

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OZURDEX 700 mikrogramů intravitreální implantát v aplikátoru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje 700 mikrogramů dexamethasonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intravitreální implantát v aplikátoru.

Jednorázová injekce obsahující tyčinkový implantát, který není viditelný. Implantát měří přibližně 0,46 mm v průměru a 6 mm na délku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek OZURDEX je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- poškozením zraku způsobeným diabetickým makulárním edémem (DME), kteří jsou pseudofakičtí nebo je jejich odpověď na jinou než kortikosteroidní léčbu nedostatečná nebo pro ně tato léčba není vhodná
- makulárním edémem po okluzi větve retinální vény (BRVO) nebo okluzi centrální retinální vény (CRVO) (viz bod 5.1)
- zánětem zadního segmentu oka, který se projevuje jako neinfekční uveitida

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek OZURDEX musí podávat kvalifikovaný oftalmolog s praxí v aplikaci intravitreálních injekcí.

Dávkování

Doporučená dávka je jeden implantát OZURDEX podaný intravitreálně do postiženého oka. Současné podání do obou očí se nedoporučuje (viz bod 4.4).

DME

Opakovaná léčba má být zvažována u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem OZURDEX, přičemž u nich došlo k počáteční odpovědi a podle názoru lékaře mohou mít prospěch z opakované léčby, aniž by byli vystaveni významnému riziku.

Léčbu lze zopakovat po přibližně 6 měsících, pokud u pacienta dojde ke zhoršení zraku a/nebo zvýšení tloušťky sítnice jako sekundárního projevu rekurence nebo zhoršení diabetického makulárního edému.

V současné době nejsou k dispozici žádné zkušenosti s účinností ani bezpečností opakovaného podání více než 7 implantátů při DME.

Okluze retinální vény (RVO) a uveitida

Pokud pacient reaguje na léčbu, ale následně se jeho zraková ostrost zhorší a dle názoru lékaře by další léčba byla přínosem bez toho, že by byl pacient vystaven významnému riziku, je třeba zvážit opakování dávky (viz bod 5.1).

Léčba nemá být opakována u pacientů, jejichž zrak se zlepší a zůstane zachován. Léčba nemá být opakována u pacientů, u nichž dochází ke zhoršování zraku, které se nedaří zpomalit přípravkem OZURDEX.

Existují pouze velmi omezené informace o opakovaném podání v intervalu kratším než 6 měsíců (viz bod 5.1).

Informace týkající se aktuální bezpečnosti při opakované aplikaci více než 2 implantátů při neinfekční uveitidě zadního segmentu a okluzi retinální vény viz bod 4.8.

Po aplikaci injekce je třeba pacienta sledovat, aby bylo možné zahájit včasnou léčbu infekce nebo zvýšeného nitroočního tlaku (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba upravovat dávku.

Porucha funkce ledvin

Podávání přípravku OZURDEX pacientům s poruchou funkce ledvin nebylo studováno, u této populace však není zapotřebí žádných zvláštních opatření.

Porucha funkce jater

Podávání přípravku OZURDEX pacientům s poruchou funkce jater nebylo studováno, u této populace však není zapotřebí žádných zvláštních opatření.

Pediatrická populace

Použití přípravku OZURDEX není relevantní u pediatrické populace s:

- diabetickým makulárním edémem
- makulárním edémem po okluzi větve retinální vény nebo okluzi centrální retinální vény

Bezpečnost a účinnost přípravku OZURDEX v léčbě uveitidy u pediatrické populace nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek OZURDEX je intravitreální implantát na jedno použití v aplikátoru určený výhradně pro intravitreální podání.

Jeden aplikátor lze použít pouze k léčbě jednoho oka.

Aplikace intravitreální injekce má být provedena za řízených sterilních podmínek, tedy včetně použití sterilních rukavic, sterilního krytí a sterilního držáku na oční víčko (nebo jiného odpovídajícího vybavení).

Pacient má být poučen o nutnosti aplikovat si denně 3 dny před každou injekcí a 3 dny poté širokospektré antibiotické kapky. Před aplikací injekce je třeba dezinfikovat pokožku okolo očí, oční víčko a povrch oka (na spojivku použijte například kapky roztoku 5% jodovaného povidonu, které byly použity i v klinické studii na schválení přípravku OZURDEX) a má být podána odpovídající lokální anestezie. Vyjměte ochrannou fólii z krabičky a ujistěte se, že není poškozená (viz bod 6.6). Poté ochrannou fólii ve sterilním poli otevřete a aplikátor zlehka položte na sterilní táč. Opatrně sejměte kryt aplikátoru. Po otevření ochranné fólie je třeba aplikátor okamžitě použít.

Držte aplikátor v jedné ruce a přímým tahem z něj vyjměte bezpečnostní pojistku. Pojistku neotáčejte ani neohýbejte. Při zahájení aplikace má zkosená hrana hrotu jehly směřovat nahoru mimo bělimu. Jehlu vpíchněte asi 1 mm do bělimy a poté vpich přesměrujte ke středu oka do sklivcové dutiny tak, aby silikonový obal směřoval proti spojivce. Pomalu stlačujte aplikační tlačítko, dokud neuslyšíte klapnutí. Před vytažením aplikátoru z oka se ujistěte, že je aktivační tlačítko úplně stisknuté a v rovině s povrchem aplikátoru. Jehlu vytáhněte stejným směrem, jakým byla vpíchnuta do sklivcové dutiny.

Pokyny k podání intravitreálního implantátu viz bod 6.6.

Okamžitě po injekční aplikaci přípravku OZURDEX se pomocí nepřímé oftalmoskopie kvadrantu aplikace injekce ujistěte, že došlo k úspěšnému zavedení implantátu. Vizualizaci je možno provést ve velké většině případů. V případech, kdy implantát není možné zobrazit, stiskněte jemně místo aplikace injekce pomocí sterilní vatové tyčinky, aby byl implantát vidět.

Po aplikaci intravitreální injekce má být pacientovi nadále aplikováno širokospektré antibiotikum.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Probíhající infekce oka nebo periokulární krajiny či podezření na ni, včetně většiny virových onemocnění rohovky a spojivky, včetně aktivní epiteliální keratitidy způsobené virem *herpes simplex* (keratitis dendritica), infekcí způsobených vakcínami, varicellou, mykobakteriemi a plísňovými onemocněními.
- Pokročilý glaukom, který není možné odpovídajícím způsobem kontrolovat pouze pomocí léčivých přípravků.
- Afakické oči s rupturou zadního pouzdra čočky.
- Oči s nitrooční čočkou v přední komoře (*anterior chamber intraocular lens*, ACIOL), duhovkovou nebo transsklerálně fixovanou nitrooční čočkou a rupturou zadního pouzdra čočky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aplikace intravitreálních injekcí, injekce s přípravkem OZURDEX nevyjímaje, může být spojena s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, zvýšeným nitroočním tlakem a odchlípením sítnice. Vždy je nutné používat správných aseptických injekčních technik. Zároveň je třeba pacienty po aplikaci injekce sledovat, aby bylo možné zahájit včasnou léčbu případných infekcí nebo zvýšeného nitroočního tlaku. Sledování může spočívat v kontrole perfuze papily optického nervu okamžitě po aplikaci injekce, tonometrii provedené do 30 minut po aplikaci injekce a biomikroskopií provedené dva až sedm dnů po aplikaci injekce.

Pacienty je nezbytné poučit o nutnosti neprodleně oznámit jakékoli příznaky naznačující endoftalmitidu nebo jiné výše uvedené příhody, např. bolest očí, rozmazané vidění atd (viz bod 4.8).

Všem pacientům s trhlinou zadního pouzdra čočky, jako jsou pacienti se zadní čočkou (např. způsobenou operací šedého zákalu) a/nebo s otvorem duhovky do sklivcové dutiny (např. kvůli iridektomii), ať už mají v anamnéze vitrektomii či ne, hrozí riziko migrace implantátu do přední komory. Migrace implantátu do přední komory může způsobit edém rohovky. Přetrvávající závažný edém rohovky může vést k nutnosti transplantace rohovky. S výjimkou kontraindikovaných případů u pacientů (viz bod 4.3), kterým přípravek OZURDEX nesmí být podáván, je zapotřebí přípravek OZURDEX používat opatrně a pouze po pečlivém zvážení rizika a přínosu. Tyto pacienty je zapotřebí pečlivě sledovat, aby byla možná včasná diagnóza a léčba migrace implantátu.

Používání kortikosteroidů, včetně přípravku OZURDEX, může vést ke vzniku katarakty (včetně zadní subkapsulární katarakty), zvýšení NOT, steroidy způsobenému glaukomu a může mít za následek sekundární infekce oka.

V tříletých klinických studiích DME prodělalo 59 % pacientů s fakickým sledovaným okem léčených přípravkem OZURDEX operaci katarakty ve sledovaném oku (viz bod 4.8).

Dostupné údaje naznačují vyšší incidenci katarakty po první injekci u pacientů s neinfekční uveitidou zadního segmentu než u pacientů s BRVO/CRVO. V klinických studiích zaměřených na pacienty s BRVO/CRVO byla katarakta častěji hlášena u pacientů s fakickými čočkami, kterým byla aplikována druhá injekce (viz bod 4.8). Pouze u 1 pacienta z 368 bylo zapotřebí chirurgické léčby katarakty během první léčby a u 3 pacientů z 302 jí bylo třeba během druhé léčby. Ve studii

neinfekční uveitidy podstoupil 1 z 62 fakických pacientů po aplikaci jedné injekce chirurgickou léčbu katarakty.

Dostupné údaje naznačují vyšší prevalenci krvácení do spojivky u pacientů s neinfekční uveitidou zadního segmentu než u pacientů s BRVO/CRVO a DME. To může být způsobeno aplikací intravitreální injekce nebo souběžným používáním lokálních a/nebo systémových kortikosteroidů nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků. Vzhledem k tomu, že dochází ke spontánnímu odeznění potíží, není nutné toto krvácení léčit.

Jak lze u steroidní léčby oka a intravitreálních injekcí očekávat, může docházet ke zvýšení nitroočního tlaku (NOT). Zvýšení NOT je obvykle zvládnutelné pomocí léků na snížení NOT (viz bod 4.8). U většiny pacientů se zvýšením NOT o ≥ 10 mm Hg oproti výchozímu stavu docházelo k tomuto nárůstu po 45 až 60 dnech od aplikace injekce. Proto je třeba nezávisle na výchozí hodnotě NOT pravidelně sledovat a odpovídajícím způsobem dle potřeby řešit jakékoli jeho zvýšení následující po aplikaci injekce. Ke zvýšení NOT dochází častěji u pacientů mladších 45 let s makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény nebo se zánětem zadního segmentu oka projevujícím se jako neinfekční uveitida.

U pacientů s anamnézou oční virové infekce (např. infekce virem *herpes simplex*) je třeba podávat kortikosteroidy opatrně, a nepodávat je vůbec u pacientů s aktivní oční infekcí virem *herpes simplex*.

Bezpečnost a účinnost podání přípravku OZURDEX do obou očí zároveň nebyly studovány. Současné podání do obou očí se proto nedoporučuje.

Použití přípravku OZURDEX u pacientů se sekundárním makulárním edémem po RVO se signifikantní retinální ischemií nebylo studováno. Proto se použití přípravku OZURDEX u těchto pacientů nedoporučuje.

Ve studiích fáze III byl sledován omezený počet pacientů s diabetem mellitem 1. typu a odpověď na přípravek OZURDEX u těchto pacientů se zásadně nelišila od odpovědi pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

Při RVO byla antikoagulační terapie použita u 2 % pacientů, kterým byl aplikován přípravek OZURDEX, u těchto pacientů nebyly hlášeny nežádoucí hemoragické příhody. Při DME byla antikoagulační terapie použita u 8 % pacientů. U pacientů, kteří užívali antikoagulační terapii, byla frekvence nežádoucích hemoragických příhod podobná u přípravku OZURDEX jako ve skupině s předstíranou léčbou (29 % vs. 32 %). Z pacientů, kteří neužívali antikoagulační terapii, udávalo nežádoucí hemoragickou příhodu 27 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX oproti 20 % ve skupině s předstíranou léčbou. Krvácení do sklivce bylo hlášeno u vyššího počtu pacientů léčených přípravkem OZURDEX, kteří užívali antikoagulační terapii (11 %) ve srovnání s pacienty, kteří antikoagulační terapii neužívali (6 %).

Antitrombocytární léčivé přípravky, jako např. klopidoogrel, byly v různých stádiích klinických studií podávány až 56 % pacientů. U pacientů užívajících současně a antitrombocytární léčivé přípravky byly nežádoucí hemoragické příhody hlášeny u mírně vyššího počtu pacientů, kterým byl injekčně podán přípravek OZURDEX (až 29 %) ve srovnání se skupinou s předstíranou léčbou (až 23 %), bez ohledu na indikaci nebo počet cyklů léčby. Nejběžnější hlášenou nežádoucí hemoragickou příhodou bylo konjunktivální krvácení (až 24 %).

K podání přípravku OZURDEX pacientům užívajícím antikoagulační nebo antitrombocytární léčivé přípravky je třeba přistupovat s opatrností.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo posouzení možných příčin poruchy zraku, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná

onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Systémová absorpce je minimální a žádné interakce nejsou očekávány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinky po lokálním očním podání (viz bod 5.3).

Odpovídající údaje o intravitreálním podávání dexamethasonu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Dlouhodobá systémová léčba glukokortikoidy v těhotenství zvyšuje riziko zpomalení nitroděložního růstu a adrenální nedostatečnosti novorozenců. Proto, přestože se po lokální intraokulární léčbě očekávají jen velmi nízké systémové hladiny dexamethasonu, podávání přípravku OZURDEX v těhotenství se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení

Dexamethason se vylučuje do mateřského mléka. S ohledem na způsob podání a výsledné systémové hladiny se neočekává žádný vliv na dítě. Přesto se podávání přípravku OZURDEX během kojení nedoporučuje, pokud není nezbytně nutné.

Fertilita

Údaje o vlivu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek OZURDEX může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po aplikaci intravitreální injekce přípravku OZURDEX může u pacientů docházet k dočasnému zhoršení zraku (viz bod 4.8). Dokud nedojde ke zlepšení zraku, nemají pacienti řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po léčbě přípravkem OZURDEX jsou shodné s nežádoucími účinky, které jsou často pozorovány u steroidní léčby očních onemocnění nebo po aplikaci intravitreálních injekcí (zvýšení NOT, vznik katarakty, krvácení do spojivek nebo sklivce).

Mezi méně často hlášené, avšak vážnější nežádoucí účinky patří endoftalmitida, nekrotizující retinitida, odchlípení sítnice a trhlina sítnice.

Kromě bolesti hlavy a migrény nejsou při používání přípravku OZURDEX popisovány žádné systémové nežádoucí účinky přípravku.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá souvislost s léčbou přípravkem OZURDEX, zjištěné v klinických studiích fáze III (DME, BRVO/CRVO a uveitida) a hlášené spontánně jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA v tabulce níže podle následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$). U každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Migréna
Poruchy oka	Velmi časté	Zvýšený nitrooční tlak**, katarakta**, konjunktivální krvácení*
	Časté	Oční hypertenze, subkapsulární katarakta, krvácení do sklivce**, snížení zrakové ostrosti*, poškození/porucha zraku, odchlípení sklivce*, sklivcové vločky*, zákal sklivce*, blefaritida, bolest oka*, fotopsie*, edém spojivky* hyperemie spojivky*
	Méně časté	Nekrotizující zánět sítnice, endoftalmitida*, glaukom, odchlípení sítnice*, trhliny sítnice*, hypotonie oka*, zánět přední oční komory*, tyndalizace v přední komoře oční/“flare“*, abnormální pocity v oku*, pruritus očního víčka, hyperemie skléry*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Dislokace implantátu* (migrace implantátu) s edémem rohovky či bez edému rohovky (viz také bod 4.4), komplikace při zavedení implantátu vedoucí k poškození oční tkáně* (špatné umístění implantátu)

* Indikuje, že u nežádoucích účinků se předpokládá souvislost s aplikací intravitreální injekce (frekvence těchto nežádoucích účinků odpovídá počtu podání léčby).

** Ve 24měsíční observační studii z reálné praxe v léčbě makulárního edému po RVO a neinfekční uveitidy postihující zadní oční segment byly tyto nežádoucí účinky hlášeny častěji u pacientů, kteří obdrželi > 2 injekce, oproti pacientům, kteří obdrželi ≤ 2 injekce; vznik katarakty (24,7 % vs. 17,7 %), progresse katarakty (32,0 % vs. 13,1%), krvácení do sklivce (6,0 % vs. 2,0 %) a zvýšený NOT (24,0 % vs. 16,6 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Diabetický makulární edém

Klinická bezpečnost přípravku OZURDEX u pacientů s diabetickým makulárním edémem byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, předstíranou léčbou kontrolovaných studiích fáze III. V obou studiích bylo randomizováno celkem 347 pacientů do skupiny s přípravkem OZURDEX a 350 pacientů do skupiny s předstíranou léčbou.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky napříč celým obdobím studie sledovaného oka pacientů léčených přípravkem OZURDEX byly katarakta a zvýšený NOT (viz níže).

V rámci tříletých klinických studií DME bylo ve výchozím stavu 87 % pacientů s fakickým sledovaným okem léčených přípravkem OZURDEX postiženo určitým stupněm zákalu čočky / časné katarakty. Incidence všech pozorovaných typů katarakty (tj. kortikální katarakty, diabetické katarakty, nukleární katarakty, subkapsulární katarakty, lentikulární katarakty, katarakty) byla pozorována u 68 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX s fakickým sledovaným okem po dobu tříleté studie. Operaci katarakty do závěrečné návštěvy ve 3. roce vyžadovalo 59 % pacientů s fakickým sledovaným okem, přičemž většina operací byla provedena ve 2. a 3. roce.

Průměrná hodnota NOT sledovaného oka ve výchozím stavu byla u obou léčených skupin stejná (15,3 mm Hg). Průměrný nárůst NOT oproti výchozímu stavu nepřekročil u skupiny léčené přípravkem OZURDEX během všech návštěv 3,2 mm Hg, přičemž průměrná hodnota NOT dosáhla vrcholu po aplikaci injekce při návštěvě po uplynutí 1,5 měsíce a na hodnotu výchozího stavu se vrátila přibližně do 6. měsíce následujícího po každé injekci. Rychlost a rozsah zvýšení NOT po léčbě přípravkem OZURDEX se po opakované injekci přípravku OZURDEX nevyššíly.

U 28 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX došlo při jedné nebo více návštěvách v průběhu studie k nárůstu NOT oproti výchozímu stavu o ≥ 10 mm Hg. Ve výchozím stavu vyžadovala 3 % pacientů medikaci na snížení NOT. Celkově potřebovalo medikaci na snížení NOT ve sledovaném oku

v některé fázi během tří let studie 42 % pacientů, přičemž u většiny z nich bylo nutné nasadit více než jeden lék. Vrchol využití medikace (33 %) nastal v průběhu prvních 12 měsíců a zůstal v jednotlivých letech na podobných hodnotách.

Celkem 4 pacienti (1 %) léčení přípravkem OZURDEX podstoupili výkony sledovaného oka zaměřené na ošetření zvýšeného NOT. Jeden pacient léčený přípravkem OZURDEX vyžadoval chirurgický výkon (trabekulektomii) za účelem ošetření zvýšení NOT vyvolaného steroidy, 1 pacient prodělal trabekulektomii z důvodu zablokování výtoku tekutiny fibrinem v přední komoře, což vedlo ke zvýšení NOT, 1 pacient prodělal iridotomii u glaukomu s úzkým úhlem a 1 pacient podstoupil iridektomii z důvodu operace katarakty. U žádného pacienta nebylo zapotřebí vyjmutí implantátu vitrektomií za účelem kontroly NOT.

Pacienti s BRVO/CRVO

Klinická bezpečnost přípravku OZURDEX u pacientů s makulárním edémem v důsledku CRVO nebo BRVO byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených studiích fáze III, které byly kontrolovány předstíranou léčbou. V těchto dvou studiích fáze III bylo celkem 427 pacientů randomizováno do ramene, ve kterém byl aplikován přípravek OZURDEX, a 426 do skupiny s předstíranou léčbou. Celkem 401 pacientů (94 %) randomizovaných k léčbě přípravkem OZURDEX dokončilo období počáteční léčby (do 180. dne).

U celkem 47,3 % pacientů se objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů, kterým byl podáván přípravek OZURDEX, byly zvýšený NOT (24,0 %) a krvácení do spojivky (14,7 %).

Profil nežádoucích účinků u pacientů s BRVO byl podobný jako u pacientů s CRVO, ačkoli celková incidence nežádoucích účinků byla u podskupiny pacientů s CRVO vyšší.

NOT při podávání přípravku OZURDEX vrcholilo 60. den a tlak se vrátil na výchozí hodnotu do 180. dne. Zvýšení NOT buď nevyžadovalo léčbu, nebo bylo zvládnuto dočasně podáváním lokálními léčivými přípravky snižujícími NOT. V období počáteční léčby vyžadovalo 0,7 % (3/421) pacientů, kterým byl aplikován přípravek OZURDEX, laserový nebo chirurgický výkon kvůli zvýšenému NOT ve sledovaném oku, v porovnání s 0,2 % (1/423) pacientů ze skupiny s předstíranou léčbou.

Profil nežádoucích účinků u 341 pacientů analyzovaných po aplikaci druhé injekce přípravku OZURDEX byl podobný profilu zjištěnému po první aplikaci injekce. U celkem 54 % pacientů se objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Incidence zvýšeného NOT (24,9 %) byla podobná jako incidence zjištěná po první aplikaci injekce a tlak se také vrátil na výchozí hodnotu do 180. dne otevřené fáze studie. Celková incidence katarakty byla po prvním roce vyšší než po prvních šesti měsících.

Uveitida

Klinická bezpečnost přípravku OZURDEX u pacientů se zánětem zadního segmentu oka projevujícím se jako neinfekční uveitida byla hodnocena v jednoduché, multicentrické, zaslepené, randomizované studii.

Celkem 77 pacientů bylo randomizováno do skupiny, které byl podáván přípravek OZURDEX, a 76 pacientů do skupiny s předstíranou léčbou.

Studii trvající 26 týdnů dokončilo celkem 73 pacientů (95 %) randomizovaných do skupiny léčené přípravkem OZURDEX.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve sledovaném oku pacientů, kterým byl podáván OZURDEX, byly krvácení do spojivky (30,3 %), zvýšený NOT (25,0 %) a katarakta (11,8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování a pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné, je třeba sledovat a léčit NOT.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, protizánětlivá léčiva, ATC kód: S01BA01

Dexamethason je účinný kortikosteroid, u něhož bylo prokázáno, že potlačuje zánět inhibicí edému, ukládání fibrinu, kapilárního prosakování a migrace fagocytů zánětlivé odpovědi. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je cytokin, který se v prostředí makulárního edému vylučuje ve zvýšených koncentracích. Silně podporuje vaskulární permeabilitu. Je prokázáno, že kortikosteroidy inhibují expresi VEGF. Kromě toho kortikosteroidy zabraňují uvolňování prostaglandinů, z nichž některé jsou prokázány mediátory cystoidního makulárního edému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Diabetický makulární edém

Účinnost přípravku OZURDEX byla hodnocena ve dvou tříletých, multicentrických, dvojitě zaslepených, randomizovaných, předstíranou léčbou kontrolovaných paralelních studiích identického designu, které celkově zahrnovaly 1 048 pacientů (studie 206207-010 a 206207-011). Celkem 351 pacientů bylo randomizováno do ramene s přípravkem OZURDEX, 347 pacientů do ramene s dexamethasonem v dávce 350 µg a 350 pacientů do skupiny s předstíranou léčbou.

Pacienti byli pro opakovanou léčbu způsobilí na základě tloušťky sítnice v centrálním poli > 175 mikronů podle optické koherentní tomografie (OCT) nebo na základě interpretace OCT ze strany zkoušejícího ve smyslu jakéhokoli dokladu o reziduálním retinálním edému sestávajícím z intraretinálních cyst nebo jakýchkoli oblastí nadměrného ztlustění retiny v rámci centrálního pole nebo mimo ně. Pacienti podstoupili až 7 cyklů léčby v intervalech nanejvýš přibližně 6 měsíců.

Záchranná léčba byla povolena podle uvážení zkoušejícího v kterékoli fázi, ale následně vedla k vyloučení ze studií.

Celkem 36 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX ukončilo z jakéhokoli důvodu v průběhu studie svou účast oproti 57 % pacientů ze skupiny s předstíranou léčbou. Počet ukončení účasti kvůli nežádoucím účinkům byl podobný v léčené skupině i skupině s předstíranou léčbou (13 % vs. 11 %). Počet případů ukončení studie z důvodu nedostatečné účinnosti byl nižší ve skupině ošetřované přípravkem OZURDEX než ve skupině s předstíranou léčbou (7 % vs. 24 %).

Primární a klíčové sekundární cílové parametry pro studie 206207-010 a 011 jsou uvedeny v tabulce 2. Zlepšení zraku ve skupině s přípravkem DEX 700 bylo zastíněno vznikem katarakty. Po odstranění katarakty opět došlo ke zlepšení zraku.

Tabulka 2. Účinnost ve studii 206207-010 a 206207-011 (populace ITT)

Cílový parametr	Studie 206207-010		Studie 206207-011		Sdružené studie 206207-010 a 206207-011	
	DEX 700 n=163	Předstíraná léčba n=165	DEX 700 n=188	Předstíraná léčba n=185	DEX 700 n=351	Předstíraná léčba n=350
Průměrná změna NKZO za 3 roky, přístup AUC (písmena)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
p-hodnota	0,016		0,366		0,023	
Zlepšení NKZO o ≥ 15 písmen oproti vstupnímu stavu ve 3. roce / při výstupní návštěvě (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
p-hodnota	0,038		0,003		< 0,001	
Průměrná změna NKZO od vstupního stavu ve 3. roce / při výstupní návštěvě (písmena)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
p-hodnota	0,020		0,505		0,054	
Průměrná změna tloušťky sítnice v centrálním poli podle OCT za 3 roky, přístup AUC (μm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
p-hodnota	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Primární a klíčové sekundární cílové parametry pro sdruženou analýzu pseudofakických pacientů jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Účinnost u pseudofakických pacientů (sdružené studie 206207-010 a 206207-011)

Cílový parametr	DEX 700 n=86	Předstíraná léčba n=101	p-hodnota
Průměrná změna NKZO za 3 roky, přístup AUC (písmena)	6,5	1,7	< 0,001
Zlepšení NKZO o ≥ 15 písmen oproti vstupnímu stavu ve 3. roce / při výstupní návštěvě (%)	23,3	10,9	0,024
Průměrná změna NKZO od vstupního stavu ve 3. roce / při výstupní návštěvě	6,1	1,1	0,004
Průměrná změna tloušťky sítnice v centrálním poli podle OCT za 3 roky, přístup AUC (μm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Primární a klíčové sekundární cílové parametry pro sdruženou analýzu pacientů s jakoukoli předchozí léčbou jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4. Účinnost u pacientů s jakoukoli předchozí léčbou (sdružené studie 206207-010 a 206207-011)

Cílový parametr	DEX 700 n=247	Předstíraná léčba n=261	p-hodnota
Průměrná změna NKZO za 3 roky, přístup AUC (písmena)	3,2	1,5	0,024
Zlepšení NKZO o ≥ 15 písmen oproti vstupnímu stavu ve 3. roce / při výstupní návštěvě (%)	21,5	11,1	0,002
Průměrná změna NKZO od vstupního stavu ve 3. roce / při výstupní návštěvě	2,7	0,1	0,055
Průměrná změna tloušťky sítnice v centrálním poli podle OCT za 3 roky, přístup AUC (μm)	-126,1	-39,0	< 0,001

Pacienti s BRVO/CRVO

Účinnost přípravku OZURDEX byla hodnocena ve dvou multicentrických, dvojité zaslepených, randomizovaných předstíranou léčbou kontrolovaných paralelních studiích se stejným designem, do kterých bylo zařazeno celkem 1 267 pacientů randomizovaných buď k aplikaci implantátu v dávce 350 μg nebo 700 μg dexamethasonu, nebo do skupiny s předstíranou léčbou (studie 206207-008 a 206207-009). Do ramene s přípravkem OZURDEX bylo randomizováno celkem 427 pacientů, 414 pacientů do ramene s dexamethasonem v dávce 350 μg a 426 pacientů do skupiny s předstíranou léčbou.

Podle výsledků souhrnné analýzy prokázala léčba implantáty přípravku OZURDEX v porovnání se skupinou s předstíranou léčbou statisticky signifikantně vyšší podíl pacientů reagujících na léčbu, definovaných jako pacienti, kteří po 90 dnech od injekční aplikace jednoho implantátu dosáhli oproti výchozímu stavu zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) o ≥ 15 písmen ($p < 0,001$).

Podíl pacientů, kteří po injekční aplikaci jednoho implantátu dosáhli primárního ukazatele účinnosti, tedy zlepšení NKZO o ≥ 15 písmen ukazuje tabulka 5. Účinek léčby byl patrný v prvním časovém bodě pozorování 30. den. Maximální účinek léčby byl pozorován 60. den a rozdíl v počtu pacientů reagujících na léčbu byl statisticky signifikantní ve prospěch přípravku OZURDEX v porovnání se skupinou s předstíranou léčbou ve všech časových bodech až do 90. dne po aplikaci injekce. Ve skupině léčené přípravkem OZURDEX byl početně vyšší podíl pacientů reagujících na léčbu se zlepšením NKZO o ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu než ve skupině s předstíranou léčbou i ve 180. den.

Tabulka 5. Podíl pacientů se zlepšením nejlépe korigované zrakové ostrosti ve sledovaném oku o ≥ 15 písmen (souhrnná ITT populace)

Návštěva	OZURDEX n=427	Předstíraná léčba n=426
30. den	21,3 % ^a	7,5 %
60. den	29,3 % ^a	11,3 %
90. den	21,8 % ^a	13,1 %
180. den	21,5 %	17,6 %

^a Podíl je signifikantně vyšší u přípravku OZURDEX než u skupiny s předstíranou léčbou ($p < 0,001$).

Průměrná změna NKZO od výchozího stavu byla signifikantně vyšší u přípravku OZURDEX než ve skupině s předstíranou léčbou ve všech časových bodech.

V obou studiích fáze III a v souhrnné analýze se kumulativní křivky času potřebného k dosažení odpovědi na léčbu, tedy zlepšení NKZO o ≥ 15 písmen (3 řádky), signifikantně lišily u přípravku OZURDEX v porovnání se skupinou s předstíranou léčbou ($p < 0,001$). Pacienti, kterým byl aplikován

přípravek OZURDEX, dosahovali dřívějšího zlepšení NKZO o 3 řádky než pacienti ze skupiny s předstíranou léčbou.

Přípravek OZURDEX byl po celých 6 měsících hodnocení početně účinnější než ve skupině s předstíranou léčbou při prevenci ztráty zraku, což je doloženo nižším podílem pacientů se zhoršením zraku o ≥ 15 písmen ve skupině s přípravkem OZURDEX.

V obou studiích fáze III a v souhrnné analýze byla průměrná tloušťka sítnice 90. den výrazně nižší a průměrné snížení v porovnání s výchozím stavem výrazně vyšší ve skupině s přípravkem OZURDEX (-207,9 mikronů) než ve skupině s předstíranou léčbou (-95,0 mikronů) ($p < 0,001$, souhrnná data). Účinek léčby hodnocený 90. den pomocí NKZO byl tedy potvrzen tímto anatomickým nálezem. Při dosažení 180. dne už průměrné snížení tloušťky sítnice (-119,3 mikronů) nebylo v porovnání se skupinou s předstíranou léčbou signifikantní.

Pacienti s NKZO skóre < 84 nebo tloušťkou sítnice > 250 mikronů podle optické koherentní tomografie, pro které léčba dle názoru zkoušejícího nepředstavovala riziko, byli způsobilí k léčbě přípravkem OZURDEX v otevřené pokračovací studii. Injekce přípravku OZURDEX byla 98 % pacientů léčených v otevřené fázi studie aplikována 5 až 7 měsíců po počáteční léčbě.

Nejvyšší odpověď byla, stejně jako u počáteční léčby, zaznamenána 60. den otevřené fáze studie. Kumulativní podíly odpovědí byly během celé otevřené fáze studie vyšší u pacientů, kterým byly aplikovány dvě injekce přípravku OZURDEX po sobě než u pacientů, kterým ve fázi počáteční léčby injekce přípravku OZURDEX nebyla aplikována.

Podíl pacientů reagujících na léčbu byl po druhé léčbě ve všech časových bodech vyšší v porovnání s první léčbou. Odložení léčby o 6 měsíců však vede k nižšímu podílu pacientů reagujících na léčbu ve všech časových bodech otevřené fáze studie v porovnání s pacienty, kterým byla aplikována druhá injekce přípravku OZURDEX.

Uveitida

Klinická účinnost přípravku OZURDEX byla hodnocena v jednoduché, multicentrické, zaslepené randomizované studii zaměřené na léčbu neinfekčního očního zánětu zadního segmentu u pacientů s uveitidou.

Celkem 229 pacientů bylo randomizováno do skupiny, které byl aplikován implantát dexamethasonu v dávce 350 μg nebo 700 μg , nebo do skupiny s předstíranou léčbou. Z těchto pacientů bylo celkem 77 randomizováno do skupiny s přípravkem OZURDEX, 76 do skupiny s dexamethasonem v dávce 350 μg a 76 do skupiny s předstíranou léčbou. Studii trvající 26 týdnů dokončilo celkem 95 % pacientů.

Podíl pacientů se skóre zákalu sklivce 0 ve sledovaném oku v 8. týdnu (primární cílový parametr) byl čtyřikrát vyšší u skupiny s přípravkem OZURDEX (46,8 %) než u skupiny s předstíranou léčbou (11,8 %), $p < 0,001$. Statisticky vyšší účinnost přetrvávala až do 26. týdne včetně ($p \leq 0,014$), jak ukazuje tabulka 6.

Kumulativní křivky odpovědi (čas do dosažení skóre zákalu sklivce 0) ve skupině s přípravkem OZURDEX se v porovnání se skupinou s předstíranou léčbou významně lišily ($p < 0,001$), přičemž pacienti, kterým byl podáván dexamethason, vykazovali časnější nástup a vyšší odpověď na léčbu.

Redukce zákalu sklivce byla doprovázena zlepšením zrakové ostrosti. Podíl pacientů, u nichž se NKZO ve sledovaném oku zlepšila v 8. týdnu alespoň o 15 písmen oproti výchozímu stavu, byl 6krát vyšší ve skupině s přípravkem OZURDEX (42,9 %) než ve skupině s předstíranou léčbou (6,6 %), $p < 0,001$. Statisticky vyšší účinnosti bylo dosaženo ve 3. týdnu, přičemž tato účinnost přetrvávala až do 26. týdne včetně ($p \leq 0,001$), jak ukazuje tabulka 6.

Podíl pacientů, kterým bylo nutné podat v době mezi vstupní návštěvou a 8. týdnem záchrannou medikaci, byl téměř třikrát nižší ve skupině s přípravkem OZURDEX (7,8 %) než ve skupině s předstíranou léčbou (22,4 %), $p = 0,012$.

Tabulka 6. Podíl pacientů s nulovým skóre zákalu sklivce a zlepšením nejlepší korigované zrakové ostrosti ve sledovaném oku o ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu (ITT populace)

Návštěva	Nulové skóre zákalu sklivce		Zlepšení NKZO o ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu	
	DEX 700 n=77	Předstíraná léčba n=76	DEX 700 n=77	Předstíraná léčba n=76
Týden 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % ^a	3,9 %
Týden 6	42,9 % ^a	9,2 %	41,6 % ^a	7,9 %
Týden 8	46,8 % ^a	11,8 %	42,9 % ^a	6,6 %
Týden 12	45,5 % ^a	13,2 %	41,6 % ^a	13,2 %
Týden 16	40,3 % ^b	21,1 %	39,0 % ^a	13,2 %
Týden 20	39,0 % ^c	19,7 %	40,3 % ^a	13,2 %
Týden 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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem OZURDEX u všech podskupin pediatrické populace pro retinální vaskulární okluzi a také u diabetického makulárního edému (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrace byly zjišťovány u podskupiny 21 pacientů účastnících se dvou šestiměsíčních studií účinnosti u léčby RVO před podáním dávky a dále 7., 30., 60. a 90. den po aplikaci intravitreální injekce s jedním intravitreálním implantátem obsahujícím 350 μ g nebo 700 μ g dexamethasonu. Devadesát pět procent hodnot plazmatických koncentrací dexamethasonu ve skupině s dávkou 350 μ g a 86 % ve skupině s dávkou 700 μ g nedosahovalo spodního limitu pro kvantifikaci (0,05 ng/ml). Nejvyšší hodnota plazmatické koncentrace činila 0,094 ng/ml a byla pozorována u jednoho pacienta ze skupiny s dávkou 700 μ g. Výsledky nenaznačují, že by plazmatická koncentrace dexamethasonu souvisela s věkem, tělesnou hmotností nebo pohlavím pacientů.

Plazmatické koncentrace byly získány před podáním dávky od podskupiny pacientů ve dvou pivotních studiích DME a 1., 7. a 21. den a 1,5 a 3 měsíce po aplikaci intravitreální injekce s jedním intravitreálním implantátem o obsahu 350 μ g nebo 700 μ g dexamethasonu. Sto procent hodnot plazmatických koncentrací dexamethasonu ve skupině s dávkou 350 μ g a 90 % ve skupině s dávkou 700 μ g bylo pod spodním limitem pro kvantifikaci (0,05 ng/ml). Nejvyšší hodnota plazmatické koncentrace činila 0,102 ng/ml a byla pozorována u jednoho pacienta ze skupiny s dávkou 700 μ g. Výsledky nenaznačují, že by plazmatická koncentrace dexamethasonu souvisela s věkem, tělesnou hmotností nebo pohlavím pacientů.

V šest měsíců trvající studii na opicích byla po jednorázové aplikaci intravitreální injekce přípravku OZURDEX hodnota $C_{\max}$ dexamethasonu ve sklivci 100 ng/ml 42. den po aplikaci injekce a 5,57 ng/ml 91. den po aplikaci injekce. Dexamethason bylo možné ve sklivci detekovat ještě 6 měsíců po aplikaci injekce. Koncentrace dexamethasonu byla v sestupné řadě následující: sítnice > duhovka > řasnaté tělísko > sklivec > komorová voda > plazma.

Ve studii metabolismu *in vitro* nebyly po 18hodinové inkubaci [¹⁴C]-dexamethasonu s tkáněmi lidské rohovky, duhovky/řasnatého tělíska, cévnatky, sítnice, sklivce a skléry zjištěny žádné metabolity. To souhlasí s výsledky studií očního metabolismu u králíků a opic.

Dexamethason je nakonec metabolizován na lipidové a ve vodě rozpustné metabolity, které mohou být vyloučeny ve žluči a v moči.

Matrix přípravku OZURDEX se jednoduchou hydrolýzou pomalu rozkládá na kyselinu mléčnou a kyselinu glykolovou a poté dále degraduje na oxid uhličitý a vodu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po dávkách považovaných za významně převyšující maximální dávku u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Nejsou k dispozici žádné údaje o mutagenitě, karcinogenitě ani reprodukční či vývojové toxicitě přípravku OZURDEX. Byl prokázán teratogenní účinek dexamethasonu po lokální aplikaci do oka u myši a králíků.

U králíků byla v důsledku kontralaterální difuze pozorována po aplikaci implantátu do očního pozadí expozice dexamethasonu ve zdravém/neléčeném oku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polyglaktin (1:1) zakončený esterem.

Polyglaktin (1:1) zakončený kyselinou.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

Jeden sterilní tyčinkový implantát s postupným uvolňováním obsahující 700 mikrogramů dexamethasonu umístěný v jehle (nerezová ocel) aplikátoru na jedno použití.

Aplikátor se skládá z pístu (nerezová ocel) v jehle, kde je implantát udržován na místě pomocí pouzdra (silikon). Píst se ovládá páčkou na straně aplikátoru. Jehla je chráněna krytem a páčka bezpečnostní pojistkou.

Aplikátor obsahující implantát je zataven v ochranné fólii obsahující vysoušedlo.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

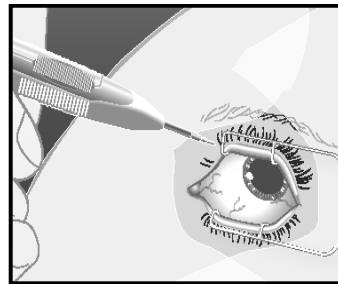
Přípravek OZURDEX je určen pouze k jednorázovému použití.

Jeden aplikátor lze použít pouze k léčbě jednoho oka.

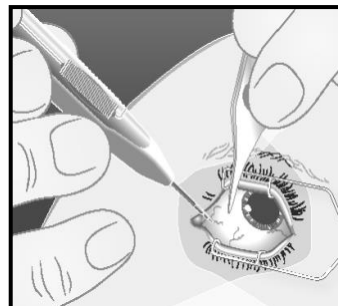
Aplikátor nesmí být použit, je-li uzávěr ochranné fólie aplikátoru poškozen. Po otevření ochranné fólie je třeba aplikátor okamžitě použít.

Podání přípravku OZURDEX

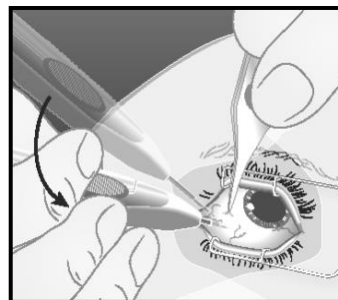
- 1) Dlouhou osu aplikátoru přidržte rovnoběžně s limbem.



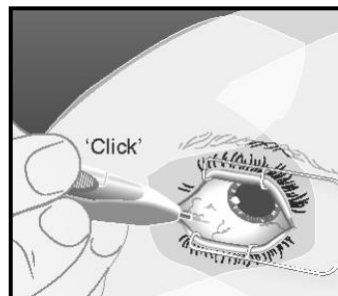
- 2) Aplikátor zaveďte ke sklěře v šikmém úhlu tak, aby zkosená hrana hrotu jehly směřovala nahoru směrem od skléry. Jehlu vpíchněte asi 1 mm do skléry, rovnoběžně s limbem.



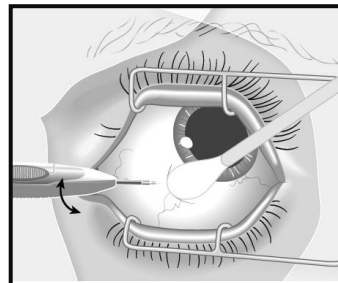
- 3) Vpich přesměrujte ke středu oka do sklivcové dutiny. Ve sklěře vznikne klenutý kanálek. Jehlu posouvejte, dokud se nedostanete do sklivcové dutiny. Neposouvejte ji za bod, ve kterém se obal aplikátoru dotýká spojivky.



- 4) Pomalu stlačujte aplikační tlačítko, dokud neuslyšíte klapnutí. Před vytažením aplikátoru z oka se ujistěte, že je aplikační tlačítko úplně stisknuté a v úrovni povrchu aplikátoru.



- 5) Aplikátor vytáhněte stejným směrem, jakým byla jehla zavedena do sklivcové dutiny.



- 6) Po ošetření aplikátor ihned bezpečně zlikvidujte. Aplikátor přípravku OZURDEX je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/638/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. července 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 23. března 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, Co Mayo
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení PSUR a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením na trh dohodne držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě příslušným národním úřadem konečnou podobu vzdělávacího materiálu.

MAH po dohodě a souhlasu příslušných národních orgánů zajistí, aby byl v každém členském státě, kde se OZURDEX prodává, při uvedení na trh a po něm všem očním klinikám, u nichž se předpokládá použití přípravku OZURDEX, poskytnut aktualizovaný balíček informací pro pacienta.

Informační balíček pro pacienty, poskytovaný jak ve formě informační brožurky pro pacienty, tak ve formě zvukového CD, má obsahovat tyto součásti:

- Příbalová informace

- Jak se připravit na léčbu přípravkem OZURDEX
- Jaké kroky následují po léčbě přípravkem OZURDEX
- Klíčové známky a příznaky závažných nežádoucích účinků včetně: zhoršení vidění po aplikaci injekce, bolest nebo diskomfort oka nebo jeho okolí, zčervenání oka, které se zhoršuje, nárůst vloček nebo skvrn v zorném poli, výtok z oka
- Kdy vyhledat neodkladnou pomoc lékaře

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
KRABÍČKA A ROZŠÍŘENÝ ŠTÍTEK NA OCHRANNÉ FÓLII

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

OZURDEX 700 mikrogramů intravitreální implantát v aplikátoru
dexamethason

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden implantát obsahuje 700 mikrogramů dexamethasonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje
Polyglaktin (1:1) zakončený esterem.
Polyglaktin (1:1) zakončený kyselinou.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jeden intravitreální implantát v aplikátoru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravitreální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepoužívejte, je-li uzávěr ochranné fólie poškozen.

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření ochranné fólie je třeba aplikátor okamžitě použít.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/638/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK APLIKÁTORU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

OZURDEX 700 mikrogramů intravitreální implantát v aplikátoru
dexamethason
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 implantát

6. JINÉ

AbbVie (logo)

B.PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

OZURDEX 700 mikrogramů intravitreální implantát v aplikátoru dexamethason

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek OZURDEX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek OZURDEX podán
3. Jak se přípravek OZURDEX používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek OZURDEX uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek OZURDEX a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku OZURDEX je dexamethason. Dexamethason náleží do skupiny léčivých přípravků nazývaných kortikosteroidy.

Přípravek OZURDEX se používá k léčbě dospělých pacientů s těmito onemocněními:

- Poškození zraku způsobené diabetickým makulárním edémem (DME), pokud jste již podstoupil(a) operaci šedého zákalu nebo pokud jste dříve nereagoval(a) na jiné typy léčby nebo pokud pro Vás jiné typy léčby nejsou vhodné. Diabetický makulární edém je otok vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka, která se nazývá žlutá skvrna (makula). DME je stav, který postihuje některé osoby trpící cukrovkou.
- Poškození zraku u dospělých způsobené ucpáním žil v oku. Toto ucpání způsobuje hromadění tekutiny, které vede k otoku části sítnice (určitá oblast v zadní části oka citlivá na světlo) zvané makula.

Otok makuly (skvrny) může vést k poškození makuly a ovlivnit tak centrální vidění používané pro činnosti, jako je například čtení. Přípravek OZURDEX účinkuje tak, že zmenšuje otok makuly, čímž pomáhá snížit její poškození nebo mu zabránit.

- Zánět zadního segmentu oka. Tento zánět vede ke zhoršení zraku a/nebo k přítomnosti vloček v oku (černé tečky nebo nezřetelné čáry, které se pohybují přes zorné pole). Přípravek OZURDEX tento zánět potlačuje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek OZURDEX podán

Přípravek OZURDEX Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na dexamethason nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte v oku nebo jeho okolí jakoukoli infekci (bakteriální, virovou nebo plísňovou)

- jestliže máte glaukom nebo zvýšený tlak v oku, který není dostatečně kontrolován léčivými přípravky, které případně užíváte
- jestliže nemáte v oku, které má být léčeno, čočku a zadní část pouzdra čočky byla natržena
- jestliže máte v oku, které má být léčeno, po operaci šedého zákalu uměle vyrobenou čočku, která byla implantována do přední části oka (nitrooční čočka v přední komoře), nebo byla připevněna k bílé části oka (bělmu) či barevné části oka (duhovce) a zadní část pouzdra čočky byla natržena

Upozornění a opatření

Dříve než Vám bude aplikována injekce přípravku OZURDEX, informujte svého lékaře, pokud:

- jste prodělal(a) operaci šedého zákalu, operaci duhovky (barevné části oka, která řídí množství světla dopadající do oka) nebo operaci odstraňující z oka rosolovitou hmotu zvanou sklivce
- užíváte jakékoli léky na ředění krve
- užíváte jakékoli steroidní nebo nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky podávané ústy nebo aplikované do oka
- jste v minulosti prodělal(a) oční infekci virem *herpes simplex* (vřídek v oku, který byl přítomný delší dobu nebo bolest v oku)

V některých případech mohou injekce přípravku OZURDEX způsobit infekci uvnitř oka, bolest nebo zarudnutí oka nebo odchlípení či poranění sítnice. Je důležité tyto příhody zjistit a léčit co nejdříve. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví zvýšená bolest v oku nebo výrazně nepříjemné pocity v oku, zhoršující se zarudnutí oka, záblesky světla a náhlý nárůst vloček, částečně blokováné vidění, zhoršení zraku nebo zvýšená citlivost na světlo po injekci.

U některých pacientů může bezprostředně po aplikaci injekce dojít ke zvýšení tlaku v oku s možným rozvojem zeleného zákalu. Toho si nemusíte všimnout, proto Vás bude lékař pravidelně sledovat a v případě nutnosti Vám poskytne léčbu snižující oční tlak.

U většiny pacientů, kteří dosud nepodstoupili operaci šedého zákalu, může po opakované léčbě přípravkem OZURDEX dojít k zakalení přirozené oční čočky (šedému zákalu). Pokud se tak stane, zhorší se Vám zrak a pravděpodobně budete muset podstoupit operaci odstraňující šedý zákal. Lékař Vám pomůže rozhodnout, kdy je nejvhodnější čas tuto operaci podstoupit, ale měl(a) byste vědět, že dokud operaci nepodstoupíte, zrak může být stejně špatný nebo horší než před zahájením podávání injekcí přípravku OZURDEX.

U pacientů s trhlinou v zadní části pouzdra čočky a/nebo pacientů s otvorem v duhovce může dojít k posunutí implantátu ze zadní části oka do části přední. To může vést k otoku čiré vrstvy v přední části oka a rozmazanému vidění. Pokud tento stav trvá delší dobu a není léčen, může být zapotřebí transplantace tkáně.

Současné injekční podání přípravku OZURDEX do obou očí nebylo studováno, a proto se nedoporučuje. Lékař Vám nemá přípravek OZURDEX injekčně aplikovat současně do obou očí.

Děti a dospívající

Podávání přípravku OZURDEX dětem a dospívajícím nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek OZURDEX

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Data o podávání přípravku OZURDEX těhotným a kojícím ženám nejsou k dispozici. Podávání přípravku OZURDEX během těhotenství nebo kojení se nedoporučuje, pokud je lékař nepovažuje za nezbytně nutné. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než zahájíte léčbu přípravkem OZURDEX. Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po léčbě přípravkem OZURDEX u Vás může dojít ke krátkodobému zhoršení zraku. Pokud k němu dojde, neřídte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje, dokud se zrak nezlepší.

3. Jak se přípravek OZURDEX používá

Všechny injekce přípravku OZURDEX aplikuje dostatečně kvalifikovaný oční lékař.

Doporučená dávka je jeden implantát aplikovaný injekčně do oka. Pokud účinek této injekce pomine a lékař to uzná za vhodné, může Vám být do oka injekčně aplikován další implantát.

Aby nedošlo k oční infekci, doporučí Vám lékař 3 dny před a po aplikaci každé injekce každý den používat antibiotické oční kapky. Pečlivě, prosím, dbejte těchto pokynů.

V den aplikace injekce může lékař použít antibiotické oční kapky, aby nedošlo k infekci. Před aplikací injekce Vám lékař očistí oko a oční víčko. Lékař Vám také podá místní anestetikum k potlačení nebo snížení bolesti, kterou můžete při aplikaci injekce pocítovat. Během aplikace injekce přípravku OZURDEX můžete slyšet klapnutí, to je naprosto v pořádku.

V krabičce s lékem jsou přiloženy podrobné pokyny pro lékaře ohledně injekční aplikace přípravku OZURDEX.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při ošetření přípravkem OZURDEX mohou být pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvýšený tlak v oku
- zakalení čočky (šedý zákal)
- krvácení na povrchu oka*

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- vysoký tlak v oku
- zakalení zadní části čočky
- krvácení do vnitřku oka*
- zhoršení zraku*
- potíže s jasným viděním
- odchlípení rosolovité hmoty uvnitř oka od světločivné vrstvy v zadní části oka (odchlípení sklivce)*
- pocit drobných bodů před očima (včetně sklivcových vloček)*
- pocit zamlženého vidění*
- zánět očního víčka
- bolest oka*
- vidění záblesků světla*
- otok spojivky*
- zčervenání oka*
- bolest hlavy

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- závažný zánět v zadní části oka (obvykle z důvodu virové infekce)
- závažná infekce nebo zánět uvnitř oka*
- glaukom (onemocnění oka, kdy zvýšený tlak v oku, pokud se neléčí, vede k poškození očního nervu)
- odchlípení světločivné vrstvy od zadní části oka* (odchlípení sítnice)
- poranění světločivné vrstvy v zadní části oka (poranění sítnice)*
- pokles očního tlaku spojený s prosakováním rosolovité hmoty (sklivce) z vnitřní části oka*
- zánět v přední části oka*
- zvýšená koncentrace bílkovin a buněk v přední části oka způsobená zánětem*
- neobvyklé pocity v oku*
- svědění očního víčka
- zarudnutí bílé části oka*
- posunutí implantátu OZURDEX ze zadní části oka dopředu, které způsobuje rozmazané nebo zhoršené vidění a může, ale nemusí způsobovat otok průhledné části oka (rohovky)*
- náhodné špatné umístění implantátu OZURDEX*
- migréna

**Tyto nežádoucí účinky mohou být způsobeny injekční aplikací a nikoli samotným implantátem OZURDEX. Čím více injekcí Vám bude podáno, tím více těchto účinků se může projevit.*

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek OZURDEX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek OZURDEX nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na ochranné fólii za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek OZURDEX obsahuje

- Léčivou látkou je dexamethason. Jeden implantát obsahuje 700 mikrogramů dexamethasonu.
- Dalšími složkami jsou polyglaktin (1:1) zakončený esterem a polyglaktin (1:1) zakončený kyselinou.

Jak přípravek OZURDEX vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek OZURDEX je tyčinkový implantát přechováváný uvnitř jehly v aplikátoru. Aplikátor a balíček vysoušecí látky jsou zapečetěny v ochranné fólii uvnitř krabičky. Jedna krabička obsahuje jeden aplikátor s jedním implantátem, který bude po jednorázovém použití zlikvidován.

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

Výrobce

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel.: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

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

AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Chcete-li si tuto příbalovou informaci poslechnout, nebo chcete-li si vyžádat její kopii v <Braillově písmu>, <velkým tiskem> nebo <ve formě audionahrávky>, kontaktujte prosím místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

[Bude přiloženo v krabičce]

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky a obsahují očíslované body ze souhrnu údajů o přípravku, které poskytují praktické informace o použití tohoto léčivého přípravku, Kompletní informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OZURDEX 700 mikrogramů intravitreální implantát v aplikátoru

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek OZURDEX je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- poškozením zraku způsobeným diabetickým makulárním edémem (DME), kteří jsou pseudofakičtí nebo je jejich odpověď na jinou než kortikosteroidní léčbu nedostatečná nebo pro ně tato léčba není vhodná
- makulárním edémem po okluzi větve retinální vény (BRVO) nebo okluzi centrální retinální vény (CRVO)
- zánětem zadního segmentu oka, který se projevuje jako neinfekční uveitida (viz bod 5.1)

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek OZURDEX musí podávat kvalifikovaný oftalmolog s praxí v aplikaci intravitreálních injekcí.

Dávkování

Doporučená dávka je jeden implantát OZURDEX podaný intravitreálně do postiženého oka. Současné podání do obou očí se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Po aplikaci injekce je třeba pacienta sledovat, aby bylo možné zahájit včasnou léčbu infekce nebo zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba upravovat dávku.

Způsob podání

Přípravek OZURDEX je intravitreální implantát na jedno použití v aplikátoru určený výhradně pro intravitreální podání.

Jeden aplikátor lze použít pouze k léčbě jednoho oka.

Aplikace intravitreální injekce má být provedena za řízených sterilních podmínek, tedy včetně použití sterilních rukavic, sterilního krytí a sterilního držáku na oční víčko (nebo jiného odpovídajícího vybavení).

Pacient má být poučen o nutnosti aplikovat si denně 3 dny před každou injekcí a 3 dny poté širokospektré antibiotické kapky. Před aplikací injekce je třeba dezinfikovat pokožku okolo očí, oční víčko a povrch oka (na spojivku použijte například kapky roztoku 5% jodovaného povidonu, které byly použity i v klinické studii na schválení přípravku OZURDEX) a má být podána odpovídající

lokální anestezie. Vyjměte ochrannou fólii z krabičky a ujistěte se, že není poškozená (viz bod 6.6). Poté ochrannou fólii ve sterilním poli otevřete a aplikátor zlehka položte na sterilní táč. Opatrně sejmete kryt aplikátoru. Po otevření ochranné fólie je třeba aplikátor okamžitě použít.

Držte aplikátor v jedné ruce a přímým tahem z něj vyjměte bezpečnostní pojistku. Pojistku neotáčejte ani neohýbejte. Při zahájení aplikace má zkosená hrana hrotu jehly směřovat nahoru mimo bělimu. Jehlu vpíchněte asi 1 mm do bělimy a poté vpich přesměrujte ke středu oka do sklivcové dutiny tak, aby silikonový obal směřoval proti spojivce. Pomalu stlačujte aplikační tlačítko, dokud neuslyšíte klapnutí. Před vytažením aplikátoru z oka se ujistěte, že je aktivační tlačítko úplně stisknuté a v rovině s povrchem aplikátoru. Jehlu vytáhněte stejným směrem, jakým byla vpíchnuta do sklivcové dutiny.

Pokyny k podání intravitreálního implantátu viz bod 6.6.

Okamžitě po injekční aplikaci přípravku OZURDEX se pomocí nepřímé oftalmoskopie kvadrantu aplikace injekce ujistěte, že došlo k úspěšnému zavedení implantátu. Vizualizaci je možno provést ve velké většině případů. V případech, kdy implantát není možné zobrazit, stiskněte jemně místo aplikace injekce pomocí sterilní vatové tyčinky, aby byl implantát vidět.

Po aplikaci intravitreální injekce má být pacientovi nadále aplikováno širokospektré antibiotikum.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Probíhající infekce oka nebo periokulární krajiny či podezření na ni, včetně většiny virových onemocnění rohovky a spojivky, včetně aktivní epiteliální keratitis způsobené virem *herpes simplex* (keratitis dendritica), infekcí způsobených vakcínami, varicellou, mykobakteriemi a plísňovými onemocněními.
- Pokročilý glaukom, který není možné odpovídajícím způsobem kontrolovat pouze pomocí léčivých přípravků.
- Afakické oči s prasklým zadním pouzdem čočky.
- Oči s nitrooční čočkou v přední komoře (*anterior chamber intraocular lens*, ACIOL), duhovkovou nebo transsklerálně fixovanou nitrooční čočkou a rupturou zadního pouzdra čočky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aplikace intravitreálních injekcí, injekce s přípravkem OZURDEX nevyjímaje, může být spojena s endoftalmitis, nitroočním zánětem, zvýšeným nitroočním tlakem a odchlípením sítnice. Vždy je nutné používat správných aseptických injekčních technik. Zároveň je třeba pacienty po aplikaci injekce sledovat, aby bylo možné zahájit včasnou léčbu případných infekcí nebo zvýšeného NOT. Sledování může spočívat v kontrole perfuze papily optického nervu okamžitě po aplikaci injekce, tonometrii provedené do 30 minut po aplikaci injekce a biomikroskopii provedené dva až sedm dnů po aplikaci injekce.

Pacienty je nezbytné poučit o nutnosti neprodleně oznámit jakékoli příznaky naznačující endoftalmitis nebo jiné výše uvedené příhody, např. bolest očí, rozmazané vidění atd (viz bod 4.8).

Všem pacientům s trhlinou zadního pouzdra čočky, jako jsou pacienti se zadní čočkou (např. způsobenou operací šedého zákalu) a/nebo s otvorem duhovky do sklivcové dutiny (např. kvůli iridektomii), ať už mají v anamnéze vitrektomii či ne, hrozí riziko migrace implantátu do přední komory. Migrace implantátu do přední komory může způsobit edém rohovky. Přetrvávající závažný edém rohovky může vést k nutnosti transplantace rohovky. S výjimkou kontraindikovaných případů pacientů (viz bod 4.3), kterým přípravek OZURDEX nesmí být podáván, je zapotřebí přípravek OZURDEX používat opatrně a pouze po pečlivém zvážení rizika a přínosu. Tyto pacienty je zapotřebí pečlivě sledovat, aby byla možná včasná diagnóza a léčba migrace implantátu.

Používání kortikosteroidů, včetně přípravku OZURDEX, může vést ke vzniku katarakty (včetně zadní subkapsulární katarakty), zvýšení NOT, steroidy způsobenému glaukomu a může mít za následek sekundární infekce oka.

V tříletých klinických studiích DME prodělalo 59 % pacientů s fakickým sledovaným okem léčených přípravkem OZURDEX operaci katarakty ve sledovaném oku (viz bod 4.8).

Dostupné údaje naznačují vyšší incidenci katarakty po první injekci u pacientů s neinfekční uveitidou zadního segmentu než u pacientů s BRVO/CRVO.

V klinických studiích zaměřených na pacienty s BRVO/CRVO byla katarakta častěji hlášena u pacientů s fakickými čočkami, kterým byla aplikována druhá injekce (viz bod 4.8). Pouze u 1 pacienta z 368 bylo zapotřebí chirurgické léčby katarakty během první léčby a u 3 pacientů z 302 jí bylo třeba během druhé léčby. Ve studii neinfekční uveitidy podstoupil 1 z 62 fakických pacientů po aplikaci jedné injekce chirurgickou léčbu katarakty.

Dostupné údaje naznačují vyšší prevalenci krvácení do spojivky u pacientů s neinfekční uveitidou zadního segmentu než u pacientů s BRVO/CRVO a DME. To může být způsobeno aplikací intravitreální injekce nebo souběžným používáním lokálních a/nebo systémových kortikosteroidů nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků. Vzhledem k tomu, že dochází ke spontánnímu odeznění potíží, není nutné toto krvácení léčit.

Jak lze u steroidní léčby oka a intravitreálních injekcí očekávat, může docházet ke zvýšení NOT. Zvýšení NOT je obvykle zvládnutelné pomocí léků na snížení NOT (viz bod 4.8). U většiny pacientů se zvýšením NOT o ≥ 10 mm Hg oproti výchozímu stavu docházelo k tomuto nárůstu po 45 až 60 dnech od aplikace injekce. Proto je třeba nezávisle na výchozí hodnotě NOT pravidelně sledovat a odpovídajícím způsobem dle potřeby řešit jakékoli jeho zvýšení následující po aplikaci injekce. Ke zvýšení NOT dochází častěji u pacientů mladších 45 let s makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény nebo se zánětem zadního segmentu oka projevujícím se jako neinfekční uveitida.

U pacientů s anamnézou oční virové infekce (např. infekce virem *herpes simplex*) je třeba podávat kortikosteroidy opatrně, a nepodávat je vůbec u pacientů s aktivní oční infekcí virem *herpes simplex*.

Bezpečnost a účinnost podání přípravku OZURDEX do obou očí zároveň nebyly studovány. Současné podání do obou očí se proto nedoporučuje.

Použití přípravku OZURDEX u pacientů se sekundárním makulárním edémem po RVO se signifikantní retinální ischemií nebylo studováno. Proto se použití přípravku OZURDEX u těchto pacientů nedoporučuje.

Ve studiích fáze III byl sledován omezený počet pacientů s diabetem mellitem 1. typu a odpověď na přípravek OZURDEX u těchto pacientů se zásadně nelišila od odpovědi pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

Při RVO byla antikoagulační terapie použita u 2 % pacientů, kterým byl aplikován přípravek OZURDEX, u těchto pacientů nebyly hlášeny nežádoucí hemoragické příhody. Při DME byla antikoagulační terapie použita u 8 % pacientů. U pacientů, kteří užívali antikoagulační terapii, byla frekvence nežádoucích hemoragických příhod podobná u přípravku OZURDEX jako ve skupině s předstíranou léčbou (29 % vs. 32 %). Z pacientů, kteří neužívali antikoagulační terapii, udávalo nežádoucí hemoragickou příhodu 27 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX oproti 20 % ve skupině s předstíranou léčbou. Krvácení do sklivce bylo hlášeno u vyššího počtu pacientů léčených přípravkem OZURDEX, kteří užívali antikoagulační terapii (11 %) ve srovnání s pacienty, kteří antikoagulační terapii neužívali (6 %).

Antitrombocytární léčivé přípravky, jako např. klopidoogrel, byly v různých stádiích klinických studií podávány až 56 % pacientů. U pacientů užívajících současně a antitrombocytární léčivé přípravky byly nežádoucí hemoragické příhody hlášeny u mírně vyššího počtu pacientů, kterým byl injektčně

podán přípravek OZURDEX (až 29 %) ve srovnání se skupinou s předstíranou léčbou (až 23 %), bez ohledu na indikaci nebo počet cyklů léčby. Nejběžnější hlášenou nežádoucí hemoragickou příhodou bylo krvácení do spojivky (až 24 %).

K podání přípravku OZURDEX pacientům užívajícím antikoagulační nebo antitrombocytární léčivé přípravky je třeba přistupovat s opatrností.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo posouzení možných příčin poruchy zraku, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Systémová absorpce je minimální a žádné interakce nejsou očekávány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinky po lokálním očním podání (viz bod 5.3).

Odpovídající údaje o intravitreálním podávání dexamethasonu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Dlouhodobá systémová léčba glukokortikoidy v těhotenství zvyšuje riziko zpomalení nitroděložního růstu a adrenální nedostatečnosti novorozenců. Proto, přestože se u člověka po lokální intraokulární léčbě očekávají jen velmi nízké systémové hladiny dexamethasonu, podávání přípravku OZURDEX v těhotenství se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení

Dexamethason se vylučuje do mateřského mléka. S ohledem na způsob podání a výsledné systémové hladiny se neočekává žádný vliv na dítě. Přesto se podávání přípravku OZURDEX během kojení nedoporučuje, pokud není nezbytně nutné.

Fertilita

Údaje o vlivu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek OZURDEX může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po aplikaci intravitreální injekce přípravku OZURDEX může u pacientů docházet k dočasnému zhoršení zraku (viz bod 4.8). Dokud nedojde ke zlepšení zraku, nemají pacienti řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po léčbě přípravkem OZURDEX jsou shodné s nežádoucími účinky, které jsou často pozorovány u steroidní léčby očních onemocnění nebo po aplikaci intravitreálních injekcí (zvýšení NOT, vznik katarakty, krvácení do spojivek nebo sklivce).

Mezi méně často hlášené, avšak vážnější nežádoucí účinky patří endoftalmitida, nekrotizující zánět sítnice, odchlípení sítnice a trhliny sítnice.

Kromě bolesti hlavy a migrény nejsou při používání přípravku OZURDEX popisovány žádné systémové nežádoucí účinky přípravku.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, u kterých se předpokládá souvislost s léčbou přípravkem OZURDEX, zjištěné v klinických studiích fáze III (DME, BRVO/CRVO a uveitida) a hlášené spontánně jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA v tabulce níže podle následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$). U každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Migréna
Poruchy oka	Velmi časté	Zvýšený nitrooční tlak**, katarakta**, konjunktivální krvácení*
	Časté	Oční hypertenze, subkapsulární katarakta, krvácení do sklivce**, snížení zrakové ostrosti*, poškození/porucha zraku, odchlípení sklivce*, sklivcové vločky*, zákal sklivce*, blefaritida, bolest oka*, photopsie*, edém spojivky* hyperémie spojivky*
	Méně časté	Nekrotizující zánět sítnice, endoftalmitida*, glaukom, odchlípení sítnice*, trhlina sítnice*, hypotonie oka*, zánět přední oční komory*, tyndalizace v přední komoře oční/“flare“*, abnormální pocity v oku*, pruritus očního víčka, hyperemie skléry*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Posunutí implantátu* (migrace implantátu) s edémem rohovky či bez edému rohovky (viz také bod 4.4), komplikace při zavedení implantátu vedoucí k poškození oční tkáně* (špatné umístění implantátu)

* Indikuje, že u nežádoucích účinků se předpokládá souvislost s aplikací intravitreální injekce (frekvence těchto nežádoucích účinků odpovídá počtu podání léčby).

** Ve 24měsíční observační studii z reálné praxe v léčbě makulárního edému po RVO a neinfekční uveitidy postihující zadní oční segment byly tyto nežádoucí účinky hlášeny častěji u pacientů, kteří obdrželi > 2 injekce, oproti pacientům, kteří obdrželi ≤ 2 injekce; vznik katarakty (24,7 % vs. 17,7 %), progresse katarakty (32,0 % vs. 13,1 %), krvácení do sklivce (6,0 % vs. 2,0 %), a zvýšený NOT (24,0 % vs. 16,6 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Diabetický makulární edém

Klinická bezpečnost přípravku OZURDEX u pacientů s diabetickým makulárním edémem byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, předstíranou léčbou kontrolovaných studiích fáze III. V obou studiích bylo randomizováno celkem 347 pacientů do skupiny s přípravkem OZURDEX a 350 pacientů do skupiny s předstíranou léčbou.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky napříč celým obdobím studie sledovaného oka pacientů léčených přípravkem OZURDEX byly katarakta a zvýšený NOT (viz níže).

V rámci tříletých klinických studií DME bylo ve výchozím stavu 87 % pacientů s fakickým sledovaným okem léčených přípravkem OZURDEX postiženo určitým stupněm zákalu čočky / rané katarakty. Incidence všech pozorovaných typů katarakty (tj. kortikální katarakty, diabetické katarakty, nukleární katarakty, subkapsulární katarakty, lentikulární katarakty, katarakty) byla pozorována u 68 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX s fakickým sledovaným okem po dobu tříleté

studie. Operaci katarakty do závěrečné návštěvy ve 3. roce vyžadovalo 59 % pacientů s fakickým sledovaným okem, přičemž většina operací byla provedena ve 2. a 3. roce.

Průměrná hodnota NOT sledovaného oka ve výchozím stavu byla u obou léčených skupin stejná (15,3 mm Hg). Průměrný nárůst NOT oproti výchozímu stavu nepřekročil u skupiny léčené přípravkem OZURDEX během všech návštěv 3,2 mm Hg, přičemž průměrná hodnota NOT dosáhla vrcholu po aplikaci injekce při návštěvě po uplynutí 1,5 měsíce a na hodnotu výchozího stavu se vrátila přibližně do 6. měsíce následujícího po každé injekci. Rychlost a rozsah zvýšení NOT po léčbě přípravkem OZURDEX se po opakované injekci přípravku OZURDEX nezvýšily.

U 28 % pacientů léčených přípravkem OZURDEX došlo při jedné nebo více návštěvách v průběhu studie k nárůstu NOT oproti výchozímu stavu o ≥ 10 mm Hg. Ve výchozím stavu vyžadovala 3 % pacientů medikaci na snížení NOT. Celkově potřebovalo medikaci na snížení NOT ve sledovaném oku v některé fázi během tří let studie 42 % pacientů, přičemž u většiny z nich bylo nutné nasadit více než jeden lék. Vrchol využití medikace (33 %) nastal v průběhu prvních 12 měsíců a zůstal v jednotlivých letech na podobných hodnotách.

Celkem 4 pacienti (1 %) léčení přípravkem OZURDEX podstoupili výkony sledovaného oka zaměřené na ošetření zvýšeného NOT. Jeden pacient léčený přípravkem OZURDEX vyžadoval chirurgický výkon (trabekulektomii) za účelem ošetření zvýšení NOT vyvolaného steroidy, 1 pacient prodělal trabekulektomii z důvodu zablokování výtoky tekutiny fibrinem v přední komoře, což vedlo ke zvýšení NOT, 1 pacient prodělal iridotomii u glaukomu s úzkým úhlem a 1 pacient podstoupil iridektomii z důvodu operace katarakty. U žádného pacienta nebylo zapotřebí vyjmutí implantátu vitrektomií za účelem kontroly zvýšeného NOT.

Pacienti s BRVO/CRVOžily

Klinická bezpečnost přípravku OZURDEX u pacientů s makulárním edémem v důsledku CRVO nebo BRVO byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III, které byly kontrolovány předstíranou léčbou. V těchto dvou studiích fáze III bylo celkem 427 pacientů randomizováno do ramene, ve kterém byl aplikován přípravek OZURDEX, a 426 do skupiny s předstíranou léčbou. Celkem 401 pacientů (94 %) randomizovaných k léčbě přípravkem OZURDEX dokončilo období počáteční léčby (do 180. dne).

U celkem 47,3 % pacientů se objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů, kterým byl podáván přípravek OZURDEX, byly zvýšený NOT (24,0 %) a krvácení do spojivky (14,7 %).

Profil nežádoucích účinků u pacientů s BRVO byl podobný jako u pacientů s CRVO, ačkoli celková incidence nežádoucích účinků byla u podskupiny pacientů s CRVO vyšší.

Zvýšení NOT při podávání přípravku OZURDEX vrcholilo 60. den a tlak se vrátil na výchozí hodnotu do 180. dne. Zvýšení NOT buď nevyžadovalo léčbu, nebo bylo zvládnuto dočasně podáváním lokálními léčivými přípravky snižujícími NOT. V období počáteční léčby vyžadovalo 0,7 % (3/421) pacientů, kterým byl aplikován přípravek OZURDEX, laserový nebo chirurgický výkon kvůli zvýšenému NOT ve sledovaném oku, v porovnání s 0,2 % (1/423) ve skupině s předstíranou léčbou.

Profil nežádoucích účinků u 341 pacientů analyzovaných po aplikaci druhé injekce přípravku OZURDEX byl podobný profilu zjištěnému po první aplikaci injekce. U celkem 54 % pacientů se objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Incidence zvýšeného NOT (24,9 %) byla podobná jako incidence zjištěná po první aplikaci injekce a tlak se také vrátil na výchozí hodnotu do 180. dne otevřené fáze studie. Celková incidence katarakty byla po prvním roce vyšší než po prvních šesti měsících.

Uveitida

Klinická bezpečnost přípravku OZURDEX u pacientů se zánětem zadního segmentu oka projevujícím se jako neinfekční uveitida byla hodnocena v jednoduché multicentrické zaslepené randomizované studii.

Celkem 77 pacientů bylo randomizováno do skupiny, které byl podáván přípravek OZURDEX, a 76 pacientů do skupiny s předstíranou léčbou. Studii trvající 26 týdnů dokončilo celkem 73 pacientů (95 %) randomizovaných do skupiny léčené přípravkem OZURDEX.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve sledovaném oku pacientů, kterým byl podáván přípravek OZURDEX, byly krvácení do spojivky (30,3 %), zvýšený NOT (25,0 %) a katarakta (11,8 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)*.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování přípravkem OZURDEX a pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné, je třeba sledovat a léčit nitrooční tlak.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po dávkách považovaných za významně převyšující maximální dávku u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Nejsou k dispozici žádné údaje o mutagenitě, karcinogenitě ani reprodukční či vývojové toxicitě přípravku OZURDEX. Byl prokázán teratogenní účinek dexamethasonu po lokální aplikaci do oka u myši a králíků.

U králíků byla v důsledku kontralaterální difúze pozorována po aplikaci implantátu do očního pozadí expozice dexamethasonu ve zdravém/neléčeném oku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

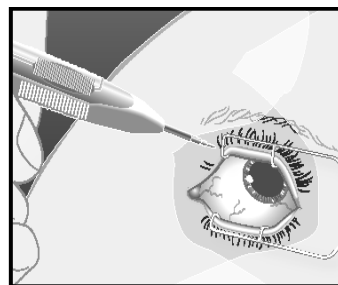
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek OZURDEX je určen pouze k jednorázovému použití. Jeden aplikátor lze použít pouze k léčbě jednoho oka.

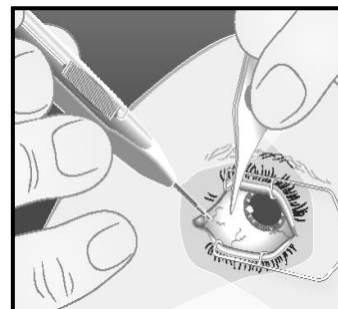
Aplikátor nesmí být použit, je-li uzávěr ochranné fólie aplikátoru poškozen. Po otevření ochranné fólie je třeba aplikátor okamžitě použít.

Podání přípravku OZURDEX

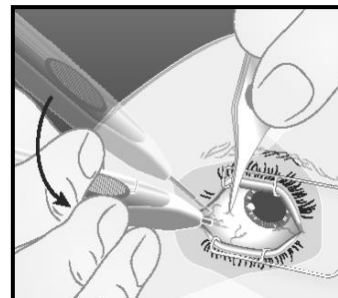
- 1) Dlouhou osu aplikátoru přidržte rovnoběžně s limbem.



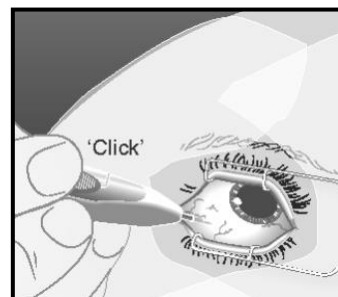
- 2) Aplikátor zaveďte ke sklěře v šikmém úhlu tak, aby zkosená hrana hrotu jehly směřovala nahoru směrem od skléry. Jehlu vpíchněte asi 1 mm do skléry, rovnoběžně s limbem.



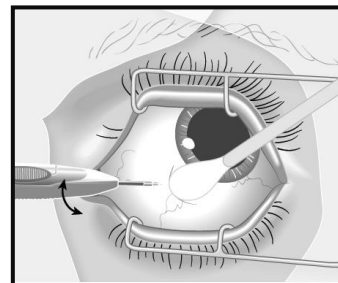
- 3) Vpich přesměrujte ke středu oka do sklivcové dutiny. Ve sklěře vznikne klenutý kanálek. Jehlu posouvejte, dokud se nedostanete do sklivcové dutiny. Neposouvejte ji za bod, ve kterém se obal aplikátoru dotýká spojivky.



- 4) Pomalu stlačujte aplikační tlačítko, dokud neuslyšíte klapnutí. Před vytažením aplikátoru z oka se ujistěte, že je aplikační tlačítko úplně stisknuté a v úrovni povrchu aplikátoru.



- 5) Aplikátor vytáhněte stejným směrem, jakým byla jehla zavedena do sklivcové dutiny.



- 6) Po ošetření aplikátor ihned bezpečně zlikvidujte. Aplikátor přípravku OZURDEX je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.