculaire (voir le RCP rubrique 5.3). Il n'existe aucune donnée relative à l'administration par voie intravitréenne de la dexaméthasone chez la femme enceinte. Un traitement systémique à long terme par corticostéroïdes durant la grossesse augmente le risque de retard de croissance intra-utérin et d'insuffisance surrénalienne du nouveau-né. De ce fait, bien que l'exposition systémique à la dexaméthasone après traitement intraoculaire local soit considérée comme très faible, un traitement par OZURDEX n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

La dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'est attendu sur le nourrisson en raison de la voie d'administration et des taux systémiques résultants. Toutefois, OZURDEX n'est pas recommandé durant l'allaitement sauf en cas de nécessité avérée.

Fécondité

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Ozurdex sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

OZURDEX peut avoir un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients peuvent présenter une diminution temporaire de leur vision après l'injection intravitréenne d'OZURDEX (voir le RCP rubrique 4.8). Ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés après un traitement par OZURDEX sont identiques à ceux observés fréquemment lors de traitement par corticoïdes ophtalmiques ou lors d'injections intravitréennes (élévation de la PIO, cataracte et hémorragie conjonctivale ou vitrénne, respectivement).

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés, mais plus graves incluent l'endophtalmie, la rétinite nécrosante, le décollement de la rétine et la déchirure rétinienne.

À l'exception des céphalées et des migraines, aucun effet indésirable systémique lié au médicament n'a été identifié dans le cadre de l'utilisation d'OZURDEX.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant liés au traitement par OZURDEX au cours des études cliniques de phase III (OMD, OBVR/OVCR et uvéite) et lors de notifications spontanées ont été indiqués par classe de système d'organes MedDRA dans le tableau ci-dessous selon la convention suivante :

Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
Affections du système nerveux	fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Migraine
Affections oculaires	Très fréquent	Pression intraoculaire augmentée**, cataracte**, hémorragie conjonctivale*
	fréquent	Hypertension oculaire, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré**, acuité visuelle réduite*, troubles/altération de la vision, décollement du vitré*, corps flottants du vitré*, opacités du vitré*, blépharite, douleur oculaire*, photopsie*, œdème conjonctival*, hyperémie conjonctivale*
	Peu fréquent	Rétine nécrosante, endophtalmite*, glaucome, décollement de la rétine*, déchirure rétinienne*, hypotonie de l'œil*, inflammation de la chambre antérieure*, effet tyndall cellulaire*, sensation anormale dans l'œil*, prurit de la paupière, hyperémie sclérale*
Troubles généraux et anomalies	Peu fréquent	Déplacement du dispositif* (migration de

au site d'administration		l'implant) avec ou sans œdème de la cornée (voir également rubrique 4.4 du RCP), complication de l'insertion du dispositif entraînant des lésions des tissus oculaires* (mauvais positionnement de l'implant)
--------------------------	--	---

* Effets indésirables considérés comme étant liés à la procédure d'injection intravitréenne (la fréquence de ces effets indésirables est proportionnelle au nombre de traitements reçus).

** Dans une étude observationnelle conduite en pratique clinique courante sur 24 mois dans le traitement d'œdèmes maculaires suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une uvéite non-infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil, ces effets indésirables ont été plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu >2 injections par rapport aux patients ayant reçu ≤2 injections ; apparition d'une cataracte (24,7% vs 17,7%), progression de la cataracte (32,0% vs 13,1%), hémorragie du vitré (6,0% vs 2,0%), et élévation de la PIO (24,0% vs 16,6%).

Description de certains effets indésirables

Œdème maculaire diabétique

La tolérance d'OZURDEX chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo. Dans les 2 études randomisées, un total de 347 patients ont reçu OZURDEX et 350 patients ont reçu un placebo.

Pendant toute la durée de l'étude, la cataracte et l'augmentation de la PIO étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX (voir ci-dessous).

Dans les études cliniques de l'OMD sur trois ans, 87 % des patients dont l'œil phaque a été traité par OZURDEX présentaient à l'inclusion un certain degré d'opacification du cristallin/de cataracte précoce. Pour l'ensemble des études sur trois ans, l'incidence de tous les types de cataracte observés (p. ex. cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, cataracte lenticulaire, cataracte) était de 68 % chez les patients dont l'œil phaque a été traité par OZURDEX tout au long de l'étude. 59 % des patients dont l'œil phaque a été étudié, ont dû subir une chirurgie de la cataracte avant la visite finale à trois ans, la majorité des interventions ayant été réalisée au cours des 2^e et 3^e années.

La PIO moyenne dans l'œil étudié était la même à l'inclusion dans les deux groupes de traitement (15,3 mmHg). L'augmentation moyenne par rapport à la PIO initiale n'a pas dépassé 3,2 mmHg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX ; la PIO moyenne étant maximale lors de la visite réalisée 1,5 mois après l'injection et retrouvant environ sa valeur à l'inclusion dans les 6 mois suivants l'injection. Le taux et l'amplitude de l'augmentation de la PIO suite à un traitement par OZURDEX n'ont pas augmenté suite à une nouvelle injection.

Chez 28 % des patients traités par OZURDEX, l'augmentation de la PIO était ≥ 10 mm Hg par rapport à la valeur initiale lors d'une ou de plusieurs visites de l'étude. À l'inclusion 3 % des patients ont eu recours à un ou plusieurs médicaments visant à diminuer la PIO. Dans l'ensemble 42 % des patients ont eu recours à des médicaments visant à réduire la PIO à un moment ou à un autre au cours des études sur trois ans, avec une majorité de patients recevant plus d'un traitement. L'utilisation maximale (33 %) a eu lieu au cours des 12 premiers mois et est restée similaire d'une année sur l'autre.

Au total, 4 patients (1 %) traités par OZURDEX ont subi une intervention de l'œil étudié pour traiter une augmentation de la PIO. Un patient a dû subir une intervention chirurgicale par incision (trabéculéctomie) suite à une augmentation de la PIO cortisonique ; un patient a subi une trabéculéctomie suite à la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'évacuation de l'humeur aqueuse, provoquant ainsi une augmentation de la PIO ; un patient a subi une iridotomie pour un glaucome à angle fermé et un patient a subi une iridectomie secondaire à une chirurgie de la cataracte. Aucun patient n'a eu recours à un retrait de l'implant par vitrectomie pour contrôler la PIO.

OBVR/OVCR

La tolérance clinique d'OZURDEX chez les patients présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale ou de la branche veineuse rétinienne a été évaluée par deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo. Au total, 427 patients ont été randomisés pour recevoir OZURDEX et 426 pour recevoir un placebo au cours de ces deux études de phase III. Au total, 401 patients (94 %) randomisés et traités par OZURDEX ont complété la période initiale de traitement (jusqu'au 180^e jour).

47,3 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'augmentation de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX.

Le profil de tolérance chez les patients souffrant d'une OBVR était similaire à celui observé chez les patients souffrant d'une OVCR. Toutefois, l'incidence globale des effets indésirables était plus importante dans le sous-groupe de patients atteints d'OVCR.

L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) avec OZURDEX, atteignait son maximum au 60^e jour pour retrouver son niveau initial au 180^e jour. Les augmentations de la PIO n'ont pas nécessité de traitement ou ont été prises en charge au moyen de traitements locaux administrés de façon temporaire, visant à diminuer la PIO. Pendant la période initiale de traitement, 0,7 % (3/421) des patients ayant reçu OZURDEX ont nécessité une intervention au laser ou chirurgicale pour la prise en charge de l'élévation de la PIO, contre 0,2 % (1/423) des patients ayant reçu un placebo.

Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'OZURDEX était similaire à celui faisant suite à la première injection. 54 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'incidence de l'augmentation de la PIO (24,9 %) était similaire à celle observée à la suite de la première injection, et de la même manière, la PIO a retrouvé sa valeur initiale au 180^e jour. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement.

Uvéite

La tolérance clinique d'OZURDEX chez des patients présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse a été évaluée par une seule étude, multicentrique, en aveugle et randomisée.

Au total, 77 patients ont été randomisés pour recevoir OZURDEX et 76 pour recevoir un placebo. Au total, 73 patients (95 %) randomisés et traités par OZURDEX ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.

L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu OZURDEX.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <http://ansm.sante.fr>

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et corrigée par un traitement, si le médecin le juge nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des doses largement supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, et de ce fait ont peu de pertinence clinique.

Aucune donnée relative à la génotoxicité, à la cancérogenèse ou à la toxicité sur la reproduction ou le développement n'est disponible pour OZURDEX. La dexaméthasone est tératogène chez la souris et le lapin après application topique ophthalmique.

L'exposition à la dexaméthasone de l'œil sain/non traité par diffusion contralatérale a été observée chez les lapins après administration de l'implant dans le segment postérieur de l'œil.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.6 Précautions particulières de mise au rebut et autres manipulations

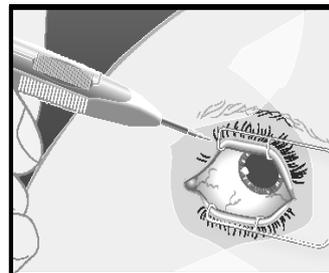
OZURDEX est à usage unique.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

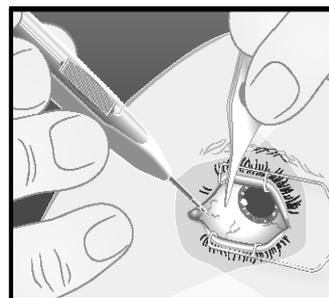
Si le sachet en aluminium contenant l'applicateur est endommagé, ce dernier ne doit pas être utilisé. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Administration d'OZURDEX

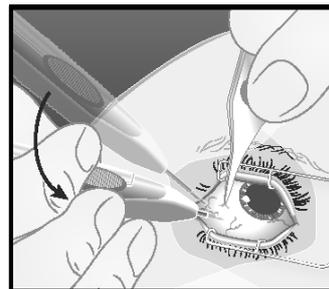
- 1) Maintenir l'axe longitudinal de l'applicateur parallèle au limbe.



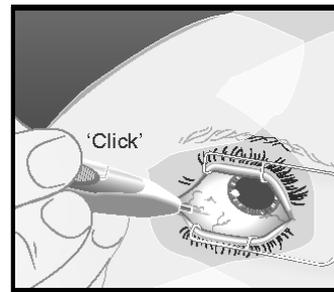
- 2) Approcher l'applicateur jusqu'à pénétrer la sclère selon un angle oblique ; le biseau de l'aiguille doit être orienté vers le haut, à l'opposé de la sclère. Insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, en la maintenant parallèle au limbe.



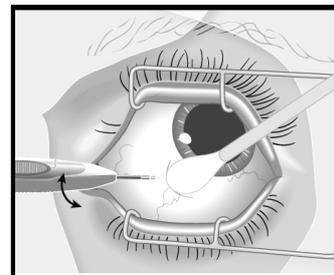
- 3) Rediriger l'aiguille vers le centre de l'œil dans la cavité vitrénne pour créer une voie sclérale temporaire. Enfoncer l'aiguille jusqu'à ce qu'elle pénètre la cavité vitrénne. Ne pas enfoncer l'aiguille au-delà du point de contact entre la gaine et la conjonctive.



- 4) Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur.



- 5) Retirer l'applicateur en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.



- 6) Immédiatement après le traitement, jeter l'applicateur en respectant les consignes de sécurité.
L'applicateur d'OZURDEX est exclusivement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.