

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrOZURDEX®

Implant intravitréen de dexaméthasone
Implant, 0,7 mg, pour injection intravitréenne

Corticostéroïde

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
10 février 2011

Date de révision :
15 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262968

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	10
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	16
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	18
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	20
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ÉTUDES CLINIQUES	22
14.1	Études cliniques par indication.....	22
	Traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR	22
	Traitement de l'uvéite postérieure.....	25
	Traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD).....	27
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone) est indiqué pour :

- le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine;
- le traitement de l'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil;
- le traitement des patients adultes atteints d'œdème maculaire diabétique qui sont pseudophaques.

1.1 Enfants (< 18 ans)

OZURDEX n'est pas recommandé chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité d'OZURDEX n'ont pas été étudiées dans cette population de patients.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'implant intravitréen de dexaméthasone est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à la dexaméthasone, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- les patients atteints d'une infection oculaire ou périoculaire évolutive ou soupçonnée, y compris la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite herpétique épithéliale évolutive (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses;
- les patients atteints de glaucome à un stade avancé;
- les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres corticostéroïdes;
- les patients aphaques ayant subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin;
- les patients porteurs d'une lentille de chambre antérieure ayant subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour injection ophtalmique intravitréenne seulement.

OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste qualifié qui a de l'expérience dans les injections intravitréennes.

L'administration d'OZURDEX dans les 2 yeux en même temps n'est pas recommandée.

Après l'injection, il faut surveiller le patient afin de pouvoir le traiter rapidement en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire.

L'administration d'OZURDEX est recommandée lorsqu'il y a des signes d'œdème maculaire ou de fuite vasculaire dans la macula.

L'administration d'OZURDEX est également recommandée lorsque le patient présente des signes d'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil.

OZURDEX ne doit pas être administré :

- aux patients ayant une infection oculaire ou périoculaire évolutive ou soupçonnée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS);
- aux patients atteints d'un glaucome à un stade avancé;
- aux patients aphaques ayant subi une rupture de la capsule postérieure du cristallin;
- aux patients porteurs d'une lentille de chambre antérieure ayant subi une rupture de la capsule postérieure du cristallin;
- aux patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants de ce produit ou à d'autres corticostéroïdes.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) est de 1 implant OZURDEX (le contenu entier d'un applicateur à usage unique d'OZURDEX à 0,7 mg).

La dose recommandée pour le traitement des patients adultes atteints d'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil est de 700 mcg par œil (le contenu entier d'un applicateur à usage unique d'OZURDEX à 0,7 mg).

La dose recommandée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) est de 700 mcg par œil (le contenu entier d'un applicateur à usage unique d'OZURDEX à 0,7 mg).

Chez les patients atteints d'OMD, une nouvelle injection d'OZURDEX est recommandée en présence d'œdème maculaire (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Les données sur l'administration répétée du médicament à moins de 6 mois d'intervalle sont très limitées (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES), mais il existe actuellement plus d'information sur l'administration de plus de 2 injections pour le traitement de l'uvéite et de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR. Une étude d'observation d'une durée de 2 ans a montré que l'administration de plus de 2 injections consécutives était associée à une augmentation de la fréquence de certains effets indésirables. Par conséquent, pas plus de 2 injections consécutives d'OZURDEX ne doivent être pratiquées, et un intervalle d'environ 6 mois doit être respecté entre les 2 injections.

Les patients chez qui l'amélioration de la vision se maintient ne doivent pas être traités de nouveau. Ceux qui présentent une détérioration de la vision qui n'est pas ralentie par OZURDEX ne doivent pas être traités de nouveau.

L'administration de doses répétées doit être envisagée seulement chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, de l'avis du médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement par OZURDEX sans être exposés à un risque important.

4.4 Administration

Implant intravitréen dans un applicateur à usage unique, administré par voie intravitréenne seulement. Chaque applicateur ne peut être utilisé que pour traiter un seul œil.

L'injection par voie intravitréenne doit être pratiquée dans des conditions d'asepsie contrôlées qui comprennent le port de gants stériles ainsi que l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum oculaire stérile (ou l'équivalent). Il est recommandé de désinfecter la peau de la région périoculaire, la paupière ainsi que la surface oculaire (ce qui comprend l'application de gouttes de solution de povidone iodée à 5 % sur la conjonctive) et d'administrer un anesthésique local adapté avant l'injection.

Retirer le sachet d'aluminium de l'emballage et vérifier qu'il n'est pas endommagé. Ensuite, ouvrir le sachet dans un champ stérile et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer avec précaution le capuchon de l'applicateur. Tenir l'applicateur d'une main et tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle se détache.

Il ne faut pas tordre ni plier la languette. Tenir le grand axe de l'applicateur parallèlement au limbe et, en maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut (à l'opposé de la sclère), insérer l'aiguille obliquement dans la sclère de manière à créer un trajet scléral incliné. Avancer la pointe de l'aiguille sur environ 1 mm dans la sclère (parallèlement au limbe), puis la rediriger vers le centre de l'œil jusqu'à ce qu'elle ait complètement pénétré dans la sclère et soit entrée dans la cavité vitréenne. Il faut cesser d'enfoncer l'aiguille dès que la gaine entre en contact avec la conjonctive. Appuyer lentement sur le bouton déclencheur jusqu'à ce qu'un clic se fasse entendre. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, il faut s'assurer que le bouton déclencheur est complètement enfoncé et qu'il est bloqué au niveau de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant l'angle avec lequel elle a été insérée dans le vitré.

Tout de suite après l'injection d'OZURDEX, effectuer une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection pour confirmer la mise en place de l'implant. Dans la vaste majorité des cas, il est possible de voir l'implant. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre un coton-tige stérile et appuyer légèrement autour du point d'injection pour que l'implant apparaisse.

Après l'injection intravitréenne, il faut suivre le patient afin de déceler une endophtalmie ou toute élévation de la pression intraoculaire. La surveillance peut consister à vérifier l'irrigation sanguine de la papille optique immédiatement après l'injection ainsi qu'à effectuer une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie de 2 à 7 jours après l'injection.

Il faut demander au patient de signaler sans tarder tout symptôme évocateur d'une endophtalmie.

4.5 Dose omise

Aucune omission d'une dose d'OZURDEX n'a été signalée dans les études cliniques et ne devrait se produire compte tenu du mode d'administration du médicament.

5 SURDOSAGE

Aucun surdosage par OZURDEX n'a été signalé dans les études cliniques et ne devrait se produire compte tenu du mode d'administration du médicament.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intravitréenne	Implant intraoculaire / dexaméthasone à 0,7 mg / système de libération du médicament en polymère solide	Matrice de polymère PLGA (copolymère d'acide lactique et glycolique) biodégradable (NOVADUR®) : Resomer® RG 502, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison ester et Resomer® RG 502 H, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison acide.

OZURDEX est un implant intravitréen biodégradable contenant 700 mcg de dexaméthasone dans un système de libération du médicament en polymère solide. OZURDEX est préchargé dans un applicateur stérile à usage unique spécialement conçu pour faciliter l'injection de l'implant en forme de bâtonnet directement dans le vitré.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les données sur l'administration répétée du médicament à moins de 6 mois d'intervalle sont très limitées, mais il existe actuellement plus d'information sur l'administration de plus de 2 injections chez les patients atteints d'œdème maculaire consécutif à une OVCR. Une étude d'observation d'une durée de 2 ans a montré que l'administration de plus de 2 injections consécutives est associée à une augmentation de la fréquence de certains effets indésirables. Par conséquent, dans le traitement des patients atteints d'œdème maculaire consécutif à une OVCR, pas plus de 2 injections consécutives d'OZURDEX ne doivent être pratiquées, et un intervalle d'environ 6 mois doit être respecté entre les 2 injections (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme il n'existe aucune expérience allant au-delà d'une seule injection d'OZURDEX chez les patients atteints d'uvéite postérieure, l'administration d'une deuxième injection chez ces patients n'est pas recommandée. La prudence est de mise si une deuxième injection est envisagée dans les cas où l'on estime que les bienfaits escomptés l'emporteraient sur les risques pour le patient. Un intervalle d'environ 6 mois doit être respecté entre les 2 injections.

Les patients chez qui l'amélioration de la vision se maintient ne doivent pas être traités de nouveau par OZURDEX. Ceux qui présentent une détérioration de la vision qui n'est pas ralentie par OZURDEX ne doivent pas être traités de nouveau.

L'administration de doses répétées doit être envisagée seulement chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, de l'avis du médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement par OZURDEX sans être exposés à un risque important.

OZURDEX n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne s'accompagnant d'ischémie rétinienne importante, il n'est pas recommandé dans cette population.

Comme l'innocuité et l'efficacité d'OZURDEX administré en même temps dans les 2 yeux n'ont fait l'objet d'aucune étude, l'administration bilatérale n'est pas recommandée.

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients aphaques. Par conséquent, OZURDEX doit être administré avec prudence chez ces patients.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La vision peut devenir temporairement floue après l'injection d'OZURDEX par voie intravitréenne. Par conséquent, les patients doivent s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que leur vision se rétablisse.

Système endocrinien et métabolisme

Les troubles de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) causés par les corticostéroïdes chez l'humain n'ont pas été évalués chez des patients traités par OZURDEX.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les paramètres pharmacocinétiques d'OZURDEX n'ont fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, biliaire ou pancréatique.

Fonction visuelle

Effets liés à l'injection intravitréenne

OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste qualifié qui a de l'expérience dans la pratique d'injections intravitréennes. Les injections intravitréennes ont été associées à une endophtalmie, une inflammation oculaire, une augmentation de la pression intraoculaire et un décollement de la rétine. Il existe un risque de déplacement de l'implant dans la chambre antérieure chez les patients chez qui la capsule postérieure du cristallin est absente ou présente une déchirure (p. ex. après une chirurgie de la cataracte). Il convient de toujours utiliser les techniques d'asepsie appropriées au moment de pratiquer l'injection.

Des cas de mauvais positionnement de l'implant nécessitant une intervention chirurgicale ont été signalés.

De graves cas d'implant s'étant déplacé dans la chambre antérieure ont été signalés, dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale oculaire. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.

Plusieurs cas d'hypotonie de l'œil (associée à une fuite de liquide vitréen causée par l'injection), dont certains se sont révélés graves, ont également été signalés. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.

Après l'injection, le patient doit faire régulièrement l'objet d'un suivi comprenant notamment la surveillance de l'irrigation sanguine de la papille optique immédiatement après l'injection, une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et une biomicroscopie de 2 à 7 jours après l'injection. Il faut aviser le patient de signaler sans tarder tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou tout effet mentionné ci-dessus. Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

L'effet indésirable hémorragique le plus fréquent signalé chez les patients traités par un antiplaquettaire était l'hémorragie conjonctivale (24 %). OZURDEX doit être administré avec prudence

aux patients qui prennent un anticoagulant ou un antiplaquettaire (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets possibles du corticostéroïde

L'administration prolongée de corticostéroïdes peut donner lieu à la formation de cataractes sous-capsulaires postérieures, à une augmentation de la pression intraoculaire ou à un glaucome et entraîner une infection oculaire secondaire attribuable à une bactérie, un champignon ou un virus.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'herpès oculaire. Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'herpès oculaire évolutif.

Dans les études cliniques, la formation de cataractes a été signalée plus souvent chez les patients phaqes qui recevaient une deuxième injection (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Une augmentation de la pression intraoculaire d'au moins 10 mm Hg par rapport à la PIO initiale a également été signalée, les augmentations maximales survenant 60 jours après l'injection d'OZURDEX. Les patients âgés de moins de 45 ans étaient plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO. Par conséquent, celle-ci doit être surveillée régulièrement, et toute augmentation doit être prise en charge de façon appropriée après l'injection, au besoin.

OZURDEX est une matrice de polymère biodégradable contenant 700 mcg de dexaméthasone micronisée. Cependant, des résidus d'implant ont été signalés chez 34 % des patients traités par OZURDEX, mais également chez 17 % des patients ayant reçu le placebo. Il ne semble pas y avoir d'accumulation de résidus après une deuxième injection. Les répercussions possibles des résidus d'implant après une injection d'OZURDEX sont inconnues.

Considérations périopératoires

L'injection intravitréenne doit être pratiquée dans des conditions d'asepsie contrôlées qui comprennent le port de gants stériles ainsi que l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum oculaire stérile (ou l'équivalent). Une anesthésie adaptée et un microbicide à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

Fonction rénale

Les paramètres pharmacocinétiques d'OZURDEX n'ont fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets toxiques d'OZURDEX sur la reproduction et le développement. La dexaméthasone s'est révélée tératogène chez la souris et le lapin après l'application ophtalmique topique (grossesse, catégorie C). Par conséquent, l'administration d'OZURDEX n'est pas recommandée pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus. Voir 7.1.1 Femmes enceintes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'administration topique de dexaméthasone s'est révélée tératogène chez la souris (résorptions fœtales et fente palatine) et le lapin (résorptions fœtales et anomalies multiples touchant la tête, les oreilles, les membres, le palais, etc.). Les fœtus de singes rhésus gravides ayant reçu de la

dexaméthasone par voie intramusculaire présentaient des anomalies crâniennes. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. OZURDEX ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'administration de corticostéroïdes par voie oculaire peut entraîner une absorption générale suffisante pour que des quantités décelables du médicament se retrouvent dans le lait maternel. Les corticostéroïdes administrés par voie générale passent dans le lait maternel et pourraient freiner la croissance, nuire à la production de corticostéroïdes endogènes ou provoquer d'autres effets indésirables. OZURDEX n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'OZURDEX n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun risque accru n'a été observé chez les patients âgés dans le cadre des études cliniques portant sur OZURDEX.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'administration prolongée de dexaméthasone par voie ophtalmique comprennent une augmentation de la PIO, un glaucome pouvant entraîner une lésion du nerf optique, des anomalies de l'acuité visuelle et du champ visuel, la formation de cataractes sous-capsulaires postérieures, une infection oculaire secondaire causée par un agent pathogène (notamment le virus de l'herpès) et une perforation du globe oculaire s'il y a un amincissement de la cornée ou de la sclère.

Traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Dans 2 études de phase III destinées à évaluer OZURDEX, les effets indésirables signalés le plus souvent étaient une augmentation de la PIO (25,2 %) et une hémorragie conjonctivale (20,2 %). La formation de cataractes a également été observée. D'autres effets peu fréquents qui seraient attribuables à l'intervention ont été rapportés, dont une hémorragie du vitré et un œdème de la conjonctive. Globalement, 62,9 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable d'après l'évaluation de l'investigateur.

Après la deuxième injection d'OZURDEX, le profil d'effets indésirables était semblable à celui observé après la première injection, sauf en ce qui concerne l'incidence globale des cataractes qui a augmenté de façon significative après 1 an, 13 % des patients ayant présenté une cataracte sous-capsulaire.

En ce qui concerne le profil d'innocuité d'OZURDEX, aucune différence significative n'a été constatée entre les patients présentant une OVCR et ceux présentant une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR).

Traitement de l'uvéite postérieure

Dans une étude à répartition aléatoire de 6 mois menée chez des adultes atteints d'uvéite postérieure, 76 patients ont reçu OZURDEX (parmi lesquels 73 ont terminé le suivi de 6 mois) et 75, un placebo. Cinquante-sept patients ayant reçu OZURDEX (75 %) ont présenté des effets indésirables oculaires, comparativement à 60 % des patients qui avaient reçu le placebo. Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient une augmentation de la PIO (25 % chez les patients traités par OZURDEX et 7 % chez les patients ayant reçu le placebo) et une hémorragie conjonctivale (30 % chez les patients traités par OZURDEX et 21 % chez les patients ayant reçu le placebo). Une cataracte a été signalée chez 12 % des patients traités par OZURDEX et chez 5 % des patients ayant reçu le placebo. Les autres effets signalés comprenaient une gêne oculaire, une douleur oculaire et une hypertension oculaire. Voir le **Tableau 3** ci-dessous pour connaître les effets indésirables moins fréquents.

Traitement de l'œdème maculaire diabétique

Dans 2 études de phase III destinées à évaluer OZURDEX, les effets indésirables signalés le plus souvent étaient des cataractes (37,8 %), une augmentation de la PIO (30,8 %) et une hémorragie conjonctivale (21,0 %). L'incidence de ces effets était généralement plus élevée avec la dexaméthasone qu'avec le placebo, mais il n'y avait aucune différence notable entre OZURDEX et la dexaméthasone à 350 mcg. Il est à noter que l'exposition cumulative (c.-à-d. le nombre de patients-années) était moindre dans le groupe ayant reçu le placebo (665,5 patients-années) que dans les groupes traités par OZURDEX et par la dexaméthasone à 350 mcg (853,9 et 880,2 patients-années, respectivement) en raison des abandons du traitement plus nombreux après le deuxième traitement dans le groupe placebo. L'incidence globale des effets indésirables et des effets indésirables graves était similaire dans les 3 groupes d'après l'analyse ajustée en fonction de l'exposition.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Les renseignements présentés dans le **Tableau 2** sont fondés sur les résultats combinés de la période initiale de 6 mois, menée à l'insu, de 2 études cliniques multicentriques à répartition aléatoire, à double insu, comparatives avec placebo et avec groupes parallèles menée chez des patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une OBVR ou à une OVCR. Globalement, ces patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX (427 patients) ou le placebo (426 patients). En tout, 401 patients (94 %) répartis aléatoirement et traités par OZURDEX ont terminé la période de traitement initiale (jusqu'au jour 180).

Tableau 2 – Effets indésirables du médicament (> 2 %) observés après 6 mois à la suite d’une seule injection d’OZURDEX

	OZURDEX N = 421 n (%)	Placebo N = 423 n (%)
Effets oculaires dans l’œil traité		
Augmentation de la pression intraoculaire	106 (25,2)	5 (1,2)
Hémorragie conjonctivale	85 (20,2)	63 (14,9)
Douleur oculaire	31 (7,4)	16 (3,8)
Hyperémie conjonctivale	28 (6,7)	20 (4,7)
Hypertension oculaire	17 (4,0)	3 (0,7)
Cataracte ^{a)}	15 (3,6)	6 (1,4)
Décollement du vitré	12 (2,9)	8 (1,9)
Effets non oculaires		
Céphalées	14 (3,3)	7 (1,7)
^a Après 2 injections d’OZURDEX, des cataractes ont été signalées chez 26 % des patients et une cataracte sous-capsulaire chez 13 % des patients.		

Après la première injection d’OZURDEX, l’augmentation de la PIO a atteint son maximum au jour 60, et la PIO est revenue aux valeurs initiales au jour 180. L’élévation de la PIO n’a nécessité aucun traitement ou a été traitée par des médicaments topiques visant à abaisser la PIO. Pendant la période de traitement initiale, 0,7 % (3/421) des patients traités par OZURDEX ont dû subir une intervention au laser ou une intervention chirurgicale pour traiter la PIO élevée dans l’œil traité, comparativement à 0,2 % (1/423) des patients ayant reçu le placebo.

Chez 341 patients suivis après une seconde injection d’OZURDEX (phase ouverte de 6 mois), l’augmentation de la PIO a été similaire à celle observée après la première injection pratiquée durant la phase initiale à répartition aléatoire de 6 mois, et la PIO est également revenue aux valeurs initiales à la fin de la période ouverte de 6 mois. Cependant, comparativement à ce qui a été constaté durant la période initiale de 6 mois, l’incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an, une cataracte sous-capsulaire ayant été signalée chez 13 % des patients.

Le profil d’effets indésirables observé chez les patients présentant une OBVR était semblable à celui observé chez les patients présentant une OVCR. Bien que l’incidence globale des effets indésirables ait été plus élevée chez les patients présentant une OVCR (79,7 %) que chez ceux présentant une OBVR (69,1 %), rien n’indiquait qu’OZURDEX était plus souvent associé à la survenue d’effets indésirables chez les patients présentant une OVCR que chez ceux présentant une OBVR. En fait, la différence entre OZURDEX et le placebo en ce qui concerne le pourcentage total de patients ayant présenté des effets indésirables était d’environ 19 % chez les patients présentant une OVCR et de 14 % chez ceux présentant une OBVR.

Traitement de l'uvéïte postérieure

Les renseignements suivants présentés dans le **Tableau 3** sont fondés sur les résultats d'une étude à répartition aléatoire et comparative avec placebo d'une durée de 6 mois qui visait à évaluer les effets d'une injection unique d'OZURDEX dans le traitement de patients atteints d'uvéïte postérieure.

Tableau 3 – Effets indésirables oculaires signalés par au moins 2 % des patients traités par OZURDEX

	OZURDEX N = 76 n (%)	Placebo N = 75 n (%)
Troubles oculaires		
Ensemble des effets indésirables oculaires	57 (75,0)	45 (60,0)
Augmentation de la PIO	19 (25,0)	5 (6,7)
Hémorragie conjonctivale	23 (30,3)	16 (21,3)
Gêne oculaire	10 (13,2)	6 (8,0)
Douleur oculaire	9 (11,8)	10 (13,3)
Cataracte	11 (14,5)	8 (10,7)
Iridocyclite	7 (9,2)	4 (5,3)
Hypertension oculaire	6 (7,9)	0
Myodésopsie	6 (7,9)	5 (6,7)
Uvéïte	6 (7,9)	7 (9,3)
Vision trouble	5 (6,6)	3 (4,0)
Hyperémie conjonctivale	5 (6,6)	7 (9,3)
Blépharite	3 (3,9)	0
Opacité vitréenne	3 (3,9)	1 (1,3)
Uvéïte intermédiaire	3 (3,9)	1 (1,3)
Œdème conjonctival	3 (3,9)	3 (4,0)
Irritation oculaire	3 (3,9)	3 (4,0)
Prurit oculaire	3 (3,9)	5 (6,7)
Œdème maculaire	3 (3,9)	6 (8,0)
Iritis	2 (2,6)	0
Maculopathie	2 (2,6)	0
Tyndall cellulaire en chambre antérieure	2 (2,6)	1 (1,3)

	OZURDEX N = 76 n (%)	Placebo N = 75 n (%)
Sécheresse oculaire	2 (2,6)	1 (1,3)
Photopsie	2 (2,6)	1 (1,3)
Hyperémie sclérale	2 (2,6)	1 (1,3)
Diminution de l'acuité visuelle	2 (2,6)	1 (1,3)
Sensation anormale dans l'œil	2 (2,6)	0
Prurit palpébral	2 (2,6)	0
Décollement de la rétine	2 (2,6)	2 (2,7)

En ce qui concerne l'augmentation de la PIO, les taux des effets indésirables chez les patients traités par OZURDEX ont atteint un maximum à la semaine 8, et la PIO est revenue aux valeurs initiales à la semaine 26. Durant la période de traitement, 25 patients traités par OZURDEX ont présenté une augmentation de la PIO d'au moins 10 mm Hg qui, dans la plupart des cas, a été maîtrisée par des médicaments topiques visant à abaisser la PIO. Cependant, 3 patients ayant une PIO élevée ont dû subir une iridotomie au laser dans l'œil étudié (bloc pupillaire, iris bombé et augmentation de la PIO).

Une chirurgie de la cataracte a été pratiquée chez 1 patient traité par OZURDEX.

Traitement de l'œdème maculaire diabétique

Les renseignements suivants présentés dans le **Tableau 4** sont fondés sur l'innocuité clinique d'OZURDEX qui a été évaluée dans 2 études de phase III à répartition aléatoire, à l'insu et comparatives avec placebo menées chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique. Dans les 2 études, un total de 347 patients ont été répartis aléatoirement et ont reçu OZURDEX, et 350 ont reçu le placebo.

Tableau 4 – Résumé des effets indésirables survenus au cours des études de phase III chez au moins 2 % des patients – études de 3 ans

	OZURDEX N = 347 n (%)	Placebo N = 350 n (%)
Troubles oculaires (œil traité)		
Cataracte	131 (37,8)	34 (9,7)
Cataracte sous-capsulaire	41 (11,8)	12 (3,4)
Cataracte nucléaire	18 (5,2)	8 (2,3)
Opacité du cristallin	16 (4,6)	4 (1,1)
Augmentation de la PIO	107 (30,8)	12 (3,4)
Hypertension oculaire	21 (6,1)	5 (1,4)
Hémorragie conjonctivale ^a	73 (21,0)	45 (12,9)

	OZURDEX N = 347 n (%)	Placebo N = 350 n (%)
Hémorragie du vitré ^a	24 (6,9)	25 (7,1)
Douleur oculaire ^a	18 (5,2)	13 (3,7)
Décollement du vitré ^a	17 (4,9)	8 (2,3)
Corps flottants vitréens ^a	17 (4,9)	7 (2,0)
Œdème conjonctival ^a	15 (4,3)	4 (1,1)
Opacité vitréenne ^a	11 (3,2)	3 (0,9)
^a Indique des effets indésirables du médicament considérés comme étant liés à l'injection intravitréenne.		

Cataracte et pression intraoculaire

Au début de l'étude, le pourcentage de patients dont l'œil étudié était phaqué était de 75,5 % (262/347) dans le groupe traité par OZURDEX et de 71,6 % (249/348) dans le groupe ayant reçu le placebo. Parmi ces patients, 87 % dans le groupe traité par OZURDEX et 83,9 % dans le groupe ayant reçu le placebo présentaient une opacité du cristallin préexistante. L'incidence des cataractes (c.-à-d. cataracte corticale, cataracte diabétique, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, opacité du cristallin, cataracte) chez les patients dont l'œil étudié était phaqué était plus élevée dans le groupe traité par OZURDEX (67,9 %) que dans le groupe ayant reçu le placebo (20,4 %). En ce qui concerne les patients dont l'œil étudié était phaqué, 59,2 % des patients traités par OZURDEX et 7,2 % des patients ayant reçu le placebo nécessitaient une chirurgie de la cataracte, la majorité des chirurgies ayant été signalées dans la deuxième et la troisième année.

Le temps moyen écoulé avant qu'une cataracte soit signalée comme effet indésirable était d'environ 16 mois dans le groupe traité par OZURDEX et d'environ 10 mois dans le groupe ayant reçu le placebo. Chez les patients traités par OZURDEX dont l'œil étudié était phaqué au début de l'étude, l'acuité visuelle avant la formation de la cataracte a été rétablie après le retrait de la cataracte.

Dans le groupe traité par OZURDEX, le taux d'élévation de la PIO signalée en tant qu'effet indésirable n'a pas augmenté d'une année à l'autre.

Au début de l'étude, la PIO moyenne dans l'œil étudié était la même dans les deux groupes de traitement (15,3 mm Hg). L'augmentation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs initiales n'a pas dépassé 3,2 mm Hg à toutes les visites dans le groupe traité par OZURDEX; la PIO moyenne était la plus élevée à la visite effectuée 1,5 mois après l'injection et est revenue à peu près à sa valeur initiale dans les 6 mois suivant l'injection.

Chez 27,7 % (96/347) des patients du groupe traité par OZURDEX et chez 3,7 % (13/350) des patients du groupe ayant reçu le placebo, l'augmentation de la PIO était d'au moins 10 mm Hg par rapport à la PIO initiale à au moins une visite de l'étude. Au mois 6 après chaque traitement, au plus 1 % des patients de chaque groupe présentaient une augmentation de la PIO d'au moins 10 mm Hg par rapport à la PIO initiale.

Chez 6,6 % (23/347) des patients du groupe traité par OZURDEX et chez 0,9 % (3/350) des patients du groupe ayant reçu le placebo, la PIO était d'au moins 35 mm Hg dans l'œil étudié à au moins une visite

de l'étude. Au mois 6 après chaque traitement, pas plus d'un patient dans chaque groupe présentait une PIO d'au moins 35 mm Hg.

Les augmentations de la PIO étaient plus fréquentes dans le groupe traité par OZURDEX que dans le groupe ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble, 3,5 % des patients ont eu besoin de médicaments visant à abaisser la PIO au début de l'étude. En tout, le pourcentage collectif de patients à qui des médicaments topiques visant à abaisser la PIO ont été prescrits à un moment donné au cours de l'année 1 était de 32,9 % et a diminué à 29,5 % et à 28,7 % au cours des années 2 et 3 de l'étude, respectivement. Dans la population ayant participé à la dernière visite de l'étude, 21,5 % des patients s'étaient fait prescrire un ou plusieurs médicaments visant à abaisser la PIO.

Un patient du groupe traité par OZURDEX a dû subir une chirurgie par incision (trabéculéctomie) pour prendre en charge l'augmentation de la PIO provoquée par un corticostéroïde.

Trois patients du groupe traité par OZURDEX et un du groupe ayant reçu le placebo ont subi en même temps une intervention dans l'œil étudié pour traiter une PIO élevée. Un patient a subi une trabéculéctomie à cause de la présence de fibrine dans la chambre antérieure qui bloquait l'écoulement de l'humeur aqueuse, ce qui provoquait une augmentation de la PIO; 2 patients ont subi une iridectomie (1 dans le groupe OZURDEX et 1 dans le groupe placebo), et 1 patient a subi une iridotomie. Aucun patient n'a dû se faire retirer l'implant par vitrectomie pour maîtriser la PIO.

En résumé, dans le groupe traité par OZURDEX, l'incidence de la PIO élevée comme effet indésirable n'a pas augmenté au fil du temps, l'importance de l'élévation de la PIO après le traitement par OZURDEX n'a pas augmenté après des injections répétées, et la proportion de patients qui recevaient des médicaments visant à abaisser la PIO dans l'œil étudié est restée similaire d'une année à l'autre. Ces données laissent entendre qu'OZURDEX n'a pas d'effet cumulatif sur la PIO.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Les effets indésirables du médicament observés à une fréquence inférieure à 2 % dans les 2 études cliniques comparatives sont présentés ci-dessous :

Troubles oculaires : Déchirure de la rétine¹, Tyndall protéique dans la chambre antérieure de l'œil¹, troubles de la vision, photopsie¹, œdème de la conjonctive¹, hémorragie du vitré¹, opacité vitréenne¹ (notamment corps flottants vitréens), Tyndall cellulaire dans la chambre antérieure de l'œil¹.

¹ considéré(e) comme étant lié(e) à l'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone.

Traitement de l'uvéite postérieure

Une endophtalmie stérile liée à OZURDEX a été signalée chez 1 patient. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités par OZURDEX :

Troubles oculaires : diminution de l'acuité visuelle, choroïdite, perte de champ visuel, hypotonie de l'œil, enflure / œdème / érythème oculaire, ptosis, conjonctivite allergique, Tyndall protéique dans la chambre antérieure de l'œil, complication attribuable au dispositif médical (caillot autour d'une extrémité de l'implant médicamenteux étudié) et hématome périorbitaire.

Traitement de l'œdème maculaire diabétique

Les effets indésirables peu fréquents comprenaient les suivants : inflammation de la chambre antérieure de l'œil (liée à l'injection 1,7 %), endophtalmie (liée à l'injection 0,6 %), glaucome (0,9 %) et rétinite nécrosante (0,3 %).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des cas de douleur ressentie au moment de l'injection, possiblement liée à une aiguille émoussée, ont été signalés. Des cas d'endophtalmie considérés comme étant liés à l'injection ont également été rapportés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

De graves cas de déplacement de l'implant dans la chambre antérieure de l'œil (avec ou sans œdème cornéen) ont été signalés.

Des cas d'insertion incorrecte de l'implant (mauvais positionnement de l'implant) accompagnée de complications ayant entraîné des lésions du tissu oculaire ont été signalés et pourraient nécessiter une intervention chirurgicale oculaire (chirurgie de la cataracte) et le retrait chirurgical de l'implant.

Plusieurs cas d'hypotonie temporaire de l'œil, dont certains se sont révélés graves, ont été signalés.

Des cas d'hypertension oculaire grave nécessitant une intervention chirurgicale (y compris une vitrectomie pour retirer l'implant) ont été signalés.

Un cas d'adhérences vitréennes graves avec syndrome de tractions au niveau de la fovéa a été signalé.

Plusieurs cas de décollement de la rétine ont été signalés, dont certains étaient graves.

Étude d'observation menée après la commercialisation (CONSTANCE 206207-025)

L'innocuité clinique de la dexaméthasone à 700 mcg a été évaluée dans le cadre d'une étude d'observation multicentrique d'une durée de 24 mois, menée en situation réelle et portant sur le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne et de l'uvéïte non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil. Les effets indésirables le plus fréquemment observés dans cette étude correspondaient aux effets indésirables le plus fréquemment rencontrés dans les études cliniques. Les stratifications par fréquence d'injection ont révélé des augmentations de la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu plus de 2 injections, comparativement à ce qui a été constaté chez les patients ayant reçu 2 injections ou moins. Les effets indésirables observés le plus souvent chez les patients ayant reçu plus de 2 injections comprenaient une cataracte ([24,7 %, 44/178] pour la formation d'une cataracte et [32,0 %, 57/178] pour l'évolution d'une cataracte existante) d'après le nombre de yeux présentant un cristallin phaqué au début de l'étude, une hémorragie vitréenne (6,0 %, 17/283) et une augmentation de la PIO (24,0 %, 68/283).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec OZURDEX.

Parmi les patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne, 1,7 % étaient traités par un anticoagulant, et aucun cas d'effets indésirables hémorragiques n'a été signalé chez ces patients. Plus de 40 % des patients ont reçu à un certain moment durant les études cliniques un antiplaquettaire, comme le clopidogrel. Parmi les patients qui recevaient un antiplaquettaire pendant les études cliniques, des effets indésirables hémorragiques ont été signalés chez un plus grand pourcentage de patients traités par OZURDEX (27 %) que de patients du groupe témoin (20 %). L'effet indésirable hémorragique signalé le plus fréquemment était l'hémorragie conjonctivale (24 %). Aucune anticoagulothérapie ni aucun traitement antiplaquettaire ne doit être administré dans les 2 semaines précédant l'injection d'OZURDEX. OZURDEX doit être administré avec grande prudence aux patients traités par un anticoagulant ou un antiplaquettaire, et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le patient.

Les médicaments administrés par voie générale qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4) (p. ex. les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine et la rifampine) peuvent entraîner une métabolisation accrue des corticostéroïdes dont la dose doit alors être augmentée. Les médicaments qui inhibent l'activité de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. le kétoconazole et les macrolides, comme l'érythromycine) peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des corticostéroïdes. La dexaméthasone est un inducteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4. L'administration concomitante d'OZURDEX et d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. l'indinavir et l'érythromycine) peut augmenter la clairance de ces médicaments et ainsi diminuer leurs concentrations plasmatiques.

Après l'administration d'OZURDEX par voie intravitréenne, on s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de dexaméthasone soient significativement moins élevées (égales ou inférieures au seuil de détection) qu'après une administration par voie orale ou intraveineuse; par conséquent, l'administration d'OZURDEX ne devrait donner lieu à aucune interaction médicamenteuse générale significative.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La dexaméthasone est un agoniste des récepteurs des glucocorticoïdes. Bien que le mode d'action de la dexaméthasone dans le traitement des maladies inflammatoires oculaires soit très probablement attribuable à son activité anti-inflammatoire puissante, son mode d'action dans le traitement des maladies du segment postérieur de l'œil n'est pas parfaitement compris. Cependant, la dexaméthasone s'est révélée capable d'inhiber l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), un puissant activateur de la perméabilité vasculaire.

10.2 Pharmacodynamie

OZURDEX est une matrice de polymère biodégradable contenant 700 mcg de dexaméthasone micronisée placée directement dans le segment postérieur de l'œil au moyen d'un applicateur. Le polymère se dégrade avec le temps et libère progressivement la dexaméthasone directement dans le

vitré. Ainsi, OZURDEX peut réduire le risque d'effets généraux, comparativement aux médicaments administrés par d'autres voies.

La dexaméthasone est un glucocorticoïde puissant qui constitue le principe pharmacologiquement actif d'OZURDEX. Une fois libérée de la matrice de polymère, la dexaméthasone devient disponible dans le vitré et peut alors se diffuser dans les cellules cibles de la rétine et se fixer avec une grande affinité aux récepteurs des glucocorticoïdes. Il en résulte une régulation positive ou négative de différentes protéines dont plusieurs sont à l'origine des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives puissantes de la dexaméthasone.

Le VEGF est une cytokine vasoactive qui a été associée à l'œdème maculaire et qui favorise la rupture des barrières hémato-rétinienne et hémato-aqueuse. Il a été démontré que les glucocorticoïdes, comme la dexaméthasone et l'acétonide de triamcinolone, inhibent l'expression du VEGF.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Dans les 2 études de 6 mois portant sur l'efficacité du médicament dans le traitement de l'occlusion veineuse rétinienne, les concentrations plasmatiques d'un sous-groupe de 21 patients ont été mesurées avant l'administration de l'implant intravitréen contenant 700 mcg de dexaméthasone ainsi que les jours 7, 30, 60 et 90 suivant son administration. Quatre-vingt-six pour cent des valeurs de concentrations plasmatiques mesurées dans le groupe ayant reçu la dose de 700 mcg étaient inférieures à la limite inférieure de quantification (0,05 ng/mL). La concentration plasmatique la plus élevée, qui était de 0,094 ng/mL, a été observée chez un patient du groupe ayant reçu la dose de 700 mcg. La concentration plasmatique de dexaméthasone ne semblait liée ni à l'âge, ni au poids, ni au sexe des patients.

Dans les études de phase III sur l'œdème maculaire diabétique, des échantillons sanguins ont été prélevés dans un sous-groupe de patients avant l'administration de la dose, puis les jours 1, 7 et 21 ainsi que les mois 1,5 et 3 après l'administration de la dose, pour déterminer les concentrations plasmatiques de dexaméthasone. Dans les deux études, la majorité des concentrations étaient inférieures à la limite inférieure de quantification de 0,05 ng/mL. Les concentrations plasmatiques de dexaméthasone étaient supérieures à la limite inférieure de quantification dans 5 des 52 échantillons prélevés dans le groupe traité par OZURDEX (allant de 0,0599 ng/mL à 0,102 ng/mL), mais dans aucun des 60 échantillons prélevés dans le groupe traité par la dexaméthasone à 350 mcg.

Distribution

Dans une étude de 6 mois menée chez le singe et portant sur l'administration d'une seule injection intravitréenne d'OZURDEX, la concentration maximale (C_{max}) de dexaméthasone dans l'humeur vitrée était de 100 ng/mL au jour 42 suivant l'injection et de 5,57 ng/mL au jour 91. Le classement des concentrations de dexaméthasone par ordre d'importance était le suivant : rétine > iris > corps ciliaire > humeur vitrée > humeur aqueuse > plasma.

Dans une étude de liaison à la mélanine réalisée *in vitro*, la dexaméthasone ne s'est pas liée de façon significative à la mélanine synthétique.

Métabolisme

Dans une étude de métabolisation *in vitro*, aucun métabolite n'a été observé après l'incubation pendant 18 heures de la dexaméthasone marquée au ^{14}C avec des tissus humains de cornée, d'iris et de corps ciliaire, de choroïde, de rétine, d'humeur vitrée et de sclère.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder OZURDEX à la température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C), à l'abri de la chaleur excessive.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

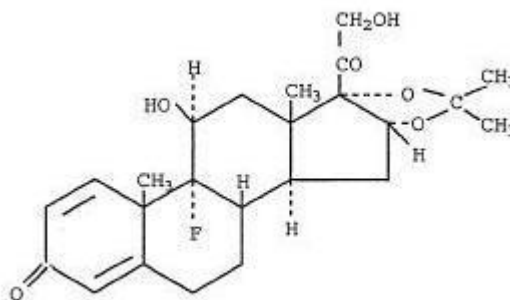
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : dexaméthasone

Nom chimique : 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₉FO₅ et 392,47 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La dexaméthasone se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche à crème qui n'a qu'une légère odeur et qui est pratiquement insoluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool.

Polymorphisme : Polymorphe B

Intervalle de fusion : La dexaméthasone cristalline anhydre fond à une température de 253 à 255 °C (début de la fusion).

Rotation optique : Une solution de dexaméthasone à un pour cent (m/V) dans du dioxane présente une rotation spécifique allant de + 72 à + 80° à 25 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
206207-008	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à l'insu, comparative avec placebo, avec groupes parallèles	OZURDEX à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Traitement initial de 6 mois administré à l'insu suivi d'une phase de prolongation ouverte de 6 mois	n = 599 OZURDEX à 0,7 mg = 201 Dexaméthasone à 0,35 mg = 196 Placebo = 202	65,5 ans (32 à 91)	H : 327 (54,6 %) F : 272 (45,4 %)
206207-009	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, comparative avec placebo, avec groupes parallèles	OZURDEX à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Traitement initial de 6 mois administré à l'insu suivi d'une phase de prolongation ouverte de 6 mois	n = 668 OZURDEX à 0,7 mg = 226 Dexaméthasone à 0,35 mg = 218 Placebo = 224	63,6 ans (31 à 96)	H 350 (52,4 %) F 318 (47,6 %)

Les caractéristiques démographiques et initiales n'étaient pas significativement différentes entre les groupes de traitement. Environ 50 % des patients avaient plus de 65 ans et 75 % étaient de race blanche. Chez la majorité des patients, l'œdème durait depuis 90 à 179 jours, mais 17 % des patients présentaient l'affection depuis moins de 90 jours.

Dans 2 études identiques de phase III (étude 206207-008 et étude 206207-009), 1 267 patients adultes présentant une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) (environ le tiers des patients) ou une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) (environ les deux tiers des patients) ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX à 0,7 mg (n = 427), un placebo (n = 426) ou un implant de dexaméthasone à une dose plus faible de 0,35 mg (n = 414).

Les principaux critères de sélection étaient les suivants : un œdème maculaire qui, au début de l'étude, durait depuis 6 semaines à 9 mois chez les patients présentant une OVCR et depuis 6 semaines à 12 mois chez les patients présentant une OBVR, une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 34 à 68 lettres (selon l'échelle ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* ou étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique) et une épaisseur rétinienne centrale d'au moins 300 µm mesurée par tomographie par cohérence optique. Il faut noter que les patients présentant une ischémie rétinienne significative n'étaient pas admis dans l'étude.

Après l'injection d'OZURDEX, les patients ont fait l'objet d'une surveillance à partir du traitement initial jusqu'au jour 180; cette surveillance comprenait des visites prévues aux jours 30, 60, 90 et 180.

À la fin de la première période de 6 mois, les patients étaient admissibles à l'injection d'un second implant OZURDEX durant la période de prolongation ouverte de 6 mois s'ils présentaient une MAVC inférieure à 84 lettres ou une épaisseur rétinienne centrale supérieure à 250 microns.

Résultats des études

L'efficacité d'OZURDEX a été évaluée en comparant les patients traités par OZURDEX (n = 427) à ceux traités par le placebo (n = 426), en considérant l'œil traité et la population en intention de traiter (imputation des valeurs manquantes selon la méthode du remplacement par la dernière observation disponible). Les analyses d'efficacité ont été effectuées séparément chez les patients présentant une OVCR et chez ceux présentant une OBVR. Sur 570 patients présentant un œdème maculaire causé par une OBVR, 291 ont été répartis aléatoirement pour recevoir OZURDEX et 279, le placebo, et sur 283 patients présentant un œdème maculaire causé par une OVCR, 136 ont été répartis aléatoirement pour recevoir OZURDEX et 147, le placebo.

Les bienfaits thérapeutiques procurés par OZURDEX étaient plus importants chez les patients dont l'œdème maculaire était causé par une OVCR que chez ceux dont l'œdème maculaire était causé par une OBVR. Seuls les résultats obtenus chez les patients présentant une OVCR sont présentés ci-dessous.

Une proportion significativement plus élevée sur le plan statistique de patients ayant reçu l'injection d'OZURDEX ont obtenu une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres entre le début de l'étude et les jours 30 et 60.

Tableau 6 – Résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal et aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité dans les études cliniques 206207-008 et 206207-009 sur l'œdème maculaire consécutif à une OVCR

Visite	OZURDEX (n = 136)	Placebo (n = 147)	Différence	Valeur de p
Paramètre d'évaluation principal - Proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC de l'œil traité d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude (données groupées, population présentant une OVCR)				
Jour 30	21,3 %	6,8 %	14,5 %	< 0,001
Jour 60	28,7 %	8,8 %	19,8 %	< 0,001
Jour 90	17,6 %	10,2 %	7,4 %	0,07
Jour 180	18,4 %	12,2 %	6,1 %	0,151
Proportion de patients présentant une détérioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude (données groupées, population présentant une OVCR)				
Jour 30	3,7 %	6,8 %	-3,1 %	0,241
Jour 60	3,7 %	10,9 %	-7,2 %	0,021
Jour 90	8,1 %	13,6 %	-5,5 %	0,138
Jour 180	14,0 %	20,4 %	-6,4 %	0,153
Nombre de lettres lues correctement au début de l'étude et variation moyenne du nombre de lettres lues correctement par rapport au début de l'étude (données groupées, population présentant une OVCR)				
Début de l'étude	52,4 lettres	53,3 lettres	-	
Variation par rapport au début de l'étude - (lettres)				
Jour 30	7,2	0,4	6,9	≤ 0,005
Jour 60	8,7	-0,5	9,3	≤ 0,005
Jour 90	4,2	-0,4	4,6	≤ 0,005
Jour 180	0,1	-1,8	1,9	-

La proportion de patients qui présentaient une détérioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude était moins élevée dans le groupe traité par OZURDEX que dans celui qui avait reçu le placebo (différence maximale de 7,2 % au jour 60).

La variation moyenne de la MAVC par rapport au début de l'étude était significativement plus grande sur le plan statistique dans le groupe traité par OZURDEX que dans celui ayant reçu le placebo jusqu'au jour 90. Les améliorations ont été les plus importantes au jour 60, avec une différence entre les groupes de 9,3 lettres (**Tableau 6**) en faveur d'OZURDEX par rapport au placebo.

Traitement de l'uvéite postérieure

Tableau 7 – Résumé des données démographiques dans l'étude clinique sur l'uvéite postérieure

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
206207-014	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, comparative avec placebo à l'insu de l'examineur et des patients répartis aléatoirement	OZURDEX et dexaméthasone à 350 mcg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Traitement de 8 semaines suivi d'une phase de prolongation à l'insu de 18 semaines	OZURDEX n = 77 DEX à 350 mcg = 76 Placebo = 76	44,8 ans (18 à 82)	H : 84 (36,7 %) F : 145 (63,3 %)

Dans une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire et à l'insu portant sur le traitement de l'uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil (étude 206207-014), 229 patients adultes ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir OZURDEX (n = 77), un placebo (n = 76) ou un implant de dexaméthasone à une dose plus faible de 0,35 mg (n = 76). La plupart des patients étaient atteints d'une uvéite intermédiaire (80 %), et seulement 20 % présentaient une uvéite postérieure.

Les critères d'inclusion comprenaient une MAVC de 10 à 75 lettres inclusivement sur l'échelle ETDRS (équivalant à une acuité visuelle d'environ 20/640 à 20/32 sur l'échelle de Snellen) dans l'œil étudié.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : PIO supérieure à 21 mm Hg, hypertension oculaire ou glaucome, prise de médicaments antiglaucmateux dans les 4 semaines précédant le traitement, injections de corticostéroïdes dans la région périoculaire dans les 8 semaines précédant le traitement, injections intravitréennes dans les 26 semaines précédant le traitement, implant Retisert^{MC} déjà reçu et intervention chirurgicale intraoculaire dans les 90 jours précédant le traitement. Les autres critères d'exclusion comprenaient des antécédents de vitrectomie par la pars plana ou d'infection herpétique, la présence d'une infection oculaire évolutive ou d'un amincissement (ou d'une ectasie) scléral(e), une maladie touchant l'ensemble de l'organisme non maîtrisée ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les femmes enceintes ou qui prévoyaient le devenir, les femmes qui allaitaient et les femmes aptes à procréer qui n'utilisaient aucun moyen de contraception étaient également exclues.

L'analyse du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité portait sur la proportion de patients présentant un Tyndall protéique vitréen (score de voile vitreux) de 0 à la semaine 8 (principal moment de l'évaluation). Les autres analyses portaient sur la proportion de patients présentant une

amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres et la proportion de patients présentant une atténuation du Tyndall protéique vitréen d'au moins 2 unités par rapport au début de l'étude.

L'âge moyen (plage) des patients était de 44,8 (18 à 82) ans, et 8,3 % d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. La majorité des patients étaient de sexe féminin (63,3 %) et de race blanche (60,7 %).

Résultats des études

L'efficacité d'une seule injection d'OZURDEX a été évaluée dans le cadre d'une seule étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu d'une durée de 6 mois portant sur le traitement de l'uvéïte non infectieuse touchant le segment postérieur de l'œil (étude 206207-014).

Environ 80 % des patients étaient atteints d'une uvéïte intermédiaire et 20 %, d'une uvéïte postérieure. Au début de l'étude, 83 % des patients présentaient un Tyndall protéique vitréen de + 1,5 à 2 et 17 %, un Tyndall protéique vitréen de + 3 ou + 4. Avant l'étude, plus de 40 % des patients dans chaque groupe de traitement avaient reçu des médicaments pour traiter une inflammation oculaire dans l'œil étudié.

L'analyse de l'efficacité, qui portait sur la population en intention de traiter (avec imputation des valeurs manquantes selon la méthode du remplacement par la dernière observation disponible), a montré qu'après une seule injection, la proportion de patients qui présentaient un Tyndall protéique vitréen de 0 (où 0 représente une absence d'inflammation) était significativement plus élevée sur le plan statistique chez les patients qui avaient reçu OZURDEX que chez ceux qui avaient reçu le placebo à la semaine 8 (le principal moment de l'évaluation) et que cette cote se maintenait jusqu'à la semaine 26. En outre, la proportion de patients qui présentaient une atténuation du Tyndall protéique vitréen d'au moins 2 unités par rapport au début de l'étude et la proportion de patients qui présentaient une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude étaient significativement plus élevées sur le plan statistique chez les patients traités par OZURDEX que chez ceux ayant reçu le placebo tout au long de la période de 26 semaines (**Tableau 8**).

Tableau 8 – Résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal et aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité dans l'étude clinique 206207-014 sur l'uvéïte du segment postérieur

Semaine de l'étude	OZURDEX (n = 77)	Placebo (n = 76)	Valeur de p^*
Paramètre d'évaluation principal – Pourcentage de patients présentant un Tyndall protéique de 0			
Semaine 3	23 %	12 %	0,061
Semaine 6	43 %	9 %	< 0,001
Semaine 8	47 %	12 %	< 0,001
Semaine 12	46 %	13 %	< 0,001
Semaine 16	40 %	21 %	0,01
Semaine 20	39 %	20 %	0,009
Semaine 26	31 %	15 %	0,014

Semaine de l'étude	OZURDEX (n = 77)	Placebo (n = 76)	Valeur de p*
Paramètre d'évaluation secondaire – Pourcentage de patients présentant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude			
Semaine 3	33 %	4 %	< 0,001
Semaine 6	42 %	8 %	< 0,001
Semaine 8	43 %	7 %	< 0,001
Semaine 12	42 %	13 %	< 0,001
Semaine 16	39 %	13 %	< 0,001
Semaine 20	40 %	13 %	< 0,001
Semaine 26	38 %	13 %	< 0,001
Paramètre d'évaluation secondaire – Pourcentage de patients présentant une atténuation du Tyndall protéique vitréen d'au moins 2 unités par rapport au début de l'étude			
Semaine 3	21 %	8 %	0,023
Semaine 6	40 %	12 %	< 0,001
Semaine 8	44 %	12 %	< 0,001
Semaine 12	42 %	13 %	< 0,001
Semaine 16	40 %	17 %	0,002
Semaine 20	42 %	15 %	< 0,001
Semaine 26	34 %	12 %	0,001

* Les valeurs de p étaient fondées sur le test du chi carré de Pearson ou sur la méthode exacte de Fisher.

Traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Tableau 9 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'œdème maculaire diabétique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
206207-010	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, comparative avec placebo	OZURDEX à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans	OZURDEX 163/107 DEX à 350 mcg 166/118 Placebo 165/70	63,0 ans (26 à 84)	H : 304 (61,5 %) F : 190 (38,5 %)

206207-011	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à l'insu, comparative avec placebo	OZURDEX à 0,7 mg et dexaméthasone à 0,35 mg dans un applicateur; et injection simulée avec applicateur sans aiguille Injection intravitréenne Jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans	OZURDEX 188/118 DEX à 350 mcg 181/112 Placebo 185/82	61,9 ans (25 à 88)	H : 332 (59,9 %) F : 222 (40,1 %)
------------	--	---	--	-----------------------	--

Les études de phase III comportaient des éléments nécessaires pour réaliser une évaluation valide de l'efficacité du traitement. Une méthodologie avec groupes parallèles a réduit au minimum les effets confusionnels qui sont inhérents aux autres méthodologies d'étude (p. ex., la méthodologie croisée). Les études ont été menées avec une répartition aléatoire et à l'insu pour réduire autant que possible les biais de l'investigateur et du patient.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 de façon à recevoir OZURDEX, de la dexaméthasone à 350 mcg ou le placebo le jour 0 et ont reçu jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans. À partir de la visite du mois 6, l'admissibilité des patients à un nouveau traitement a été évaluée tous les 3 mois, mais l'intervention thérapeutique étudiée ne devait pas être réalisée plus souvent que tous les 6 mois environ.

Les patients qui présentaient, par rapport au début de l'étude, une diminution confirmée de la MAVC de l'œil traité d'au moins 15 lettres qui était attribuable à l'œdème maculaire (p. ex. qui n'était pas causée par une cataracte ou une opacification des milieux transparents de l'œil) étaient exclus de l'étude à la discrétion de l'investigateur et considérés comme un échec thérapeutique. Les patients qui avaient reçu un traitement de sauvetage dans l'œil étudié étaient considérés comme des échecs du traitement étudié, n'étaient plus admissibles à recevoir le médicament à l'étude et étaient retirés de l'étude en fonction du moment où ils avaient reçu le traitement étudié pour la dernière fois. Un patient pouvait être retiré de l'étude à sa discrétion ou à celle de l'investigateur en tout temps pour quelque raison que ce soit. Les patients qui avaient subi une chirurgie de la cataracte continuaient de participer à l'étude.

Les patients ignoraient quel traitement leur était administré tout au long de l'étude. Les interventions thérapeutiques étudiées et les évaluations de l'innocuité après l'insertion de l'implant ont été réalisées par un investigateur traitant à chaque centre. Les investigateurs chargés du suivi, le personnel du centre y compris l'examineur de l'acuité visuelle, les techniciens en tomographie par cohérence optique et en angiographie à la fluorescéine, ainsi que les évaluateurs de l'établissement central où s'effectuait la lecture des examens ignoraient tous quel traitement était administré.

Les principaux critères d'inclusion des études de phase III étaient les suivants : être un homme ou une femme, être âgé d'au moins 18 ans, avoir reçu un diagnostic de diabète sucré (de type 1 ou 2), avoir un taux d'HbA_{1c} supérieur à 10 %, présenter un œdème maculaire observable cliniquement associé à la rétinopathie diabétique qui atteint le centre de la macula (la fovéa), présenter une MAVC de 34 à

68 lettres dans l'œil étudié et une épaisseur rétinienne d'au moins 300 microns mesurée par tomographie par cohérence optique.

D'autres analyses ont été menées chez 187 patients de la population en intention de traiter ayant un cristallin pseudophaque dans l'œil étudié au début de l'étude : 86 dans le groupe traité par la dexaméthasone à 700 mcg et 101 dans le groupe ayant reçu le placebo. Les caractéristiques initiales de la sous-population pseudophaque et de la population en intention de traiter étaient généralement similaires, y compris la MAVC moyenne (55,5 et 56,2 lettres, respectivement) et l'épaisseur rétinienne centrale (462,7 et 463,6 microns, respectivement).

Résultats des études

L'efficacité clinique d'OZURDEX a été évaluée dans 2 études de phase III à répartition aléatoire et à double insu, comparatives avec placebo (études 206207-010 et 206207-011), menées chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique. En tout, 1 048 patients (351 traités par OZURDEX, 347 traités par la dexaméthasone à 350 mcg et 350 ayant reçu le placebo) ont été évalués selon la population en intention de traiter et ont reçu jusqu'à 7 traitements au cours de la période d'étude de 3 ans.

Un bienfait clinique a été établi dans ces 2 études dans la population en intention de traiter. Cependant, chez les patients dont l'œil étudié était phaqué, l'amélioration de la vision a été neutralisée par la formation ou l'évolution d'une cataracte qui est survenue en moyenne durant la 2^e année de l'étude et la vision n'a pas été rétablie jusqu'au retrait de la cataracte. Le groupe qui a le plus bénéficié du traitement par OZURDEX était celui des patients pseudophaques au début de l'étude; par conséquent, seuls les résultats obtenus chez ces patients sont présentés ci-dessous.

D'après les données groupées du sous-groupe des patients dont l'œil étudié était pseudophaque au début de l'étude, le pourcentage des patients qui ont obtenu une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude était significativement plus élevée dans le groupe traité par la dexaméthasone à 700 mcg (23,3 %) que dans le groupe ayant reçu le placebo (10,9 %) à la visite de l'année 3 / la dernière visite ($p = 0,024$).

Au cours de l'étude, la variation moyenne de la MAVC moyenne par rapport au début de l'étude (approche de l'ASC) était significativement plus importante dans le groupe traité par la dexaméthasone à 700 mcg (6,5 lettres) que dans le groupe ayant reçu le placebo (1,7 lettre) ($p < 0,001$).

La diminution moyenne par rapport au début de l'étude de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central mesurée par tomographie par cohérence optique au cours de l'étude (approche de l'ASC) était significativement plus importante dans le groupe ayant reçu la dexaméthasone à 700 mcg (131,8 microns) que dans le groupe ayant reçu le placebo (50,8 microns) ($p < 0,001$).

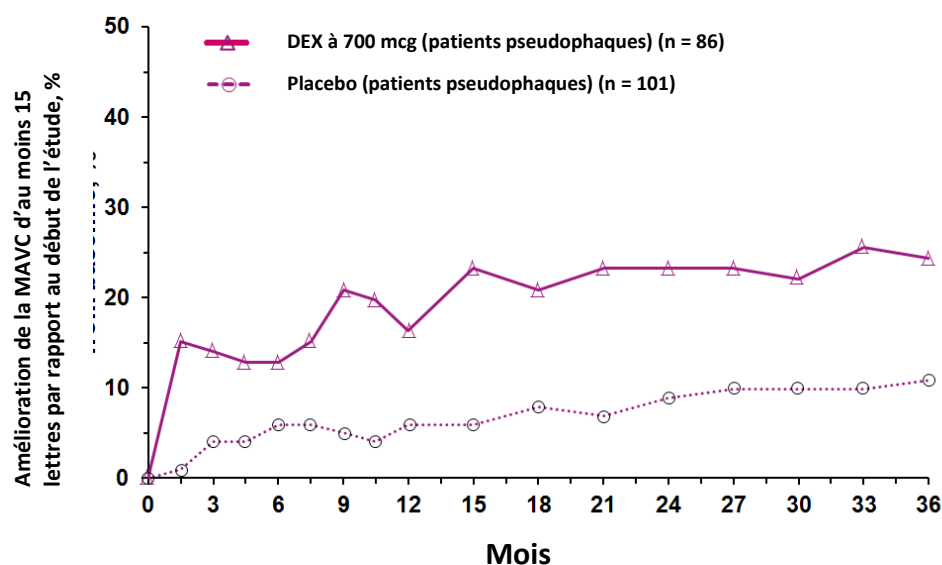
Les résultats relatifs à l'efficacité dans le sous-groupe de patients pseudophaques par étude et les analyses groupées sont présentés dans le **Tableau 10** ci-dessous.

Tableau 10 – Résultats relatifs aux paramètres d'évaluation de l'efficacité dans les études cliniques 206207-010 et 206207-011 et à l'analyse groupée sur l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Étude 206206-010			
Paramètre	OZURDEX (n = 44)	Placebo (n = 50)	Valeur de p
Amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude, à la visite de l'année 3 / la dernière visite (%)	34,1	16,0	0,042
Variation moyenne de la MAVC moyenne sur 3 ans, approche de l'ASC (lettres)	8,1	2,1	< 0,001
Variation moyenne sur 3 ans de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central mesurée par TCO, approche de l'ASC (microns)	-137,4	-43,3	< 0,001
Étude 206207-011			
Paramètre	OZURDEX (n = 42)	Placebo (n = 51)	Valeur de p
Amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude, à la visite de l'année 3 / la dernière visite (%)	11,9	5,9	0,461
Variation moyenne de la MAVC moyenne sur 3 ans, approche de l'ASC (lettres)	4,9	1,3	0,018
Variation moyenne sur 3 ans de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central mesurée par TCO, approche de l'ASC (microns)	-125,9	-58,3	0,007
Analyse groupée			
Paramètre	OZURDEX (n = 86)	Placebo (n = 101)	Valeur de p
Amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude, à la visite de l'année 3 / la dernière visite (%)	23,3	10,9	0,024

Étude 206206-010			
Variation moyenne de la MAVC moyenne sur 3 ans, approche de l'ASC (lettres)	6,5	1,7	< 0,001
Variation moyenne sur 3 ans de l'épaisseur rétinienne dans le sous-champ central mesurée par TCO, approche de l'ASC (microns)	-131,8	-50,8	< 0,001
ASC = aire sous la courbe; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; TCO = tomographie par cohérence optique			

Figure 1 – Proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport au début de l'étude par visite (études groupées 206027-010 et 206207-011, sous-population pseudophaque)



15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Aucune étude de mutagénicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée sur l'implant intravitréen de dexaméthasone.

Cinq études toxicologiques ont été menées pour évaluer les effets toxiques de l'implant intravitréen de dexaméthasone. Trois d'entre elles étaient des études de toxicité portant sur l'administration d'une dose unique menées chez le lapin néo-zélandais blanc (NZW) (2 d'une durée de 7 semaines [X71062G et X81310G] et 1 d'une durée de 9 mois [P0701002]). En outre, 2 études de 9 mois portant sur l'administration de doses répétées ont été réalisées (une chez le lapin néo-zélandais blanc [TX05030] et l'autre chez le macaque de Buffon [TX05029]).

Des cas d'opacité du cristallin ont été observés dans l'étude de 9 mois menée chez le lapin (étude TX05030), mais dans aucune des autres études. Dans toutes les études, aucun autre effet indésirable oculaire significatif ou inattendu lié au médicament n'a été observé.

Dans une étude menée chez le lapin (étude P0701002) des effets généraux passagers ont été constatés : diminution du poids corporel, déplétion lymphoïde (thymus, amygdales cæcales et rate), hypertrophie et dégénérescence hépatocellulaires, atrophie des glandes surrénales, augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase et de cholestérol. Une variation des taux sériques de créatinine, de protéines totales et de globuline a également été notée. Aucun effet général n'a été observé dans les autres études de toxicité. À noter que ces effets étaient passagers et réversibles après les jours 60 ou 90.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur l'implant intravitréen de dexaméthasone ou la dexaméthasone.

Génotoxicité :

Aucune étude sur le pouvoir mutagène de l'implant intravitréen de dexaméthasone n'a été menée. Les résultats des études *in vitro* évaluant le pouvoir mutagène de la dexaméthasone sur des bactéries et des cellules de mammifères se sont révélés négatifs. Un test du micronoyau chez la souris, effectué *in vivo*, s'est également révélé négatif. Le polymère entrant dans la composition de l'implant intravitréen de dexaméthasone est largement utilisé dans la fabrication d'instruments médicaux pouvant être implantés.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec l'implant intravitréen de dexaméthasone.

La dexaméthasone s'est révélée tératogène chez la souris et le lapin après l'application ophtalmique topique. Chez la souris, les corticostéroïdes provoquent des résorptions fœtales et une anomalie particulière (fente palatine). Chez le lapin, les corticostéroïdes ont causé des résorptions fœtales et des anomalies multiples touchant la tête, les oreilles, les membres, le palais, etc. Seules des anomalies crâniennes mineures ont été observées chez les fœtus de guenons rhésus gravides ayant reçu du phosphate sodique de dexaméthasone par voie intramusculaire à raison de 1,0 mg/kg/jour tous les 2 jours pendant 28 jours ou de 10,0 mg/kg/jour 1 fois ou tous les 2 jours pendant 3 ou 5 jours entre les jours 23 et 49 de la gestation. La dose de 1,0 mg/kg/jour administrée à des guenons rhésus gravides serait environ 85 fois plus élevée que la dose de 700 mcg de l'implant DEX PS DDS® administrée aux humains (dans l'hypothèse d'un poids de 60 kg).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OZURDEX**[®]

Implant intravitréen de dexaméthasone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **OZURDEX** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **OZURDEX** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on OZURDEX?

OZURDEX est utilisé chez les adultes pour traiter :

- **l'œdème maculaire** : enflure d'une partie de l'œil (appelée la macula) qui est causée par une obstruction des veines de l'œil;
- **l'uvéite non infectieuse** : inflammation de la partie postérieure (fond) de l'œil qui n'est pas causée par une infection de l'œil;
- **l'œdème maculaire diabétique (OMD)** : enflure de la macula chez les patients atteints de diabète qui ont subi une chirurgie de la cataracte et l'ajout d'un cristallin artificiel.

Ces affections provoquent toutes une enflure dans le fond de l'œil, ce qui entraîne des changements visuels et une perte de la vision.

Comment OZURDEX agit-il?

OZURDEX agit en diminuant l'enflure de la macula, ce qui contribue à atténuer les lésions existantes qui s'y trouvent ou à prévenir de nouvelles lésions. La macula désigne la zone centrale de la rétine située au fond de l'œil qui assure une vision claire.

OZURDEX agit également en diminuant l'inflammation dans le fond de l'œil.

Quels sont les ingrédients d'OZURDEX?

Ingrédient médicamenteux : dexaméthasone.

Ingrédients non médicamenteux : système de libération du médicament en polymère composé d'une matrice de polymère PLGA biodégradable (NOVADUR[®]) : Resomer[®] RG 502, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison ester et Resomer[®] RG 502 H, polymère D,L-lactide-co-glycolide constitué d'un PLGA 50:50 à terminaison acide.

OZURDEX se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Implant intravitréen contenant 0,7 mg de dexaméthasone. Le terme intravitréen signifie que l'implant est placé dans l'œil au moyen d'une injection.

N'utilisez pas OZURDEX dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la dexaméthasone ou à tout autre ingrédient d'OZURDEX;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments comme OZURDEX, appelés corticostéroïdes;
- vous avez une infection de l'œil, quelle qu'elle soit, causée par une bactérie, un virus ou un champignon;
- vous présentez un glaucome à un stade avancé;
- vous êtes aphaque (vous n'avez pas de cristallin naturel ou artificiel) et présentez une déchirure de la capsule postérieure du cristallin de l'œil;
- vous êtes porteur d'une lentille de chambre antérieure et avez subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin de l'œil.

Dans le doute, demandez à votre professionnel de la santé si vous présentez l'une des affections ci-dessus.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir OZURDEX, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous êtes aphaque (vous n'avez pas de cristallin naturel ou artificiel);
- si vous avez subi une déchirure de la capsule postérieure du cristallin de l'œil;
- si vous avez déjà eu une infection de l'œil causée par le virus de l'herpès (ulcère présent depuis longtemps sur l'œil ou plaies sur l'œil);
- si vous prenez un médicament pour éclaircir le sang;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- si vous avez subi dernièrement une intervention chirurgicale à l'œil ou prévoyez subir une telle intervention.

Autres mises en garde

Problèmes aux yeux : Après avoir reçu OZURDEX, les situations suivantes pourraient se manifester ou s'aggraver :

- infection dans l'œil ou autour de l'œil;
- rougeur (inflammation) dans l'œil;
- glaucome et (ou) augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil;
- décollement de la membrane qui tapisse le fond de l'œil (décollement de la rétine);
- opacification du cristallin (cataracte);
- mauvais positionnement de l'implant qui nécessite une intervention chirurgicale.

Il est important de reconnaître et de prendre en charge aussitôt que possible ces situations. Parlez à votre professionnel de la santé sans tarder si vous avez des inquiétudes au sujet de votre œil ou si vous présentez l'un des signes suivants :

- vision trouble ou baisse de la vision;
- douleur à l'œil ou gêne oculaire accrue;
- aggravation de la rougeur de l'œil;

- impression de voir des points devant l'œil (appelés « corps flottants »);
- sensibilité accrue à la lumière.

Chez certains patients, la pression à l'intérieur de l'œil pourrait augmenter tout de suite après l'implantation d'OZURDEX dans l'œil. Comme vous ne remarquerez peut-être pas ce phénomène, votre professionnel de la santé surveillera peut-être la pression à l'intérieur de votre œil après l'injection d'OZURDEX.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Après avoir reçu OZURDEX, votre vision pourrait être trouble durant une courte période. Attendez d'avoir une vision claire avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec OZURDEX :

- les médicaments qui servent à éclaircir le sang, appelés anticoagulants;
- les sédatifs et les médicaments qui induisent le sommeil, appelés barbituriques;
- la rifampine, un médicament qui sert à traiter la tuberculose;
- le kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections à champignons;
- l'indinavir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- les médicaments qui servent à traiter les convulsions, comme la phénytoïne ou la carbamazépine;
- l'érythromycine, un antibiotique.

Comment OZURDEX s'administre-t-il?

- OZURDEX vous sera administré par un professionnel de la santé, appelé ophtalmologiste, qui a de l'expérience dans les injections pratiquées dans l'œil.
- Il sera implanté directement dans votre œil au moyen d'une injection.
- Il n'est pas recommandé d'injecter OZURDEX dans les 2 yeux en même temps.
- Après l'injection, votre professionnel de la santé examinera votre œil.
- Vous pourriez recevoir des gouttes antibiotiques à administrer dans l'œil avant, pendant ou après l'injection pour prévenir une infection de l'œil.
- Un médicament contre la douleur pourrait aussi vous être administré le jour de l'injection.
- Il se pourrait que vous entendiez un « clic » pendant l'injection d'OZURDEX; vous ne devez pas bouger, car ce bruit est normal.
- Suivez toutes les directives de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

La dose habituelle est de 1 implant OZURDEX administré par injection dans l'œil. Votre professionnel de la santé déterminera si vous devez recevoir une autre injection d'OZURDEX. Si c'est le cas, il attendra 6 mois avant de vous l'administrer.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'OZURDEX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir l'injection d'OZURDEX, communiquez avec votre professionnel de la santé ou l'hôpital le plus tôt possible pour obtenir un nouveau rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OZURDEX?

Lorsque vous recevez OZURDEX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil : douleur à l'œil, nausées, vomissements		✓	
Glaucome (maladie de l'œil grave caractérisée par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil) : vision trouble, rougeur de l'œil, halos autour des sources de lumière, perte de vision, nausées, douleur intense à l'œil, vomissements		✓	
Cataractes (opacification du cristallin de l'œil) : vision trouble, vision brouillée, douleur à l'œil, couleurs apparaissant plus jaunes et plus ternes, éblouissement et halos autour des sources de lumière, difficulté à voir la nuit		✓	
Saignement à la surface de l'œil	✓		
FRÉQUENT			
Décollement du vitré (matière gélatineuse à l'intérieur de l'œil qui se décolle de la membrane sensible à la lumière tapissant le fond de l'œil) : apparition d'éclairs lumineux et de corps flottants		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Saignement à l'intérieur de l'œil : vision trouble ou obstruée, corps flottants		✓	
Sensation anormale dans l'œil	✓		
Inflammation et démangeaison de la paupière	✓		
Migraine : maux de tête intenses, avec ou sans changements de la vision (aura)	✓		
Enflure à la surface de l'œil	✓		
Impression de voir dans la brume ou le brouillard		✓	
RARE			
Déchirure de la rétine : perte de vision ou difficulté à voir		✓	
Tyndall protéique dans la chambre antérieure de l'œil (augmentation de la quantité de protéines dans la partie antérieure de l'œil causée par une inflammation) : vision trouble	✓		
Maux de tête		✓	
Inflammation grave dans le fond de l'œil (habituellement causée par une infection virale) : rougeur de l'œil, globe oculaire douloureux, sensibilité à la lumière, perte de vision		✓	✓
Infection et inflammation graves à l'intérieur de l'œil : douleur à l'œil, rougeur et perte de vision		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Déplacement de l'implant de l'arrière vers l'avant de l'œil : vision trouble		✓	
Pression faible dans l'œil : vision trouble	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez OZURDEX à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur excessive.

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

Pour en savoir plus sur OZURDEX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : le 15 septembre 2022

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

OZURDEX et son identité graphique sont des marques de commerce de Corporation AbbVie.