

4. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Iluvien, intravitreal implantat i applikator**

**0. D.SP.NR.**

29184

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iluvien

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert implantat indeholder 190 mikrogram fluocinolonacetonid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Intravitreal implantat i applikator.

Lysebrun cylinder, cirka 3,5 mm x 0,37 mm i størrelse.

Implantatapplikator med 25 gauge kanyle.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Iluvien er indiceret til behandling af synsforringelse i forbindelse med kronisk diabetisk makulært ødem (DMO), der anses for ikke at reagere tilstrækkeligt på de tilgængelige behandlinger (se pkt. 5.1).

Iluvien er indiceret til forebyggelse af tilbagevendende recidiv af ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bagerste segment af øjet (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er ét Iluvien-implantat i det berørte øje. Samtidig behandling af begge øjne anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Hvert Iluvien implantat frigør fluocinolonacetonid i op til 36 måneder.

*Diabetisk makulært ødem*

Der kan anvendes yderligere et implantat efter 12 måneder, hvis patienten oplever nedsat syn, eller der opstår en stigning i retinal tykkelse sekundært til recidiverende eller forværring af diabetisk makulært ødem (se pkt. 5.1).

Der bør ikke genbehandles, medmindre de potentielle fordele opvejer risiciene.

Kun patienter, der ikke har udvist tilstrækkelig respons på tidligere behandling med laserfotokoagulation eller andre tilgængelige behandlinger til diabetisk makulært ødem, bør behandles med Iluvien.

*Ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bagerste segment*

Der er ingen tilgængelige data, som understøtter genbehandlingen af patienter med et ekstra implantat, ved anvendelse til forebyggelse af tilbagevendende recidiv af ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bagerste segment af øjet.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for intravitrealt administreret fluocinolonacetonid til diabetisk makulært ødem i den pædiatriske population.

Sikkerheden og virkningen til uveitis hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

*Specielle populationer*

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter eller patienter med nyre- eller leversvækkelse.

Administration

KUN TIL INTRAVITREAL ANVENDELSE.

Iluvien er kun beregnet til intravitreal anvendelse og skal indgives af en oftalmolog, der har erfaring med intravitreale injektioner. Den intravitreale injektionsprocedure skal ske under kontrollerede aseptiske forhold, hvilket omfatter anvendelse af sterile handsker, steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekulum (eller tilsvarende). Der skal inden injektionen gives tilstrækkelig anæstesi og en bredspektret mikrobicide.

Injektionsproceduren for Iluvien er følgende:

1. Der kan indgives antibiotikadråber præoperativt efter den behandlende oftalmologs vurdering.
2. Umiddelbart inden injektion indgives topisk anæstesi over injektionsstedet (den inferotemporale kvadrant anbefales) som én dråbe efterfulgt af enten en vatpind, der er dyppet i et anæstetikum, eller subkonjunktival administration af tilstrækkelig anæstesi.
3. Der indgives 2-3 dråber af en tilstrækkelig mængde topisk antiseptikum i nederste fornix. Øjenlågene kan afvaskes med vatpinde, der er dyppet med en tilstrækkelig mængde topisk antiseptikum. Anbring et sterilt øjenlågsspekulum. Få patienten til at kigge opad og før en vatpind, der er dyppet med en tilstrækkelig mængde antiseptikum, hen over injektionsstedet. Lad det topiske antiseptikum tørre i 30-60 sekunder inden injektion af Iluvien.
4. Det udvendige af bakken må ***ikke*** anses for at være sterilt. En assistent (usteril) skal fjerne bakken fra æsken og undersøge bakken og låget for beskadigelse. Hvis det er beskadiget, må det ikke anvendes. Hvis det er i orden, kan assistenten trække låget af bakken ***uden at berøre den indvendige overflade***.
5. Kontrollér visuelt, gennem den gennemsigtige rude i den forfyldte applikator, at der er et implantat indeni.
6. Fjern applikatoren fra bakken med hænder, der er beklædt med sterile handsker, ***idet kun den sterile overflade og applikator berøres***. Beskyttelseshætten på kanylen bør ikke fjernes før Iluvien er klar til at blive injiceret. Før injektion skal applikatorspidsen holdes horisontalt for at sikre at implantatet er korrekt placeret indeni applikatoren.
7. For at reducere mængden af luft, der indgives sammen med implantatet, er administrationsproceduren inddelt i to trin. Inden injektion af kanylen i øjet, trykkes knappen ned og skubbes frem til første stop (ved de buede sorte mærker, ved siden af knap-sporet). Ved første stop, slippes knappen og den vil flytte sig op til position UP. Hvis knappen ikke kommer op til position UP, skal der ikke forsættes med denne enhed.
8. Den optimale placering af implantatet er under den optiske skive og bag øjets ækvator. Mål 4 millimeter inferotemporalt fra limbus ved hjælp af passer.
9. Fjern omhyggeligt beskyttelseshætten fra kanylen og inspicer spidsen for at sikre at den ikke er bøjet.
10. Flyt forsigtigt konjunktiva, så kanylens indgangssteder ved konjunktiva og sclera ikke står på linje, når kanylen trækkes tilbage. Der skal udvises forsigtighed for at undgå kontakt mellem kanylen og øjenlågskanten eller øjenvipperne. Injicer kanylen ind i øjet. Før knappen frem ved at lade den glide fremad til enden af knap-sporet for at udløse implantatet, mens knappen er i position UP, og fjern kanylen. Bemærk: Det skal sikres, at knappen er nået enden af sporet før kanylen fjernes.
11. Fjern øjenlågsspekulummet og brug indirekte oftalmoskopi til at kontrollere implantatets placering, tilstrækkelig perfusion af centrale arterie i retina, og at der ikke er nogen andre komplikationer. Nedtrykning af sclera kan forbedre visualiseringen af implantatet. Undersøgelsen bør omfatte en kontrol af perfusionen af synsnervehovedet umiddelbart efter injektion. Direkte måling af det intraokulære tryk (IOP) kan gennemføres efter oftalmologens vurdering.

Patienten skal efter proceduren overvåges for potentielle komplikationer, for eksempel endoftalmitis, forhøjet intraokulært tryk, retinaløsning og glaslegemeblødning eller -løsning og okulær hypotoni (observeret op til 8 dage efter behandling). Biomikroskopi med tonometri bør udføres mellem 2 og 7 dage efter injektion af implantatet.

Det anbefales, at patienten efterfølgende monitoreres mindst én gang i kvartalet for potentielle komplikationer, der skyldes den langvarige frigivelse af fluocinolonacetonid på cirka 36 måneder (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Et intravitrealt Iluvien-implantat er kontraindiceret ved forekomst af eksisterende glaukom eller aktiv eller formodet okulær eller periokulær infektion, herunder de fleste virussygdomme i cornea og konjunctiva, og inklusive aktiv epitelial herpes simplex-keratitis (dendritisk keratitis), vaccinia, varicella, mykobakterielle infektioner og svampesygdomme.

Iluvien er kontraindiceret til patienter med:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* infektiøs uveitis.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Intravitreale injektioner har været forbundet med endoftalmitis, stigning eller fald i intraokulært tryk, retinaløsning og glaslegemeblødning eller -løsning. Patienten skal anmodes om straks at fortælle om eventuelle symptomer, der kan tyde på endoftalmitis. Kontrol af patienten inden for 2-8 dage efter injektionen kan give mulighed for tidlig påvisning og behandling af en okulær infektion, fald eller stigning i det intraokulære tryk eller andre komplikationer. Det anbefales, at det intraokulære tryk efterfølgende kontrolleres mindst én gang i kvartalet.

Anvendelse af intravitreale kortikosteroider kan forårsage katarakter, øget intraokulært tryk og glaukom og kan forhøje risikoen for sekundære infektioner.

Sikkerheden og effekten af Iluvien, når det indgives i begge øjne samtidigt, er ikke undersøgt. Det anbefales, at implantatet ikke administreres i begge øjne ved samme besøg. Samtidig behandling af begge øjne anbefales ikke, før man kender patientens systemiske og okulære respons på det første implantat (se pkt. 4.2).

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

*Fase 3 diabetisk makulært ødem (FAME)‑studier*

80% af phakic deltagerne behandlet med fluocinolonacetonid undergik kataraktkirurgi (se pkt. 4.8). Phakic patienterne bør overvåges nøje for tegn på katarakt efter behandling.

38% af patienterne behandlet med fluocinolonacetonid havde behov for behandling med IOP sænkende medicin (se pkt. 4.8). Fluocinolonacetonid skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med højt IOP ved baseline, og IOP skal monitoreres nøje. Iluvien-implantatet kan fjernes med vitrektomi i tilfælde af stigninger i IOP, der ikke reagerer på IOP-sænkende medicin eller IOP-sænkende procedurer.

24% af deltagerne i den gruppe, der fik falsk behandling, blev behandlet på et vilkårligt tidspunkt med enten antikoagulantia eller antitrombocyt-medicin sammenlignet med 27% hos de Iluvien-behandlede deltagere. Deltagere, der blev behandlet med Iluvien samtidigt eller inden for 30 dage efter afbrydelse af behandling med antikoagulantia eller antitrombocyt-medicin, havde en lidt højere forekomst af konjunktivalblødning sammenlignet med deltagere i den gruppe, der fik falsk behandling (0,5% af dem, der fik falsk behandling, og 2,7% af de Iluvien-behandlede). Den eneste anden hændelse, der blev indberettet med en højere incidensrate hos de Iluvien-behandlede deltagere, var komplikationer i forbindelse med øjenoperationer (0% af dem, der fik falsk behandling, og 0,3% af de Iluvien-behandlede).

Der er begrænset erfaring med effekten af fluocinolonacetonid i øjnene efter vitrektomi. Det er sandsynligt, at clearancen af lægemidlet vil blive fremskyndet efter vitrektomi, om end steady state-koncentrationerne ikke forventes at blive påvirket. Dette kan forkorte varigheden af implantatets virkning.

*Fase 3 uveitis‑studier*

I uveitis‑studierne undergik patienter, som blev behandlet med fluocinolonacetonid intravitrealt implantat, kataraktkirurgi. Phakic patienterne bør overvåges nøje for tegn på katarakt efter behandling.

Derudover udviklede nogle patienter forhøjet intraokulært tryk, der krævede behandling med IOP sænkende medicin.

Patienter, som blev behandlet med fluocinolonacetonid i studierne, udviklede hypotoni, som startede inden for nogle dages behandling, i mange tilfælde på dag 1, og som i de fleste tilfælde forsvandt inden for 1 uge efter debut. Det anbefales at overvåge patienterne for forhøjet eller nedsat IOP umiddelbart efter injektionerne samt 2-8 dage efter injektionerne.

Ved behandling af patienter med uveitis er det meget vigtigt at udelukke mulige infektive årsager til uveitis inden behandlingen med Iluvien påbegyndes.

Der er potentiale for, at implantater kan migrere ind i det forreste kammer, specielt hos patienter, der mangler den bagerste linsekapsel, eller som har defekt eller overrivning i den bagerste kapsel efter intraokulær kirurgi. Hvis det ikke behandles, kan implantatmigration medføre cornealt ødem, der i alvorlige tilfælde kan forårsage beskadigelse af cornea, der kræver corneatransplantation. Patienter, der klager over visuelle forstyrrelser, bør undersøges, således at diagnosticering og behandling af implantatmigration kan ske på et tidligt tidspunkt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af intravitrealt indgivet fluocinolonacetonid til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet af intravitrealt administreret fluocinolonacetonid (se pkt. 5.3). Selvom fluocinolonacetonid ikke kan detekteres i den systemiske cirkulation efter lokal intraokulær behandling er fluocinolon ikke desto mindre et potent kortikosteroid og selv meget lave niveauer af systemisk eksponering kan udgøre en risiko for fostret. Som en sikkerhedsforanstaltning foretrækkes det at undgå anvendelse af Iluvien under graviditet.

Amning

Systemisk administreret fluocinolonacetonid udskilles i human mælk. Selvom den systemiske eksponering af en ammende kvinde overfor intravitrealt administreret fluocinolonacetonid er forventet at være lav, må der tages en beslutning om amningen skal afbrydes eller der ikke skal gives Iluvien behandling, idet der skal tages højde for fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

Der findes ingen data vedrørende fertilitet. Virkning på enten mandens eller kvindens fertilitet er usandsynligt, da den systemiske eksponering for fluocinolonacetonid efter intravitreal administration er meget lav.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Iluvien påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå midlertidigt nedsat syn efter administration af Iluvien, og patienterne skal undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil denne virkning er svundet.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Diabetisk makulært ødem*

Intravitrealt administreret fluocinolonacetonid blev undersøgt på tværs af de kliniske FAME-studier hos 768 deltagere (375 i 0,2 μg/dag/Iluvien gruppen; 393 i 0,5 μg/dag gruppen) med diabetisk makulært ødem. De hyppigst indberettede lægemiddelbivirkninger var kataraktoperation, katarakt og forhøjet intraokulært tryk.

I fase 3-studierne havde 38,4% af de deltagere, der blev behandlet med Iluvien, behov for IOP-sænkende medicin, og 4,8% havde behov for IOP-sænkende operation. Anvendelsen af IOP-sænkende medicin var ens hos deltagere, der fik to eller flere behandlinger med Iluvien.

Der blev indberettet to tilfælde af endoftalmitis hos deltagere, der blev behandlet med Iluvien i fase 3-studierne. Dette udgør en incidensrate på 0,2% (2 tilfælde divideret med 1.022 injektioner).

Selvom størstedelen af deltagerne i de kliniske FAME-studier kun fik et enkelt implantat (se pkt. 5.1), kender man ikke den sikkerhedsmæssige betydning på længere sigt af det ikke-bionedbrydelige implantat i øjet. I de kliniske FAME-studier viste de 3-årige data, at hændelser såsom katarakt, forhøjet intraokulært tryk og mouches volantes kun forekom lidt hyppigere hos deltagere, der fik to eller flere implantater. Dette anses for at være en funktion af den forhøjede eksponering for lægemidlet og ikke en virkning af selve implantatet. I ikke-kliniske studier var der ingen tegn på øget forekomst af sikkerhedsmæssige problemer, bortset fra linseændringer i kaniners øjne ved anvendelse af 2-4 implantater i løbet af 24 måneder. Implantatet er fremstillet af polyimid og svarer stort set til en intraokulær linsehaptik. Det forventes derfor at forblive inaktivt inde i øjet.

*Ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bagerste segment*

Sikkerhedsprofilen for ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bagerste segment i øjet, er baseret på to pivotale uveitis‑studier af 36 måneders varighed (PSV‑FAI‑001 og PSV‑FAI‑005). På nuværende tidspunkt er der tilgængelige data for 36 måneder fra PSV‑FAI‑001 og for 12 måneder fra PSV‑FAI‑005. De hyppigst indberettede lægemiddelbivirkninger var forhøjet intraokulært tryk, katarakt og konjunktival blødning. De mindre hyppigt, men mere alvorlige, indberettede bivirkninger var blødning i den optiske skive og retinaløsning.

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev anset for at være forbundet med behandlingen fra de kliniske fase 3‑studier (DMO og uveitis) and spontan indberetning og er klassificeret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (≤ 1/10.000). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

|  |  |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | *Ikke almindelig:* endoftalmitis |
| Nervesystemet | *Ikke almindelig:* hovedpine |
| Øjne | *Meget almindelig:* katarakt1, forhøjet intraokulært tryk2  *Almindelig:* glaukom3, retinaløsning, blødning i optisk skive\*, glaslegemeblødning, nedsat synsskarphed, synsfeltdefekt\*, makulafibrose\*, konjunktival blødning4, sløret syn (se også pkt. 4.4)5, hypotoni i øjet6 mouches volantes7, celler i det forreste kammer\*, glaslegemeopacifikation\*, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene\*, øjentørhed\*, fotopsi\*, øjensmerter8.  *Ikke almindelig:* retinal vaskulær okklusion9, synsnervelidelse, makulopati, optisk atrofi, konjunktival ulceration, neovaskularisering af iris, retinale ekssudater, glaslegemedegeneration, glaslegemeløsning, koroidalløsning\*, corneal erotion\*, corneal aflejrring, opacifikation af bageste kapsel, irisadhæsioner, blefarospasme\*, øjenødem\*10, okulær hyperæmi, udtynding af sclera, øjenflåd, pruritus i øjet |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | *Ikke almindelig:* udstødning af implantatet, implantat synligt i synsvinklen, proceduremæssig komplikation, smerter ved proceduren |
| Kirurgiske og medicinske procedurer | *Meget almindelig:* kataraktoperation  *Almindelig:* trabekulektomi, operation af glaukom, vitrektomi, trabekuloplastik  *Ikke almindelig*: fjernelse af udstødt implantat fra sclera |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | *Ikke almindelig:* dislokation af device (implantatmigration), der kan medføre cornealt ødem |

\* *Kun observeret hos patienter med uveitis*

1 Omfatter MedDRA-termerne for katarakt (ikke nærmere beskrevet), subkapsulær katarakt, kortikal katarakt, nukleær katarakt og diabetisk katarakt.

2 Omfatter MedDRA-termerne for forhøjet intraokulært tryk og okulær hypertension.

3 Omfatter MedDRA-termerne for glaukom, åbenvinklet glaukom, borderline-glaukom, ekskaveret papil og forhøjet cup/disc-ratio.

4 Omfatter MedDRA‑termerne for konjunktivalblødning, konjunktival hyperæmi.

5 Omfatter MedDRA-termerne for sløret syn og synsforringelse.

6 Omfatter MedDRA-termerne for nedsat intraokulært tryk.

7 Omfatter MedDRA‑termerne for myodesopsi.

8 Omfatter MedDRA-termerne for øjensmerter, øjenirritation og okulært ubehag.

9 Omfatter MedDRA-termerne for retinal veneokklusion, okklusion af arterie i retina samt retinal vaskulær okklusion.

10 Omfatter MedDRA‑termerne for øjenødem, konjunktivalt ødem, cornealt ødem.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Langvarig brug af kortikosteroider kan medføre katarakter og forhøjet intraokulært tryk. De hyppigheder, der er angivet nedenfor, afspejler fund hos alle patienter i FAME-studierne. De observerede hyppigheder hos patienter med kronisk diabetisk makulært ødem var ikke signifikant anderledes end i den overordnede population.

*Diabetisk markulært ødem fase 3‑studier*

Forekomsten af katarakt hos deltagere med deres egen naturlige linse var cirka 82% hos de Iluvien-behandlede deltagere og 50% hos de deltagere, der fik falsk behandling, i de kliniske fase 3-studier. 80% af deltagerne med deres egen naturlige linse, der blev behandlet med Iluvien, havde behov for kataraktoperation inden for 3 år sammenlignet med 27% af de deltagere, der fik falsk behandling, hvor de fleste havde behov for operation inden for 21 måneder. Posterior subkapsulær katarakt er den mest almindelige type kortikosteroid-relateret katarakt. Operation af denne type katarakt er mere vanskelig og kan være forbundet med større risiko for kirurgiske komplikationer.

I DMO-studierne blev deltagere med et IOP på > 21 mmHg ved baseline udelukket. Forekomsten af forhøjet intraokulært tryk var 37%, og 38% af deltagerne havde behov for IOP-sænkende medicin, hvoraf halvdelen havde behov for mindst to lægemidler til regulering af IOP. Anvendelsen af IOP-sænkende medicin var den samme hos deltagere, der fik behandling med yderligere et implantat under studiet. Desuden havde 5,6% (21/375) af deltagere, der fik et implantat, behov for kirurgisk indgreb eller laserindgreb til regulering af IOP (trabekuloplastik 5 [1,3%], trabekulektomi 10 [2,7%], endocykloablation 2 [0,5%] og andre kirurgiske procedurer 6 [1,6%]).

I undergruppen af deltagere med IOP, der var over medianen ved baseline (≥ 15 mmHg), havde 47% behov for IOP-sænkende medicin, og andelen af kirurgisk indgreb eller laserindgreb steg til 7,1%. I denne undergruppe blev 5 (2,2%) deltagere behandlet med trabekuloplastik, 7 (3,1%) med trabekulektomi, 2 (0,9%) med endocykloablation og 4 (1,8%) med andre kirurgiske procedurer til glaukom.

*Uveitis fase 3‑studier*

**Tabel 1: IOP, katarakt og hypotoni bivirkninger i Intent To Treat (ITT) PSV‑FAI‑001 og PSV‑FAI‑005 populationerne.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ITT-population** | | | | |
|  | **PSV-FAI-001 ( 36 måneder)** | | **PSV-FAI-005 (12 måneder)** | |
|  | **FAI implantat** | **Falsk injektion** | **FAI implantat** | **Falsk injektion** |
| **Antal randomiserede deltagere** | **87** | **42** | **101** | **52** |
| Varighed af eksponering (dage),  gennemsnit (SD) | 1.055 (139,47) | 1.029 (191,09) | 354 (37,56) | 354 (37,56) |
| IOP sænkende medicin n (%) | 37 (42,5) | 14 (33,3) | 51 (50,5) | 27 (51,9) |
| IOP > 25 mmHg, n (%) | 21 (24,1) | 10 (23,8) | 22 (21,8) | 2 (3,8) |
| IOP > 30 mmHg, n (%) | 14 (16,1) | 5 (11,9) | 15 (14,9) | 1 (1,9) |
| IOP sænkende kirurgi, n (%) | 5 (5,7) | 5 (11,9) | 1 (1,0) | 0 |
| IOP bivirkninger, n (%) | 28 (32,2) | 13 (31,0) | 30 (29,7) | 1 (1,9) |
| Katarakt kirurgi, n (% baseret på phakic patienter) | 31 (73,8) | 5 (23,8) | 11 (18) | 4 (11,4) |
| Katarakt bivirkninger, n (%) | 37 (42,5) | 10 (23,8) | 29 (47,5) | 11 (31,4) |
| Hypotoni, n (%) | 9 (10,3) | 5 (11,9) | 13 (12,9) | 0 (0,0) |

Der var ingen tilfælde af endoftalmitis i fluocinolonacetonidgruppen i fase 3 uveitis‑studierne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske midler, kortikosteroider, almindelige.ATC-kode: S01BA15

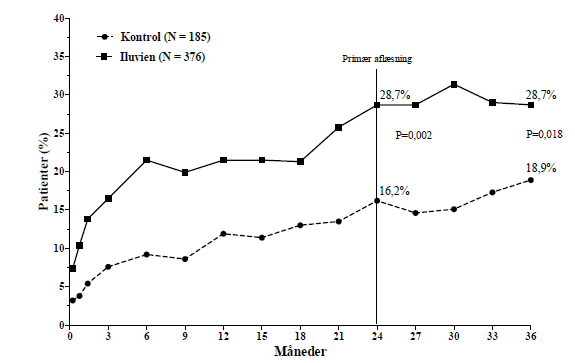
Kortikosteroider hæmmer den inflammatoriske respons på flere forskellige provokerende stoffer. De hæmmer ødem, aflejring af fibrin, dilatation af kapillærer, leukocytmigration, proliferation af kapillærer, proliferation af fibroblaster, aflejring af kollagen og ardannelse i forbindelse med inflammation.

Kortikosteroider menes at virke gennem induktion af fosfolipase A-hæmmende proteiner (samlet betegnet lipokortiner). Det påstås, at disse proteiner styrer biosyntesen af potente mediatorer af inflammation, såsom prostaglandiner og leukotriener, ved at hæmme frigivelsen af det fælles forstadium arakidonsyre. Arakidonsyre frigives fra membranfosfolipider af fosfolipase A2. Kortikosteroider har desuden vist sig at reducere niveauerne af vaskulær endotel vækstfaktor; et protein, der forhøjer den vaskulære permeabilitet og forårsager ødem.

*Diabetisk makulært ødem:*

Effekten af Iluvien blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, parallelle multicenterstudier med deltagelse af patienter med diabetisk makulært ødem, der tidligere var behandlet med laserfotokoagulation mindst én gang. Der var tre års opfølgning i hvert studie. 74,4% af deltagerne blev behandlet med 1 implantat, 21,6% med 2 implantater, 3,5% med 3 implantater, 0,5% med 4 implantater og 0% med > 4 implantater). Det primære effektendemål i begge studier var andelen af deltagere, hvis syn var forbedret med mindst 15 bogstaver efter 24 måneder. I hvert af disse studier blev det primære endemål for Iluvien opfyldt (se Figur 1 med de integrerede resultater af det primære effektendemål).

**Figur 1:** Procentdel af deltagere med en forbedring på ≥ 15 bogstaver i forhold til baseline – integrerede FAME-studier



Da effekten blev vurderet som en funktion af sygdomsvarighed, havde deltagere med en varighed af diabetisk makulært ødem, der var større end medianen (≥ 3 år), en signifikant fordelagtig respons på Iluvien, mens deltagere med diabetisk makulært ødem af kortere varighed ikke udviste yderligere fordel i forhold til kontrolbehandlingen for så vidt angår synsforbedring (Figur 2 og 3). Disse undergruppedata understøtter indikationen i pkt 4.1 for anvendelse til patienter med kronisk diabetisk makulært ødem (dvs. af en varighed på mindst 3 år).

Figur 2: Sammenligning af procentdelen af deltagere med en forbedring på ≥15 bogstaver i forhold til baseline BCVA og gennemsnitlig ændring fra Excess Center Point Thickness ved baseline efter undergruppe med varighed af diabetisk makulært ødem (DMO) på ≥ 3 år

|  |  |
| --- | --- |
| **DMO ≥ 3 år** |  |
|  |

Figur 3: Sammenligning af gennemsnitlig ændring fra Excess Center Point Thickness ved baseline og procentdelen af deltagere med en forbedring på ≥ 15 bogstaver i forhold til baseline BCVA efter undergruppe med varighed af diabetisk makulært ødem (DMO) på < 3 år

|  |  |
| --- | --- |
| **DMO < 3 år** |  |
|  |

Der blev fuldført et registerstudie af sikkerheden efter markedsføringen med en varighed på 6 år (M-01-12-001), IRISS-studiet, som omfattede data fra 556 patienter (695 øjne). Studiet viste ingen yderligere sikkerhedsrisici udover dem, der blev identificeret i FAME-studierne.

*Ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bagerste segment*

Udviklingsprogrammet for Iluvien til ikke‑infektiøs uveitis, der påvirker det bageste segment af øjet, består af to fase 3‑studier til vurdering af sikkerheden og effekten af 0,2 μg fluocinolonacetonid dagligt sammenlignet med falsk injektion over en 36‑måneders periode. Begge studier er prospektive, randomiserede, dobbeltblindede, falsk injektion kontrollerede, multicenterstudier med sammenlagt 282 patienter, som enten fik en enkelt behandling med fluocinolonacetonid (188 deltagere) eller falsk injektion (94 deltagere). Eligibilitetskriterierne blev designet til at indrulle deltagere med tilbagefald eller persisterende sygdom. Baselineokulære karakteristika hos patienter indrullet i studierne er anført i tabel 2:

**Tabel 2: Baseline okulære karakteristika for studieøjet (Intent To Treat (ITT) population): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ITT-population** | | | | |
|  | **PSV-FAI-001** | | **PSV-FAI-005** | |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk (N=42)** | **FAI implantat (N=101)** | **Falsk (N=52)** |
| BCVA bogstaver, gennemsnit (SD) | 66,9 (15,49) | 64,9 (15,53) | 66,4 (15,85) | 63,6 (16,82) |
| Glaslegemeuklarhed sværhedsgrad 0/0,5+ | 48 (55,2) | 21 (50,0) | 37 (36,6) | 14 (27,0) |
| 1/2+ | 39 (44,8) | 21 (50,0) | 64 (63,3) | 38 (73,1) |
| 3/4+ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Celler i det forreste kammer 0/0,5+ | 77 (88,5) | 33 (78,6) | 93 (92,0) | 49 (94,3) |
| 1/2+ | 10 (11,5) | 9 (21,4) | 8 (7,9) | 3 (5,8) |
| 3/4+ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Intraokulært tryk (IOP)  gennemsnit (SD) | 13,9 (3,12) | 13,6 (3,15) | 13,3 (3,07) | 13,1 (2,60) |
| Sværhedsgrad af makulært ødem (μm) CST < 300 | 37 (42,5) | 14 (33,3) | 70 (69,3) | 36 (69,2) |
| CST ≥ 300 | 48 (55,2) | 27 (64,3) | 30 (29,7) | 14 (26,9) |

BVCA = bedst korrigerede synsskarphed; CST = tykkelse af centralt underfelt: SD = standardafvigelse

Data er antal (%) medmindre andet er angivet.

Det primære effektmål var baseret på andelen af deltagere med fravær af tilbagefald af uveitis mellem randomisering og måned 6, hvor tilbagefald blev defineret som:

(a) ≥ 2 trinforøgelse i antal celler pr. high power field sammenlignet med baseline eller et vilkårligt besøgstidspunkt før måned 6; eller

(b) en stigning i glaslegemeuklarhed på ≥ 2 trin sammenlignet med baseline eller et vilkårligt besøgstidspunkt før måned 6; eller

(c) et tab af bedst korrigeret synsskarphed på ≥ 15 bogstaver sammenlignet med baseline på et vilkårligt besøgstidspunkt før måned 6.

Ethvert kriterium, der blev brugt til at definere tilbagefald, skulle kun kunne henføres til ikke‑infektiøs uveitis. En deltager, der ikke tidligere havde oplevet et tilbagefald som defineret i (a), (b), (c), og som tog et systemisk kortikosteroid eller immunosuppressiva, eller et intra-/periokulært eller topisk kortikosteroid i studieøjet på et vilkårligt tidspunkt under studiet før måned 6, blev anset for at have et tilbagefald. Tilbagefald kunne behandles ved brug af standardterapi i overensstemmelse med de anførte kriterier i protokollen.

I hvert af de kliniske fase 3‑studier blev det primære endepunkt opfyldt (se tabel 3 og 4) for resultaterne af det primære effektendemål, der sammenlignede andelen af tilbagefald af uveitis i studieøjet i forhold til kontrolgruppen, som fik falsk behandling. Se figur 4 for sammenligning af tiden til tilbagefald af uveitis i disse behandlingsgrupper.

**Tabel 3: Andel af deltagere med tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 6 måneder (ITT-population): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005**

| **ITT-population** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **PSV-FAI-001** | | **PSV-FAI-005** | |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk injektion (N=42)** | **FAI implantat (N=101)** | **Falsk injektion (N=52)** |
| Tilbagefald inden for 6 måneder, n (%) | 24 (27,6) | 38 (90,5) | 26 (25,7%) | 31 (59,6%) |
| Intet tilbagefald inden for 6 måneder, n (%) | 63 (72,4) | 4 (9,5) | 75 (74,3%) | 21 (40,4%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  | |
| Odds ratio | 24,94 | | 4,26 | |
| 95% CI | 8,04; 77,39 | | 2,09; 8,67 | |
| P-værdi | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Forskel fra falsk behandling2 |  | |  | |
| Forskel i procent | 62,9% | | 33,9% | |
| 95% CI | (50,0%; 75,8%) | | (18,0%; 49,7%) | |
| P-værdi | < 0,001 | | < 0,001 | |

1 Odds ratioog 95% konfidensinterval er baseret på Mantel‑Haenszel. P‑værdien er fra en kontinuitetsjusteret chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden tilbagefald af uveitis mellem behandlingsgrupperne efter 6 måneder.

2 P‑værdi er fra en Cochran‑Mantel‑Haenszel general association chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden tilbagefald af uveitis mellem behandlingsgrupperne efter 6 måneder.

**Tabel 4: Andel af deltagere med tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 6 måneder (ITT-population): Poolede uveitis‑studier**

| **ITT-population** | | |
| --- | --- | --- |
|  | **FAI implantat (N=188)** | **Falsk injektion (N=94)** |
| Tilbagefald inden for 6 måneder, n (%) | 50 (26,6) | 69 (73,4) |
| Intet tilbagefald inden for 6 måneder, n (%) | 138 (73,4) | 25 (26,6) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |
| Odds ratio | 7,62 | |
| 95% CI | (4,35; 13,34) | |
| P‑værdi | < 0,001 | |
| Forskel fra falsk behandling2 |  | |
| Forskel i procent | 46,8% | |
| 95% CI | (35,9%; 57,8%) | |
| P‑værdi | < 0,001 | |

1 Odds ratioog 95% konfidensinterval er baseret på Mantel‑Haenszel. P‑værdien er fra en kontinuitetsjusteret chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden tilbagefald af uveitis mellem behandlingsgrupperne efter 6 måneder.

2 P‑værdi er fra en Cochran‑Mantel‑Haenszel general association chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden tilbagefald af uveitis mellem behandlingsgrupperne efter 6 måneder.

**Figur 4: Kaplan‑Meier kurve af tid til første tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 6 måneder (ITT): Poolede uveitis‑studier**



P-værdien (p<0,001), der sammenligner de to fordelinger af tid til tilbagefald af uveitis, er baseret på en log‑rank‑test. I ITT‑populationen var tilbagefald af uveitis i studieøjet, indberettet efter 6 måneder, markant (p<0,001) lavere i Iluvien‑gruppen (37,9%) sammenlignet med gruppen, som fik falsk injektion (97,6%); odds ratio for forskellen fra falsk injektion var 67,09 (95% CI: 8,81; 511,06).

Der blev vist vedvarende effekt ved brug af 36 måneders resultaterne fra fase 3-studiet, som blev startet først (PSV‑FAI‑001) (se tabel for PSV‑FAI-001‑resultaterne af det primære effektendemål, der sammenlignede andelen af tilbagefald af uveitis i studieøjet i forhold til kontrolgruppen, som fik falsk behandling, og figuren for sammenligning af tiden til tilbagefald af uveitis i disse behandlingsgrupper).

**Tabel 5: Andel af deltagere med tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 36 måneder (ITT-population) PSV‑FAI‑001**

| **ITT‑population** | | |
| --- | --- | --- |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk injektion (N=42)** |
| Tilbagefald inden for 36 måneder, n (%) | 57 (65,5%) | 41 (97,6%) |
| Intet tilbagefald inden for 36 måneder, n (%) | 30 (34,5%) | 1 (2,4%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |
| Odds ratio | 21,58 | |
| 95% CI | (2,83; 164,70) | |
| P‑værdi | < 0,001 | |
| Forskel fra falsk behandling2 |  | |
| Forskel i procent | 32,1% | |
| 95% CI | (21,1%; 43,1%) | |
| P‑værdi | < 0,001 | |

1 Odds ratioog 95% konfidensinterval er baseret på Mantel‑Haenszel. P‑værdien er fra en kontinuitetsjusteret chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden tilbagefald af uveitis mellem behandlingsgrupperne efter 36 måneder.

2 P‑værdi er fra en Cochran‑Mantel‑Haenszel general association chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden tilbagefald af uveitis mellem behandlingsgrupperne efter 36 måneder.

**Figur 5: Kaplan‑Meier kurve af tid til første tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 36 måneder (ITT-population): PSV-FAI-001**



I ITT‑populationen var tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 36 måneder markant lavere (p<0,001) i Iluvien‑gruppen sammenlignet med gruppen, som fik falsk injektion.

**Tabel 6: Antal af tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 6 måneder (Intent To Treat (ITT-population)): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005**

| **ITT-population** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **PSV-FAI-001** | | **PSV-FAI-005** | |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk injektion (N=42)** | **FAI implantat (N=101)** | **Falsk injektion (N=52)** |
| Total antal tilbagefald | 36 | 70 | 59 | 53 |
| Antal patienter med mindst et tilbagefald | 24 | 38 | 26 | 31 |
| Antal tilbagefald pr. patient |  | |  |  |
| N | 87 | 42 | 101 | 52 |
| Gennemsnit (SD) | 0,4 (0,76) | 1,7 (1,07) | 0,6 (1,34) | 1,0 (1,21) |
| Median | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 |
| Minimum, maksimum | (0, 3) | (0, 5) | (0, 9) | (0, 6) |
| 0 | 63 (72,4%) | 4 (9,5%) | 75 (74,3%) | 21 (40,4%) |
| 1 | 14 (16,1%) | 18 (42,9%) | 12 (11,9 %) | 18 (34,6%) |
| 2 | 8 (9,2%) | 10 (23,8%) | 4 (4,0%) | 8 (15,4%) |
| 3 | 2 (2,3%) | 9 (21,4%) | 7 (6,9%) | 3 (5,8%) |
| 4 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 1 (1,9%) |
| 5 | 0 (0,0%) | 1 (2,4%) | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) |
| >5 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (1,0%) | 1 (1,9%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  |  |
| Estimat | -1,3 | | -0,4 | |
| 95% CI | (-1,62; -0,88) | | (-0,87; 0,00) | |
| P-værdi | < 0,001 | | 0,051 | |

1 P-værdi er fra en enkeltprøveanalyse af varians med behandlingsgruppe som den faste effekt sammenlignet med det gennemsnitlige antal tilbagefald af uveitis inden for 36 måneder.

**Tabel 7: Antal af tilbagefald af uveitis i studieøjet inden for 36 måneder (Intent To Treat (ITT-population)): PSV-FAI-001**

| **ITT‑population** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk injektion (N=42)** | |
| Total antal tilbagefald | 149 | 223 | |
| Antal patienter med mindst et tilbagefald | 57 | 41 | |
| Antal tilbagefald pr. patient |  | | |
| N | 87 | | 42 |
| Gennemsnit (SD) | 1,7 (2,42) | | 5,3 (3,84) |
| Median | 1,0 | | 5,0 |
| Minimum, maksimum | (0; 15) | | (0; 15) |
| 0 | 30 (34,5%) | | 1 (2,4%) |
| 1 | 29 (33,3%) | | 5 (11,9%) |
| 2 | 7 (8,0%) | | 7 (16,7%) |
| 3 | 8 (9,2%) | | 4 (9,5%) |
| 4 | 4 (4,6%) | | 3 (7,1%) |
| 5 | 2 (2,3%) | | 5 (11,9%) |
| >5 | 7 (8,0%) | | 17 (40,5%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | | |
| Estimat | -3,6 | | |
| 95% CI | (-4,89; -2,30) | | |
| P‑værdi | < 0,001 | | |

1 P-værdi er fra en enkeltprøveanalyse af varians med behandlingsgruppe som den faste effekt sammenlignet med det gennemsnitlige antal tilbagefald af uveitis inden for 36 måneder.

Patienterne, der blev behandlet med Iluvien, oplevede signifikant færre tilbagefald inden for 36 måneder i forhold til patienterne, der fik falsk behandling (henholdsvis 1,7 tilbagefald *vs.* 5,3 tilbagefald, p<0,001).

**Tabel 8: Antal supplerende behandlinger for uveitis i studieøjet inden for 6 måneder (ITT-population): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005**

| **ITT-population** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **PSV-FAI-001** | | **PSV-FAI-005** | |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk injektion (N=42)** | **FAI implantat (N=101)** | **Falsk injektion (N=52)** |
| Systemisk steroid eller immunosuppressiva |  |  |  |  |
| Total antal tilbagefald | 21 | 24 | 25 | 14 |
| Antal deltagere med mindst et tilbagefald | 13 (14,9%) | 16 (38,1%) | 14 (13,9%) | 11 (21,2%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  | |
| Forskel i procent | 23,2% | | 7,3% | |
| 95% CI | (6,7%; 39,6%) | | (-5,7%, 20,3%) | |
| P-værdi | 0,003 | | 0,249 | |
| Intra-/periokulær steroid |  | |  |  |
| Total antal tilbagefald | 5 | 35 | 2 | 19 |
| Antal deltagere med mindst et tilbagefald | 5 (5,7%) | 24 (57,1%) | 2 (2%) | 19 (36,5%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  | |
| Forskel i procent | 51,4% | | 34,6% | |
| 95% CI | (35,7%; 67,1%) | | (21,2%; 47,9%) | |
| P-værdi | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Topikal steroid |  | |  | |
| Total antal tilbagefald | 17 | 22 | 11 | 17 |
| Antal deltagere med mindst et tilbagefald | 15 (17,2%) | 18 (42,9%) | 10 (9,9%) | 12 (23,1%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  | |
| Forskel i procent | 25,6% | | 13,2% | |
| 95% CI | (8,7%; 42,6%) | | (0,3%; 26,0%) | |
| P-værdi | 0,002 | | 0,028 | |

1 P‑værdi er fra en Cochran‑Mantel‑Haenszel general association chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden brug af supplerende behandling mellem behandlingsgrupperne.

**Tabel 9: Antal supplerende behandlinger for uveitis i studieøjet inden for 36 måneder (ITT-population): PSV-FAI-001**

| **ITT‑population** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **FAI implantat (N=87)** | **Falsk injektion (N=42)** | |
| Systemisk steroid eller immunosuppressiva |  |  | |
| Total antal tilbagefald | 61 | 45 | |
| Antal deltagere med mindst et tilbagefald | 30 (34,5%) | 21 (50,0%) | |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | | |
| Forskel i procent | 15,5% | | |
| 95% CI | (-2,6%; 33,6%) | | |
| P‑værdi | 0,092 | | |
| Intra-/periokulær steroid |  | | |
| Total antal tilbagefald | 23 | | 99 |
| Antal deltagere med mindst et tilbagefald | 17 (19,5%) | | 29 (69,0%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  |
| Forskel i procent | 49,5% | | |
| 95% CI | (33,2%, 65,8%) | | |
| P‑værdi | < 0,001 | | |
| Topikal steroid |  | |  |
| Total antal tilbagefald | 40 | | 47 |
| Antal deltagere med mindst et tilbagefald | 24 (27,6%) | | 24 (57,1%) |
| Forskel fra falsk behandling1 |  | |  |
| Forskel i procent | 29,6% | | |
| 95% CI | (11,9%; 47,2%) | | |
| P‑værdi | 0,001 | | |

1 P‑værdi er fra en Cochran‑Mantel‑Haenszel general association chi‑square‑test, der sammenlignede antallet af deltagere med og uden brug af supplerende behandling mellem behandlingsgrupperne.

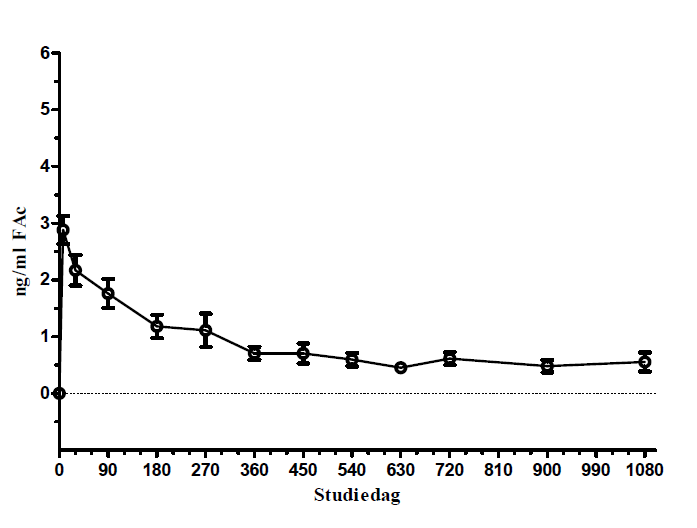
Signifikant færre patienter behandlet med Iluvien i forhold til falsk behandling havde behov for supplerende intra-/periokulære steroider (henholdsvis 19,5% *vs.* 69,0%, p<0,001) eller topikale steroider (henholdsvis 27,6% *vs.* 57,1%, p=0,001). Færre patienter havde behov for behandling med systemisk steroid eller immunosupressiva (henholdsvis 34,5% *vs.* 50,0%, p=0,092).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med intravitrealt administreret fluocinolonacetonid i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af diabetisk makulært ødem (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I et humant farmakokinetisk studie (C-01-06-002, FAMOUS-studiet) var koncentrationerne af fluocinolonacetonid i plasma under analysens nedre kvantificeringsgrænse (100 pg/ml) ved alle tidspunkter fra dag 1 til og med måned 36. De maksimale koncentrationer af fluocinolonacetonid i vandig legemsvæske blev observeret på dag 7 for de fleste af deltagerne. Koncentrationerne af fluocinolonacetonid i vandig legemsvæske faldt i løbet af de første 3-6 måneder og forblev stort set de samme til og med måned 36 for deltagere, der ikke blev genbehandlet. Deltagere, der blev genbehandlet, fik en ny maksimumkoncentration af fluocinolonacetonid svarende til koncentrationen efter den første dosis. Efter genbehandling vendte koncentrationerne af fluocinolonacetonid (FA) i vandig legemsvæske tilbage til niveauer, der svarede til dem, der blev observeret på tidspunktet for den første behandling.

Figur 4: FAc-niveauer i human vandig legemsvæske hos deltagere, der fik 1 implantat (FAMOUS-studiet)



**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata studier**

Fluocinolonacetonid har vist sig at være teratogent i mus og rotter efter systemisk administration. Der findes ingen data for intravitrealt administreret fluocinolonacetonid vedrørende mutagenicitet, karcinogenicitet eller udviklingstoksicitet. Intravitrealt administreret fluocinolonacetonid kunne ikke detekteres systemisk og der forventes derfor ikke systemiske virkninger.

Lokale virkninger (fokale degenerative læsioner påvirkede fibre i posteriore polære og posteriore kortikale områder af linserne) blev observeret i kaniner ved doser med intravitreal fluocinolonacetonid, der oversteg den klinisk anvendte dosis. Lokale virkninger (fokal retinal ardannelse) blev også set hos kaniner behandlet med både placebo og enheder der indeholdt fluocinolonacetonid. Ardannelse blev ikke klinisk set hos mennesker, og menes at skyldes anatomiske forskelle mellem kaninen og det menneskelige øje.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polyvinylalkohol

Polyimidrør

Silikoneklæbestof

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Anvendes straks efter åbning første gang.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30°C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Den forseglede bakke må ikke åbnes før umiddelbart inden anvendelse.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Implantatet leveres i en engangsapplikator med en 25 gauge kanyle. Hver steril applikator indeholder et lysebrunt 3,5 mm langt cylindrisk implantat. Applikatoren er pakket i en plastbakke, som er forseglet med et låg.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Applikatoren skal kasseres forsvarligt i en kanylebøtte.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Alimera Sciences Europe Limited

77 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Irland

**Repræsentant**

Horus Pharma Nordic AB

Box 190

101 23 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53822

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. juli 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. november 2024