

*OZURDEX®

dexaméthasone

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Modalités de conservation](#) | [Modalités manipulation/élimination](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS [\(début page\)](#)

Implant intravitréen à 700 µg (environ 0,46 mm de diamètre et 6 mm de long) : Dispositif d'injection jetable, contenant un implant en forme de tige, non visible, stérile, à libération prolongée, inséré dans l'aiguille de l'applicateur, en sachet unitaire.

COMPOSITION [\(début page\)](#)

| | <i>p implant</i> |
|---------------------|------------------|
| Dexaméthasone (DCI) | 700 µg |

Excipients : acide polylactique-coglycolique (PGLA) 50:50 à terminaison ester et acide polylactique-coglycolique (PGLA) 50:50 à terminaison acide.

DC INDICATIONS [\(début page\)](#)

- Ozurdex est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un oedème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) : cf Pharmacodynamie.
- Ozurdex est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non infectieuse.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

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

Posologie :

La dose recommandée est d'un implant Ozurdex à administrer dans le vitré de l'oeil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin,

pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif (cf Pharmacodynamie).

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

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois sont très limitées (cf Pharmacodynamie). A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéïte non infectieuse ou allant au-delà de 2 administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Groupe de patients particuliers :

- Patients âgés (65 ans et plus) : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.
- Insuffisance rénale : Ozurdex n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.
- Insuffisance hépatique : Ozurdex n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ozurdex dans la population pédiatrique en rapport avec les oedèmes maculaires suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.

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

Mode d'administration :

Implant intravitréen à usage unique avec applicateur, réservé à la voie intravitréenne uniquement.

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

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

Une antibiothérapie par voie locale à large spectre devrait être administrée avant et le jour même de la procédure d'injection. Une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (cf Modalités de manipulation et d'élimination). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer

délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

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

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

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

DC CONTRE-INDICATIONS [\(début page\)](#)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Infection périoculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à Herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- Glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI [\(début page\)](#)

Suivi :

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

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou toute autre pathologie citée précédemment doit être signalé sans délai (cf Effets indésirables).

Effets indésirables :

L'administration de corticostéroïdes peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome, et peut entraîner des infections oculaires secondaires. Suite à la première injection, l'incidence de la cataracte apparaît plus élevée chez les patients présentant une uvéite non infectieuse du segment postérieur par comparaison aux patients présentant une OBVR/OVCR.

Dans les études cliniques portant sur des occlusions de la branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine, la cataracte a été rapportée plus fréquemment chez les patients phaqes recevant une seconde injection (cf Effets indésirables). Un seul patient sur 368 a dû subir une intervention chirurgicale de la cataracte au cours du premier traitement et trois patients sur 302 durant le second traitement. Dans l'étude portant sur l'uvéite non infectieuse, 1 patient sur les 62 patients phaqes a subi une intervention chirurgicale de la cataracte à la suite d'une seule injection.

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

Aucun traitement n'est nécessaire dans la mesure où la résolution est spontanée. Comme attendu avec les traitements corticostéroïdes oculaires et les injections intravitréennes, une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être observée. Parmi les patients présentant une augmentation de la PIO supérieure ou égale à 10 mm Hg par rapport à la pression intraoculaire initiale, la grande majorité présentait cette augmentation environ 60 jours après l'injection. Par conséquent, une surveillance régulière de la PIO, quelle que soit la PIO initiale, est nécessaire et toute augmentation doit être prise en charge de manière adaptée après l'injection. Les patients âgés de moins de 45 ans présentant un oedème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne ou une inflammation du segment postérieur de l'oeil sous forme d'uvéite non infectieuse sont plus susceptibles de présenter une augmentation de la PIO.

Autres mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'Herpès simplex oculaire. Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'Herpès simplex oculaire actif.

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

Ozurdex n'a pas été étudié chez les patients aphaques. Ozurdex doit donc être administré avec prudence chez ces patients.

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

Un traitement anticoagulant était utilisé par 1,7 % des patients traités par Ozurdex. Aucun événement indésirable hémorragique n'a été rapporté chez ces patients.

Des médicaments antiplaquetaires, tels que le clopidogrel, ont été utilisés chez plus de 40 % des patients, lors des études cliniques. Parmi les patients, inclus dans les essais cliniques, qui recevaient un traitement antiagrégant plaquettaire, une plus grande proportion d'événements indésirables hémorragiques a été rapportée chez ceux traités par Ozurdex (27 %) que chez ceux du groupe contrôle (20 %). L'événement indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté était l'hémorragie

conjonctivale (24 %). Ozurdex doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

DC INTERACTIONS [\(début page\)](#)

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT [\(début page\)](#)

Grossesse :

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

Allaitement :

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

Fécondité :

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

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES [\(début page\)](#)

Les patients peuvent présenter une diminution temporaire de leur vision après l'injection intravitréenne d'Ozurdex (cf Effets indésirables). Ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision soit rétablie.

DC EFFETS INDÉSIRABLES [\(début page\)](#)

OBVR/OVCR :

- La tolérance clinique d'Ozurdex chez les patients présentant un oedème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale ou de la branche veineuse rétinienne a été évaluée par deux études de phase III contrôlées, randomisées en double aveugle versus placebo. Au total, 427 patients ont été randomisés pour recevoir Ozurdex et 426 pour recevoir un placebo au cours de ces deux études de phase III. Au total, 401 patients (94 %) randomisés et traités par Ozurdex ont complété la période initiale de traitement (jusqu'au 180^e jour). 47,3 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'augmentation

de la pression intraoculaire (24 %) et l'hémorragie conjonctivale (14,7 %) étaient les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Ozurdex.

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

- Au cours des deux études cliniques de phase III, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par Ozurdex. Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10\ 000$) sont présentés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

| Tableau 1 : Effets indésirables-OBVR/OVCR | |
|---|--|
| <i>Affections du système nerveux :</i> | |
| Fréquent | Maux de tête |
| <i>Affections oculaires :</i> | |
| Très fréquent | Augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale* |
| Fréquent | Hypertension oculaire, décollement du vitré, cataracte, cataracte sous-capsulaire, hémorragie du vitré*, trouble de la vision, opacités du vitré* (notamment corps flottants du vitré), douleurs oculaires*, photopsie*, oedème conjonctival*, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire)*, hyperémie conjonctivale* |
| Peu fréquent | Déchirure rétinienne*, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall protéique)* |

- * Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même.
- L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) avec Ozurdex atteignait son maximum au 60^e jour pour retrouver son niveau initial au 180^e jour. Les augmentations de la PIO n'ont pas nécessité de traitement ou ont été prises en charge au moyen de traitements locaux administrés de façon temporaire, visant à diminuer la PIO. Pendant la période initiale de traitement, 0,7 % (3/421) des patients ayant reçu Ozurdex ont nécessité une intervention au laser ou chirurgicale pour la prise en charge de l'élévation de la PIO, contre 0,2 % (1/423) des patients ayant reçu un placebo. Le profil de tolérance chez les 341 patients suivis après une seconde injection d'Ozurdex était similaire à celui faisant suite à la première injection. 54 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. L'incidence de l'augmentation de la PIO (24,9 %) était similaire à celle observée à la suite de la première injection, et de la même manière, la PIO a retrouvé sa valeur initiale au 180^e jour. L'incidence globale des cataractes était plus élevée après 1 an qu'après les 6 premiers mois de traitement.

Uvéite :

- La tolérance clinique d'Ozurdex chez des patients présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non infectieuse a été évaluée par une seule étude, multicentrique, masquée et randomisée.
Au total, 77 patients ont été randomisés pour recevoir Ozurdex et 76 pour recevoir un placebo. Au total, 73 patients (95 %) randomisés et traités par Ozurdex ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.
L'hémorragie conjonctivale (30,3 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (25,0 %) et la cataracte (11,8 %) étaient les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Ozurdex.
- Au cours de l'essai clinique de phase III, les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme liés au traitement par Ozurdex.
Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10\ 000$) sont présentés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Tableau 2 : Effets indésirables-Uvéite | |
|--|--|
| <i>Affections du système nerveux :</i> | |
| Fréquent | Migraine |
| <i>Affections oculaires :</i> | |
| Très fréquent | Augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie conjonctivale* |
| Fréquent | Décollement de la rétine, myodésopsies, opacités du vitré, blépharite, hyperémie de la sclère, altération de la vision, sensation anormale dans l'oeil*, prurit de la paupière |

- * Effets indésirables considérés comme liés à la procédure d'injection intravitréenne plutôt qu'à l'implant de dexaméthasone lui-même.

Expérience postérieure à la mise sur le marché :

L'effet indésirable suivant a été identifié après la mise sur le marché d'Ozurdex :
Affections oculaires : endophtalmie (liée à l'injection) ; cf également Mises en garde et Précautions d'emploi.

DC SURDOSAGE [\(début page\)](#)

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

PP PHARMACODYNAMIE [\(début page\)](#)

Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie, anti-inflammatoires (code ATC : S01BA01).

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

OBVR/OVCR :

L'efficacité d'Ozurdex a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques, parallèles, randomisées en double aveugle versus placebo dont le schéma était identique et qui ont inclus au total 1267 patients randomisés pour recevoir un traitement par implant à la dexaméthasone 350 µg ou 700 µg ou un placebo (études 206207-008 et 206207-009). 427 patients ont reçu Ozurdex, 414 de la dexaméthasone 350 µg et 426 patients ont reçu un placebo.

D'après les résultats d'analyses poolées, le groupe traité par un implant d'Ozurdex a montré un taux supérieur, statistiquement significatif, de patients répondeurs (définis comme présentant une amélioration par rapport à la valeur initiale ≥ 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée [MAVC]), 90 jours après l'injection d'un implant par rapport au groupe traité par le placebo ($p < 0,001$).

Le tableau 3 indique la proportion de patients présentant une amélioration ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée après injection d'un seul implant. On a observé un effet du traitement dès la première visite de contrôle au 30^e jour. L'efficacité maximale du traitement a été observée au 60^e jour et une différence statistiquement significative en faveur d'Ozurdex a été observée pour le taux de répondeurs par comparaison au placebo, à tous les points de mesure jusqu'au 90^e jour suivant l'injection. Au 180^e jour, le taux de répondeurs présentant une amélioration ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC, restait numériquement plus important pour le groupe traité par Ozurdex que pour le groupe traité par le placebo.

| Tableau 3 : Proportion de patients ayant présenté une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée lors de l'étude oculaire (combinée, ITT) | | |
|---|-----------------------|-------------------|
| Consultation | Ozurdex (N = 427) | Placebo (N = 426) |
| 30 ^e jour | 21,3 % ^(a) | 7,5 % |
| 60 ^e jour | 29,3 % ^(a) | 11,3 % |
| 90 ^e jour | 21,8 % ^(a) | 13,1 % |
| 180 ^e jour | 21,5 % | 17,6 % |

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

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

Dans chacune des études de phase III et dans l'analyse poolée, le délai d'amélioration ≥ 15 lettres (3 lignes) dans les courbes de réponse cumulées relatives à la mesure de la MAVC était significativement différent entre Ozurdex, et le placebo ($p < 0,001$).

Les patients traités par Ozurdex atteignaient cette amélioration d'acuité visuelle de 3 lignes plus tôt que les patients ayant reçu le placebo.

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

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

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

Comme lors du traitement initial, la réponse maximale a été observée au 60^e jour de la phase ouverte. Les taux de réponses cumulées étaient supérieurs lors de la période en ouvert chez les patients ayant reçu deux injections consécutives d'Ozurdex, par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'injection d'Ozurdex durant la période initiale.

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

Uvéite :

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

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

La proportion de patients présentant un score de voile vitréen de 0 dans l'oeil étudié à la semaine 8 (principal critère d'évaluation) était 4 fois supérieure avec OZURDEX (46,8 %) qu'avec un placebo (11,8 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,014$), comme le montre le tableau 4. Les courbes des taux de réponse cumulées (délai d'obtention d'un score de voile vitréen de 0) étaient significativement différentes pour le groupe Ozurdex par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), les patients ayant reçu de la dexaméthasone présentant un délai d'action plus rapide et une meilleure réponse au traitement.

La réduction du voile vitréen s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle.

La proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) pour l'oeil étudié à la semaine 8 était plus de 6 fois supérieure avec Ozurdex (42,9 %) qu'avec un placebo

(6,6 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été obtenue à la semaine 3 et maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,001$), comme le montre le tableau 4.

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

Tableau 4 : Proportion de patients ayant présenté un score de voile vitréen de zéro et une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée lors de l'étude oculaire (population en intention de traiter)

| Visite | Score de voile vitréen de zéro | | Amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée | |
|------------|--------------------------------|-------------------|--|-------------------|
| | DEX 700 N = 77 | Placebo N = 76 | DEX 700 N = 77 | Placebo N = 76 |
| Semaine 3 | 23,4 % | 11,8 % | 32,5 % ^(a) | 3,9 % |
| Semaine 6 | 42,9 % ^(a) | 9,2 % | 41,6 % ^(a) | 7,9 % |
| Semaine 8 | 46,8 % ^(a) | 11,8 % | 42,9 % ^(a) | 6,6 % |
| Semaine 12 | 45,5 % ^(a) | 13,2 % | 41,6 % ^(a) | 13,2 % |
| Semaine 16 | 40,3 % ^(b) | 21,1 % | 39,0 % ^(a) | 13,2 % |
| Semaine 20 | 39,0 % ^(c) | 19,7 % | 40,3 % ^(a) | 13,2 % |
| Semaine 26 | 31,2 % ^(d) | 14,5 % | 37,7 % ^(a) | 13,2 % |

^(a) $p < 0,001$.

^(b) $p = 0,010$.

^(c) $p = 0,009$.

^(d) $p = 0,014$.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Ozurdex dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'occlusion veineuse rétinienne. Cf Posologie et Mode d'administration pour en savoir plus sur l'utilisation en pédiatrie.

PP PHARMACOCINÉTIQUE ([début page](#))

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

Dans une étude de 6 mois réalisée chez le singe, après une seule injection intravitréenne d'Ozurdex, la concentration maximale (C_{max}) en dexaméthasone de l'humeur vitrée était de

100 ng/ml au 42^e jour suivant l'injection et de 5,57 ng/ml au 91^e jour. La dexaméthasone était toujours décelable dans le vitré 6 mois après l'injection. La concentration en dexaméthasone se classait ainsi : rétine > iris > corps ciliaire > humeur vitrée > humeur aqueuse > plasma.

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

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

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

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE [\(début page\)](#)

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

Aucune donnée relative à la mutagénicité, à la cancérogénicité ou la toxicité sur la reproduction ou le développement n'est disponible pour Ozurdex. Il a été démontré que la dexaméthasone est tératogène chez la souris et le lapin après application topique ophtalmique.

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

DP MODALITÉS DE CONSERVATION [\(début page\)](#)

Durée de conservation :
3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION [\(début page\)](#)

Ozurdex est à usage unique.

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

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

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE [\(début page\)](#)

LISTE I

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

AMM EU/1/10/638/001 ; CIP 34009**49407118** (RCP rév 16.06.2011).

Prix : 1053,83 euros (1 implant).

Remb Séc soc à 100 % "dans le traitement des patients adultes présentant un oedème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)" selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique).

Non remboursable à la date du 19.08.11 dans l'indication : « Traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non infectieuse » (demande d'admission à l'étude).

Collect.

Titulaire de l'AMM : Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Co Mayo, Westport, Irlande.

Laboratoires ALLERGAN FRANCE SAS

12, place de la Défense. 92400 Courbevoie

Tél : 01 49 07 83 00. Fax : 01 49 07 83 01