

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iluvien 190 mikrogram intravitrealt implantat i applikator

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert implantat inneholder 190 mikrogram fluocinolonacetonid.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intravitrealt implantat i applikator.
Lysebrun sylinder med en størrelse på ca. 3,5 mm x 0,37 mm.
Implanteringsapplikator med en 25-gauge kanyle.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Iluvien er indisert til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk maculaødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier (se pkt. 5.1).
Iluvien er indisert til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er ett Iluvien-implantat i det berørte øyet. Administrasjon i begge øyne samtidig anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Hvert Iluvien-implantat frisetter fluocinolonacetonid i inntil 36 måneder.

Diabetisk maculaødem

Etter 12 måneder kan ytterligere et implantat settes inn dersom pasienten opplever et dårligere syn eller en økning i tykkelsen av netthinnen sekundært til rekurrent eller forverret diabetisk maculaødem (se pkt. 5.1).

Ny behandling skal ikke utføres med mindre den mulige fordelene veier opp mot risikoene.
Bare pasienter som har vist utilstrekkelig respons på tidligere behandling med laserkoagulasjon eller andre tilgjengelige terapier for diabetisk maculaødem skal behandles med Iluvien.

Ikke-infeksiøs uveitt som rammer bakre segment

Det er ingen tilgjengelige data som støtter ny behandling av pasienter med et nytt implantat ved bruk til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke intravitrealt administrert fluocinolonacetonid i den pediatriske populasjonen for diabetisk maculaødem.

Sikkerhet og effekt ved uveitt har ikke blitt fastslått i den pediatriske populasjonen.

Spesielle populasjoner

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer hos eldre pasienter, eller hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

KUN TIL INTRAVITREAL BRUK.

Behandling med Iluvien er kun til intravitreal bruk og skal administreres av en øyenlege som har erfaring med intravitreale injeksjoner. Den intravitreale injeksjonsprosedyren skal utføres under kontrollerte aseptiske forhold som inkluderer bruk av sterile hansker, steril tildekking og et sterilt øyelokk-spekulum (eller tilsvarende). Det skal gis tilstrekkelig anestesi og et bredspektret mikrobicid før injeksjon.

Injeksjonsprosedyren for Iluvien er som følger:

1. Preoperativt kan det gis antibiotiske øyedråper etter skjønn av behandlende øyelege.
2. Rett før injeksjon administreres én dråpe lokalanestetisk middel på injeksjonsstedet (anbefalt i nedre temporale kvadrant), etterfulgt av enten en bomullspinne gjennombløtt med et anestetisk middel eller som subkonjunktival administrasjon av tilstrekkelig anestetisk middel.
3. Administrer 2–3 dråper av et passende lokalanestetisk middel i nedre fornix. Øyelokkene kan gnis med en bomullspinne gjennombløtt med et passende antiseptisk middel som kan påføres lokalt. Sett i et sterilt øyelokk-spekulum. La pasienten se opp, og administrer med en bomullspinne et passende antiseptisk middel på injeksjonsstedet. La det antiseptiske middelet tørke i 30–60 sekunder før injeksjon av Iluvien.
4. Brettets utside skal betraktes som **ikke** steril. En assistent (ikke-steril) bør ta brettet ut av esken og undersøke brettet og lokket for skader. Bruk ikke enheten dersom den er skadet. Dersom alt er i orden skal assistenten ta av dekslet **uten å berøre brettets innside**.
5. Se gjennom inspeksjonsvinduet i applikatoren med implantatet og kontroller om legemiddelimplantatet er på plass.
6. Ta applikatoren fra brettet med sterile hansker. **Berør bare brettets sterile innside og applikatoren.**
Beskyttelseshetten på kanylen skal ikke fjernes før Iluvien er klar til injeksjon. Før injeksjon skal applikatorettuppen holdes over det horisontale planet for å sikre riktig plassering av implantatet i applikatoren.
7. For å redusere luftmengden som administreres sammen med implantatet skal administrasjonsprosedyren utføres i to steg. Før kanylen injiseres i øyet: trykk knappen ned og skyv den til første trinn (ved de bøyde svarte merkene langs knappens spor). Ved første trinn slippes knappen og den vil komme i «OPP-posisjon» igjen. Ikke fortsett med denne enheten dersom knappen ikke går til i «OPP-posisjon».
8. Implantatets optimale plassering er inferior til den blinde flekken og posterior til ekvatoren i øyet. Mål ved hjelp av en måleplasser 4 millimeter inferior-temporalt for limbus corneae.
9. Fjern forsiktig beskyttelseshetten fra kanylen og sjekk at tuppen ikke er bøyd.
10. Flytt forsiktig på konjunktiva slik at stikkstedene gjennom konjunktiva og sclera ikke er på samme sted etter at kanylen trekkes tilbake. Vær forsiktig slik at kanten av øyelokket og øyevippene ikke berøres av kanylen. Injiser kanylen i øyet. Før knappen frem ved å skyve den til enden av knappens spor for å frigi implantatet mens knappen er i «OPP-posisjon», og dra ut kanylen. Merk: Sørg for at knappen når enden av sporet før kanylen trekkes ut.
11. Fjern spekulumet og utfør en indirekte oftalmoskopi for å kontrollere om implantatet er riktig plassert, om gjennomstrømningen i arteria centralis retinae er tilstrekkelig, og at det ikke er andre komplikasjoner. Å legge press på sclera kan gi en bedre visualisering av implantatet. Undersøkelsen skal omfatte kontroll av perfusjon av den blinde flekken umiddelbart etter injeksjonen. Intraokulært trykk (IOT) kan måles umiddelbart dersom øyelegen mener det er nødvendig.

Etter inngrepet skal pasientene overvåkes for mulige komplikasjoner som endoftalmitt, økt intraokulært trykk, netthinneløsning og blødninger eller løsning i glasslegemet samt okulær hypotoni (observert opptil 8 dager etter behandling). Mellom to og sju dager etter injeksjon av implantatet skal det utføres en biomikroskopi med tonometri.

Deretter anbefales at pasienter overvåkes minst hver tredje måned i ca. 36 måneder for mulige komplikasjoner som følge av den langvarige depotvirkningen av fluocinolonacetonid (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Et intravitrealt implantat med Iluvien er kontraindisert ved allerede eksisterende glaukom eller aktiv eller mistanke om okulær eller periokulær infeksjon, inkludert de fleste virale sykdommer i hornhinnen og konjunktiva, herunder aktivt herpes simplex-keratitt i epitelvev (dendrittisk keratitt), infeksjoner med vaccinia, varicella og mykobakterier, og sopp sykdommer.

Iluvien er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- infeksjøs uveitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravitreale injeksjoner har vært assosiert med endoftalmitt, økt eller redusert intraokulært trykk, netthinneløsning og blødning eller løsning i glasslegemet. Pasienter bør instrueres å melde øyeblikkelig fra om eventuelle symptomer som kan tyde på endoftalmitt. Pasientovervåkning mellom to og åtte dager etter injeksjonen kan sørge for at okulær infeksjon, reduksjon eller økning i intraokulært trykk eller andre komplikasjoner oppdages og behandles på et tidlig tidspunkt. Det anbefales at det intraokulære trykket kontrolleres deretter minst hver tredje måned.

Bruk av intravitreale kortikosteroider kan forårsake katarakt, økt intraokulært trykk, glaukom og kan øke risikoen for sekundære infeksjoner.

Sikkerhet og effekt av Iluvien administrert i begge øyne samtidig er ikke undersøkt. Det anbefales å ikke administrere implantat i begge øyne ved samme besøk. Samtidig behandling av begge øyne anbefales ikke før man vet hvordan pasienten reagerer systemisk og okulært på det første implantatet (se pkt. 4.2).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Fase 3-studier ved diabetisk maculaødem (FAME-studiene)

80 % av forsøkspersoner med den naturlige originallinsen behandlet med fluocinolonacetonid gjennomgikk kataraktinngrep (se pkt. 4.8). Pasienter med den naturlige originallinsen skal overvåkes nøye for tegn på katarakt etter behandling.

38 % av pasientene behandlet med fluocinolonacetonid trengte behandling med IOT-senkende legemidler (se pkt. 4.8). Fluocinolonacetonid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med høyt IOT ved baselinje, og IOT skal overvåkes nøye. I tilfellet IOT øker og ikke reagerer på IOT-senkende legemidler eller IOT-senkende prosedyrer kan Iluvien-implantatet fjernes ved hjelp av vitrektomi.

24 % av forsøkspersonene i gruppen som fikk fingert behandling ble på et eller annet tidspunkt behandlet med enten antikoagulerende eller blodplatehemmende midler, sammenlignet med 27 % i gruppen med forsøkspersoner som ble behandlet med Iluvien. Forsøkspersoner som samtidig eller innen 30 dager etter seponering av behandling med antikoagulerende eller blodplatehemmende midler ble behandlet med Iluvien hadde en noe høyere insidens av konjunktival blødning sammenlignet med

forsøkspersoner som fikk en fingert behandling (0,5 % for fingert behandling og 2,7 % for Iluvien-behandling). Den eneste andre hendelsen som hadde en høyere insidensrate i gruppen som ble behandlet med Iluvien var komplikasjoner i forbindelse med øyeoperasjonen (0 % for fingert behandling og 0,3 % for Iluvien-behandling).

Det er begrenset erfaring med effekten av fluocinolonacetonid i øynene etter vitrektomi. Det er sannsynlig at clearance skjer fortere etter vitrektomi, men det forventes ikke at steady-state-konsentrasjonene påvirkes. Dette kan redusere virkningsvarigheten til implantatet.

Fase 3-studier ved uveitt

I uveittstudiene gjennomgikk pasienter behandlet med fluocinolonacetonid intravitrealt implantat kataraktinngrep. Pasienter med den naturlige originallinsen skal overvåkes nøye for tegn på katarakt etter behandling.

I tillegg utviklet noen pasienter økt intraokulært trykk som krevde behandling med IOT-senkende legemidler.

Pasienter i studier behandlet med fluocinolonacetonid utviklet hypotoni, som startet etter noen dagers behandling, mange av tilfellene på dag 1, og for det meste opphørte innen 1 uke. Pasientovervåkning av økt eller redusert IOT umiddelbart etter og innen to til åtte dager etter injeksjonene anbefales.

Ved behandling av pasienter med uveitt er det svært viktig å utelukke mulige infeksjøs årsaker til uveitt før oppstart av behandling med Iluvien.

Det er fare for at implantater kan forflytte seg til fremre øyekammer, særlig hos pasienter med manglende posterior linsekapsel eller posterior kapseldefekt eller -rift, etter intraokulær kirurgi. Dersom det ikke behandles kan implantatmigrasjon medføre hornhinneødem og i alvorlige tilfeller hornhineskade som kan kreve hornhinnetransplantasjon. Pasienter med synsforstyrrelsesplager skal evalueres for å sikre tidlig diagnostisering og håndtering av implantatmigrasjon.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av intravitrealt administrert fluocinolonacetonid hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet av intravitrealt administrert fluocinolonacetonid (se pkt. 5.3). Til tross for at fluocinolonacetonid ikke kan påvises i systemisk sirkulasjon etter lokal, intraokulær behandling, er fluocinolon uansett et potent kortikosteroid, og selv svært lave nivåer av systemisk eksponering kan utgjøre en viss risiko for et foster under utvikling. Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Iluvien under graviditet.

Amming

Systemisk administrert fluocinolonacetonid utskilles i morsmelk. Selv om systemisk eksponering hos ammende mødre for intravitrealt administrert fluocinolonacetonid forventes å være svært lav, må det tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Iluvien skal avstås fra.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig. Påvirkning av fertilitet hos menn eller kvinner er imidlertid lite sannsynlig da systemisk eksponering for fluocinolonacetonid etter intravitreal administrasjon forventes er svært lav.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Iluvien har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter kan oppleve midlertidig redusert syn etter behandling med Iluvien og bør ikke kjøre eller bruke maskiner før dette problemet er løst.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Diabetisk maculaødem

Intravitrealt administrert fluocinolonacetonid ble i de kliniske studiene FAME testet hos 768 forsøkspersoner (375 i gruppen med Iluvien 0,2 mikrog/døgn, 393 i gruppen med 0,5 mikrog/døgn) med diabetisk maculaødem. Bivirkningene som ble rapportert hyppigst var blant annet kataraktinnrep, katarakt og økt intraokulært trykk.

I fase 3-studiene trengte 38,4 % av forsøkspersonene behandlet med Iluvien IOT-senkende legemidler, mens 4,8 % trengte IOT-senkende operasjoner. Bruken av IOT-senkende legemidler var den samme hos forsøkspersonene som fikk to eller flere behandlinger med Iluvien.

To tilfeller av endoftalmitt ble meldt hos forsøkspersoner behandlet med Iluvien i fase 3-studiene. Dette betyr en insidensrate på 0,2 % (2 tilfeller på 1022 injeksjoner).

Mens flertallet av forsøkspersonene i FAME-studiene kun fikk ett implantat (se pkt. 5.1) er ikke kjent hvilke sikkerhetsrisikoer retensjon av det ikke-bionedbrytbare implantatet i øyet har på lang sikt. Data fra FAME-studiene for 3 år viser at hendelser som katarakt, økt intraokulært trykk og bevegelige prikker i synsfeltet skjedde bare litt oftere hos forsøkspersoner som fikk to eller flere implantater. Dette antas å være mer relatert til den økte eksponeringen for legemidlet enn virkningen av selve implantatet. Bortsett fra endringer i linsen hos kaniner som fikk 2–4 implantater i løpet av 24 måneder viste ikke-kliniske studier ingen tegn på en økning i sikkerhetsspørsmål. Implantatet er laget av polyimid og er i grunnen lik vingene til en intraokulær linse, så det forventes at implantatet forblir inert i øyet.

Ikke-infeksiøs uveitt som rammer bakre segment

Sikkerhetsprofilen for ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment er basert på to 36 måneders pivotale uveittstudier (PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005). Data er for tiden tilgjengelige for 36 måneder for PSV-FAI-001 og 12 måneder for PSV-FAI-005. De hyppigst rapporterte bivirkningene omfattet økt intraokulært trykk, katarakt og konjunktival blødning. De mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlig bivirkningene var blødning i den blinde flekken og netthinnelesning.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger ble vurdert å være behandlingsrelaterte fra de kliniske fase 3-studiene (DMO og uveitt) og spontanrapporterte, og er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Under hver frekvensklasse er uønskede hendelser presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> endoftalmitt
Nevrologiske sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> hodepine
Øyesykdommer	<i>Svært vanlige:</i> katarakt ¹ , økt intraokulært trykk ² <i>Vanlige:</i> glaukom ³ , netthinnelesning, blødning i den blinde

	flekken*, blødning i glasslegemet, redusert visus, synsfeltdefekt*, maculafibrose*, konjunktival blødning ⁴ , uklart syn (se også avsnitt 4.4) ⁵ , hypotoni i øyet ⁶ , bevegelige prikker i synsfeltet ⁷ , celler i fremre øyekammer*, opasitet i glasslegemet*, fornemmelse av fremmedlegeme i øyet*, tørre øyne*, fotopsi*, smerte i øyet ⁸ . <i>Mindre vanlige:</i> retinale karokklusjoner ⁹ , synsnervelidelse, makulopati, optisk atrofi, sår på konjunktiva, neovaskularisasjon i iris, retinal eksudasjon, degenerasjon av glasslegemet, løsning i glasslegemet, løsning av årehinnen*, hornhinneerosjon*, hornhinneavleringer, utvikling av opasitet i bakre kapseldel, fastklebing av iris, blefarospasme*, øyeødem ¹⁰ , okulær hyperemi, tynnere sclera, utfloed fra øyet, kløe i øyet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<i>Mindre vanlige:</i> avstøtning av implantatet, implantat plassert i synsfeltet, komplikasjoner i forbindelse med inngrepet, smerte i forbindelse med inngrepet
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	<i>Svært vanlige:</i> kataraktinngrep <i>Vanlige:</i> trabekulektomi, glaukominngrep, vitrektomi, trabekuloplastikk <i>Mindre vanlige:</i> fjerning av avstøtt implantat ut av sclera
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Mindre vanlige:</i> dislokasjon av implantat (implantatmigrasjon), som kan medføre hornhinneødem

* Kun observert hos pasienter med uveitt

¹ Omfatter medDRA-betegnelser for katarakt (INA), subkapsulær katarakt, kortikal katarakt, nukleær katarakt og diabetisk katarakt.

² Omfatter medDRA-betegnelser for økt intraokulært trykk og okulær hypertensjon.

³ Omfatter medDRA-betegnelser for glaukom, åpenvinklet glaukom, mistanke om glaukom, forstørrelse av cupen ved synsnerven og økt cup/disk-forhold for synsnerven.

⁴ Omfatter medDRA-betegnelser for konjunktival blødning, konjunktival hyperemi.

⁵ Omfatter medDRA-betegnelser for uklart syn og synstap.

⁶ Omfatter medDRA-betegnelser for redusert intraokulært trykk.

⁷ Omfatter medDRA-betegnelser for myodesopsi.

⁸ Omfatter medDRA-betegnelser for smerter i øyet, irritasjon i øyet og okulært ubehag.

⁹ Omfatter medDRA-betegnelser for retinal veneokklusjon, retinal arterieokklusjon og retinal karokklusjon

¹⁰ Omfatter medDRA-betegnelser for øyeødem, konjunktivalt ødem, hornhinneødem.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Langvarig bruk av kortikosteroider kan føre til katarakt og økt intraokulært trykk. Frekvensene nedenfor gjenspeiler funnene blant alle pasientene i FAME-studiene. De observerte frekvensene hos pasienter med kronisk diabetisk maculaødem var ikke signifikant forskjellige fra de i den totale populasjonen.

Fase 3-studier ved diabetisk maculaødem

Insidensen av katarakt hos forsøkspersoner med originallinsen var omtrent 82 % hos forsøkspersoner behandlet med Iluvien og 50 % hos forsøkspersoner som fikk fingert behandling i fase 3-studiene. 80 % av forsøkspersonene med originallinse behandlet med Iluvien trengte en kataraktinngrep innen år 3, sammenlignet med 27 % av forsøkspersonene som fikk fingert behandling, og de fleste trengte inngrepet innen 21 måneder. Posterior subkapsulær katarakt er den mest vanlige type katarakt i forbindelse med bruken av kortikosteroider. Inngrep for denne typen katarakt er vanskeligere og kan være assosiert med en større risiko for operasjonskomplikasjoner.

I DMO-studiene ble forsøkspersoner med et IOT på > 21 mmHg ved baselinje ekskludert. Insidensen av økt intraokulært trykk var 37 %, og 38 % av forsøkspersonene trengte behandling med IOT-senkende legemidler, hvorav halvparten med minst to legemidler for å få IOT under kontroll. Bruken av IOT-senkende midler var den samme hos forsøkspersoner som fikk satt inn et ytterligere implantat i

løpet av studien. Dessuten trengte 5,6 % (21/375) av forsøkspersonene som fikk et implantat en kirurgisk eller laserprosedyre til behandling av IOT (trabekuloplasti 5 (1,3 %), trabekulektomi 10 (2,7 %), endosykloablasjon 2 (0,5 %), og andre kirurgiske prosedyrer 6 (1,6 %)).

I undergruppen forsøkspersoner med IOT større enn median ved baselinje (≥ 15 mmHg), trengte 47 % IOT-senkende legemidler og andelen kirurgiske eller laserprosedyrer økte til 7,1 %. I denne undergruppen ble 5 (2,2 %) forsøkspersoner behandlet med trabekuloplasti, 7 (3,1 %) med trabekulektomi, 2 (0,9 %) med endosykloablasjon, og 4 (1,8 %) med andre kirurgiske prosedyrer til behandling av glaukom.

Fase 3-studier ved uveitt

Tabell 1: IOT, katarakt og hypotonibivirkninger i "Intent To Treat" (ITT)-populasjonene i PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005

ITT-populasjon				
	PSV-FAI-001 (36 måneder)		PSV-FAI-005 (12 måneder)	
	FAI innsatt	Fingert injeksjon	FAI innsatt	Fingert injeksjon
Antall randomiserte forsøkspersoner	87	42	101	52
Varighet av eksponering (dager), gjennomsnitt (SD)	1055 (139,47)	1029 (191,09)	354 (37,56)	354 (37,56)
IOT-senkende legemidler n (%)	37 (42,5)	14 (33,3)	51 (50,5)	27 (51,9)
IOT > 25 mmHg, n (%)	21 (24,1)	10 (23,8)	22 (21,8)	2 (3,8)
IOT > 30 mmHg, n (%)	14 (16,1)	5 (11,9)	15 (14,9)	1 (1,9)
IOT-senkende kirurgi, n (%)	5 (5,7)	5 (11,9)	1 (1,0)	0
IOT bivirkning, n (%)	28 (32,2)	13 (31,0)	30 (29,7)	1 (1,9)
Kataraktkirurgi, n (% basert på pasienter med den naturlige originallinsen)	31 (73,8)	5 (23,8)	11 (18)	4 (11,4)
Katarakt bivirkning, 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)

Det var ingen tilfeller av endoftalmitt i fluocinolonacetamidgruppen i fase 3-studiene ved uveitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldesystemet som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er ikke meldt om tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ANTIINFLAMMATORISKE MIDLER, kortikosteroider, vanlige
ATC-kode: S01BA15

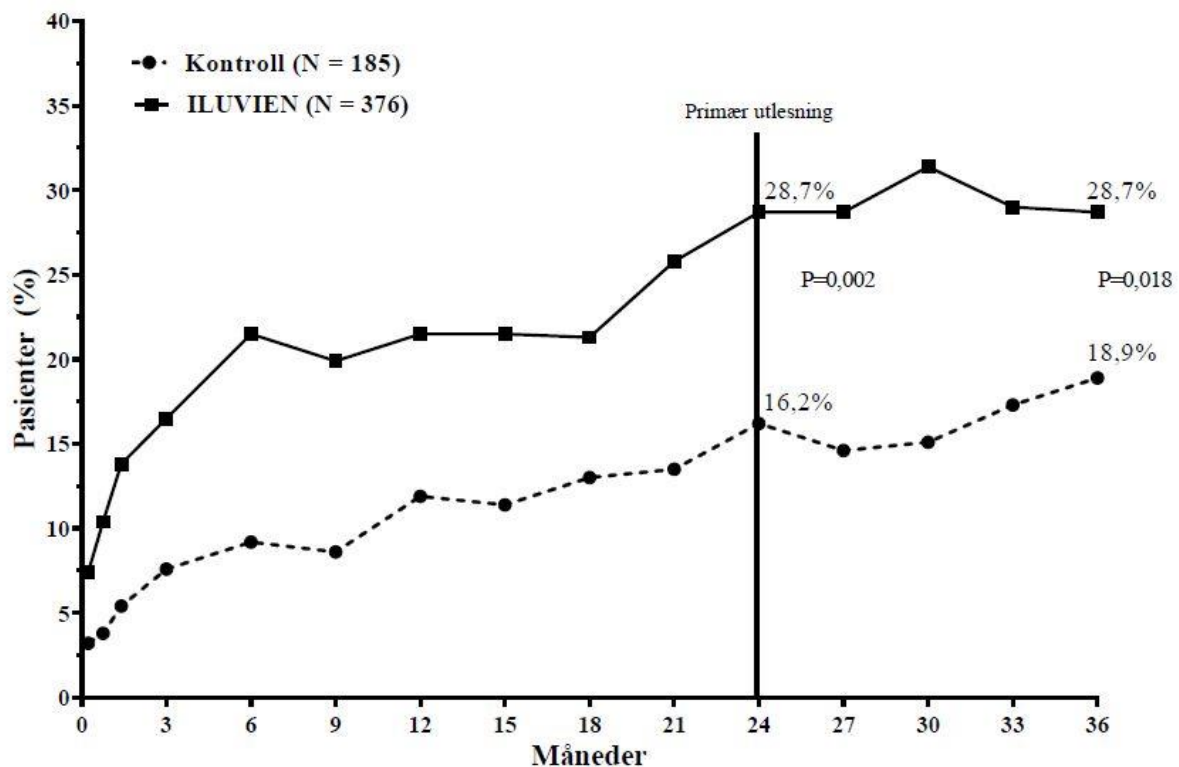
Kortikosteroider hemmer den inflammatoriske responsen til en mengde betennelsesfremkallende stoffer. De hemmer ødem, fibrinutfelling, kapillardilatasjon, leukocyttmigrasjon, nydannelse av kapillarer, nydannelse av fibroblaster, utfelling av kollagen, samt arrdannelse i forbindelse med inflammasjon.

Kortikosteroider antas å virke ved induksjon av fosfolipase A-hemmende proteiner, samlet kalt lipokortiner. Det antas at disse proteinene kontrollerer biosyntesen av potente mediatorer for inflammasjon som prostaglandiner og leukotriener ved å hemme frigjøring av deres felles forløperen, arakidonsyre. Arakidonsyre frisettes fra fosfolipider i membranen av fosfolipase A₂. Kortikosteroider har også vist seg å redusere konsentrasjonen vaskulær endotelial vekstfaktor, et protein som øker den vaskulære permeabiliteten og forårsaker ødem.

Diabetisk maculaødem

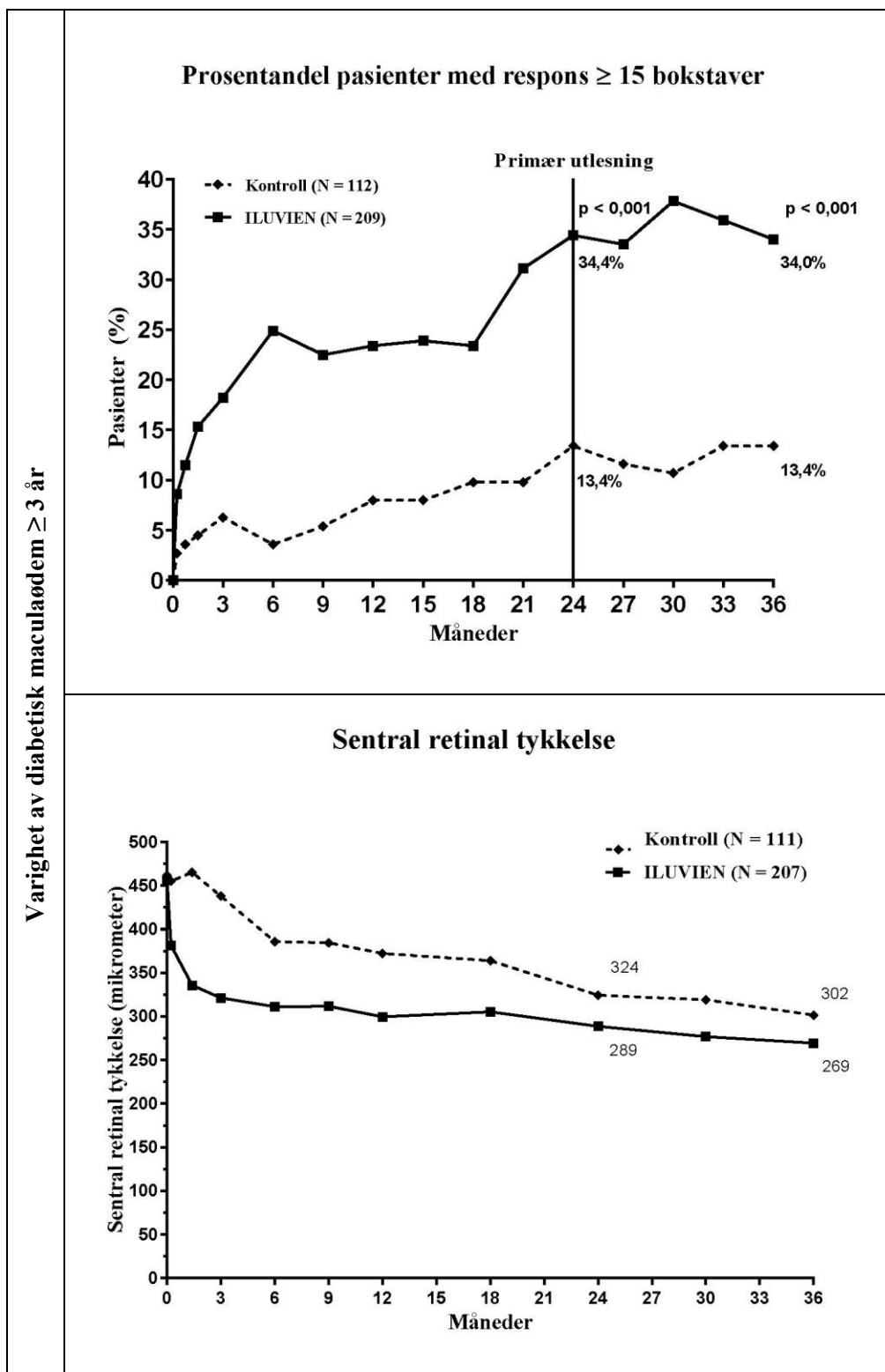
Effekten av Iluvien ble testet i to randomiserte, dobbeltblinde, parallelle multisenterstudier hos forsøkspersoner med diabetisk maculaødem som minst en gang tidligere har blitt behandlet med laserkoagulasjon. Begge studiene hadde en oppfølgingsperiode på tre år. 74,4 % av forsøkspersonene ble behandlet med 1 implantat, 21,6 % med 2 implantater, 3,5 % med 3 implantater, 0,5 % med 4 implantater og 0 % med mer enn 4 implantater. Det primære effektendepunktet i begge studiene var andel forsøkspersoner hvis syn forbedret med 15 bokstaver eller mer etter 24 måneder. I begge studier ble det primære endepunktet nådd med Iluvien (se figur 1 for de samlede resultatene av det primære effektendepunktet).

Figur 1: Prosentandel forsøkspersoner med ≥ 15 bokstaver forbedring i forhold til baselinje, samlede resultater for FAME-studiene

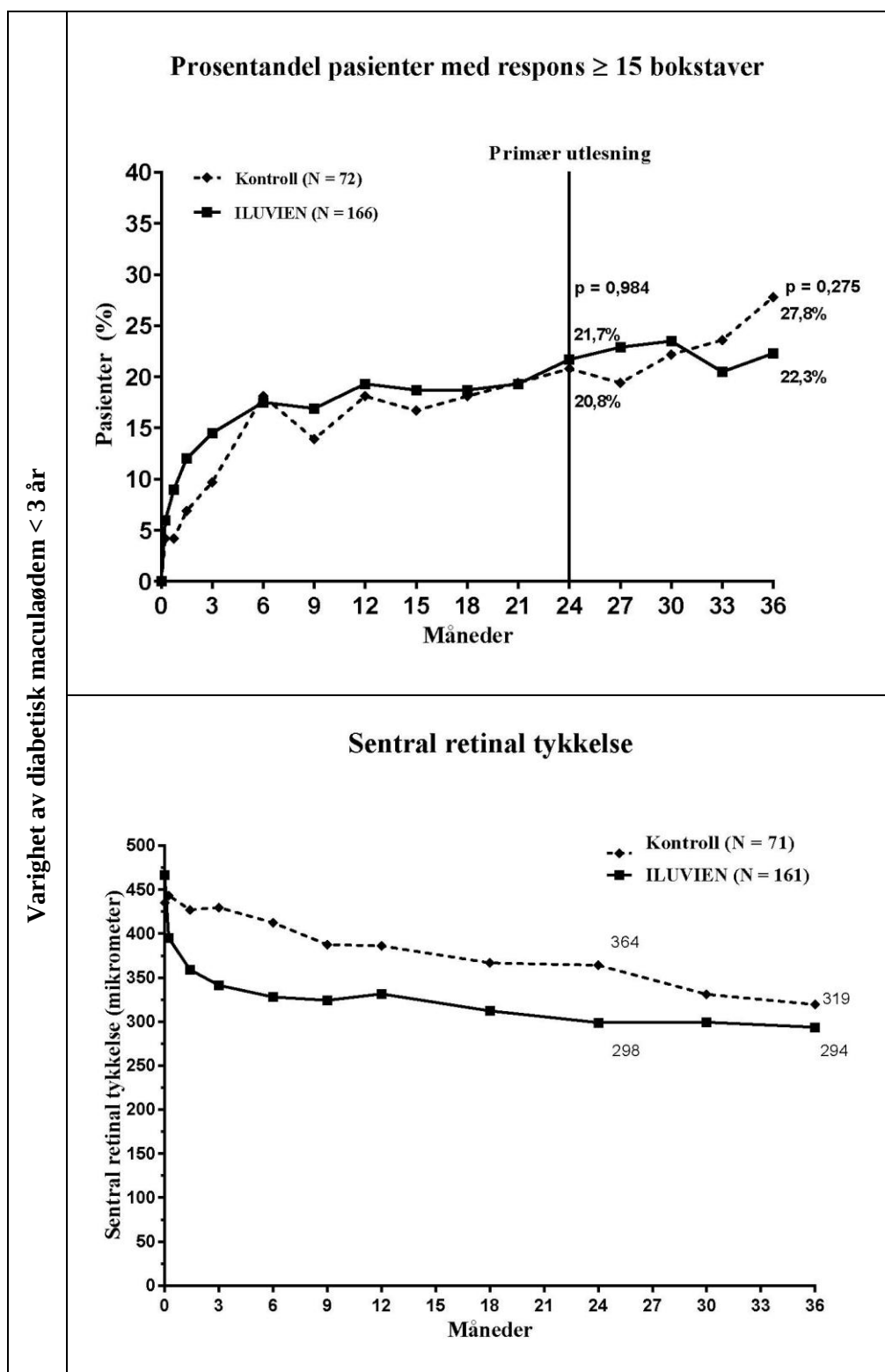


Effektvurdering med effekt som funksjon av sykdomsvarighet viste at forsøkspersoner hvis diabetiske maculaødem varte lenger enn medianen (≥ 3 år) hadde en signifikant fordelaktig respons på Iluvien, mens forsøkspersonene med diabetisk maculaødem som varte kortere ikke viste en tilleggsfordel sammenlignet med kontrollbehandlingen når det gjelder synsforbedring (figur 2 og 3). Dataene for denne undergruppen støtter indikasjonen i pkt. 4.1 vedrørende bruk hos pasienter med kronisk diabetisk maculaødem (dvs. med en varighet på minst 3 år).

Figur 2: Sammenligning av prosentandel forsøkspersoner med ≥ 15 bokstaver forbedring ift. baselinje i best korrigert synsskarphet (BCVA) og gjennomsnittlig endring fra baselinje i sentral retinal tykkelse (overmål) for subgruppen med varighet av diabetisk maculaødem ≥ 3 år



Figur 3: Sammenligning av gjennomsnittlig endring fra baselinje i sentral retinal tykkelse (overmål) og prosentandel forsøkspersoner med ≥ 15 bokstaver forbedring ift. baselinje i best korrigert synsskarphet (BCVA) for subgruppen med varighet av diabetisk maculaødem < 3 år



En 6-årig sikkerhetsregistreringsstudie etter markedsføring (M-01-12-001), IRISS-studien bestående av data fra 556 pasienter (695 øyne), ble fullført og viste ingen andre sikkerhetsrisikoer enn de som er identifisert i FAME-studiene.

Ikke-infeksiøs uveitt som rammer bakre segment

Utviklingsprogrammet for Iluvien ved ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment består av to fase 3-studier for vurdering av sikkerhet og effekt av fluocinolonacetonid 0,2 mikrogram/døgn sammenlignet med fingert injeksjon over en 36 måneders periode. Begge studier er prospektive, randomiserte, dobbeltmaskerte, multisenterstudier med fingert injeksjon som kontroll, med totalt 282 pasienter som fikk enten en enkeltbehandling med fluocinolonacetonid (188 forsøkspersoner) eller fingert injeksjon (94 forsøkspersoner). Seleksjonskriteriene var designet for inklusjon av forsøkspersoner med tilbakevendende og vedvarende sykdom. Okulære baselinjeparаметre hos pasienter inkludert i studiene er presentert i tabell 2:

Tabell 2: Okulære baselinjeparаметre for det undersøkte øyet (Intent To Treat (ITT)-populasjon): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005

ITT-populasjon				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)	FAI innsatt (N = 101)	Fingert injeksjon (N = 52)
BCVA bokstaver, gjennomsnitt (SD)	66,9 (15,49)	64,9 (15,53)	66,4 (15,85)	63,6 (16,82)
Grad av ukklarhet i glasslegemet 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 fremre øyekammer 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 trykk (IOT), gjennomsnitt (SD)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13,1 (2,60)
Grad av maculaødem (mikrom) 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)

BCVA = best korrigert synsskarphet; CST = sentral retinal tykkelse; SD = standardavvik
Data angir antall (%) unntatt når annet er spesifisert.

Det primære effektendepunktet var basert på andelen av forsøkspersoner med fravær av tilbakefall av uveitt fra randomisering til måned 6, hvor tilbakefall ble definert som:

- ≥ 2 trinns økning av antall celler per HPF-synsfelt sammenlignet med baselinje eller et vilkårlig besøk før måned 6; eller
- en økning i ukklarhet i glasslegemet ≥ 2 trinn sammenlignet med baselinje eller et vilkårlig besøk før måned 6; eller
- et tap av best korrigert synsskarphet ≥ 15 bokstaver sammenlignet med baselinje eller et vilkårlig besøk før måned 6.

Ethvert kriterium brukt til å definere tilbakefall skulle kunne tilskrives kun ikke-infeksiøs uveitt. En forsøksperson som ikke tidligere hadde hatt et tilbakefall som definert i (a), (b), (c), og som brukte et systemisk kortikosteroid eller immunsuppressivum, eller et intra-/periokulært eller topikalt kortikosteroid i det undersøkte øyet på noe som helst tidspunkt i løpet av studien før måned 6, ble ansett å ha tilbakefall. Tilbakefall kunne behandles med standardbehandling i henhold til protokolldefinerte kriterier.

I hver kliniske fase 3-studie ble det primære endepunktet nådd. Se tabell 3 og 4 for resultatene for det primære effektendepunktet sammenlignet med andelen av tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet sammenlignet med fingert kontroll. Se figur 4 for sammenligning av tid til tilbakefall av uveitt i disse behandlingsgruppene.

Tabell 3: Andel av forsøkspersoner med tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 6 måneder (ITT-populasjon): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005

ITT-populasjon				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)	FAI innsatt (N = 101)	Fingert injeksjon (N = 52)
Tilbakefall innen 6 måneder, n (%)	24 (27,6)	38 (90,5)	26 (25,7 %)	31 (59,6 %)
Ingen tilbakefall innen 6 måneder, n (%)	63 (72,4)	4 (9,5)	75 (74,3 %)	21 (40,4 %)
Forskjell fra fingert ¹				
Oddsforhold	24,94		4,26	
95 % KI	8,04, 77,39		2,09, 8,67	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Forskjell fra fingert ²				
Prosentforskjell	62,9 %		33,9 %	
95 % KI	(50,0 %, 75,8 %)		(18,0 %, 49,7 %)	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	

¹ Oddsforhold og 95 % konfidensintervall er basert på Mantel-Haenszel. p-verdien er fra en kontinuitetsjustert chi-kvadrattest med sammenligning mellom behandlingsgrupper av antallet av forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 6 måneder.

² p-verdien er fra en Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest for generell sammenheng ved sammenligning mellom behandlingsgrupper av antall forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 6 måneder.

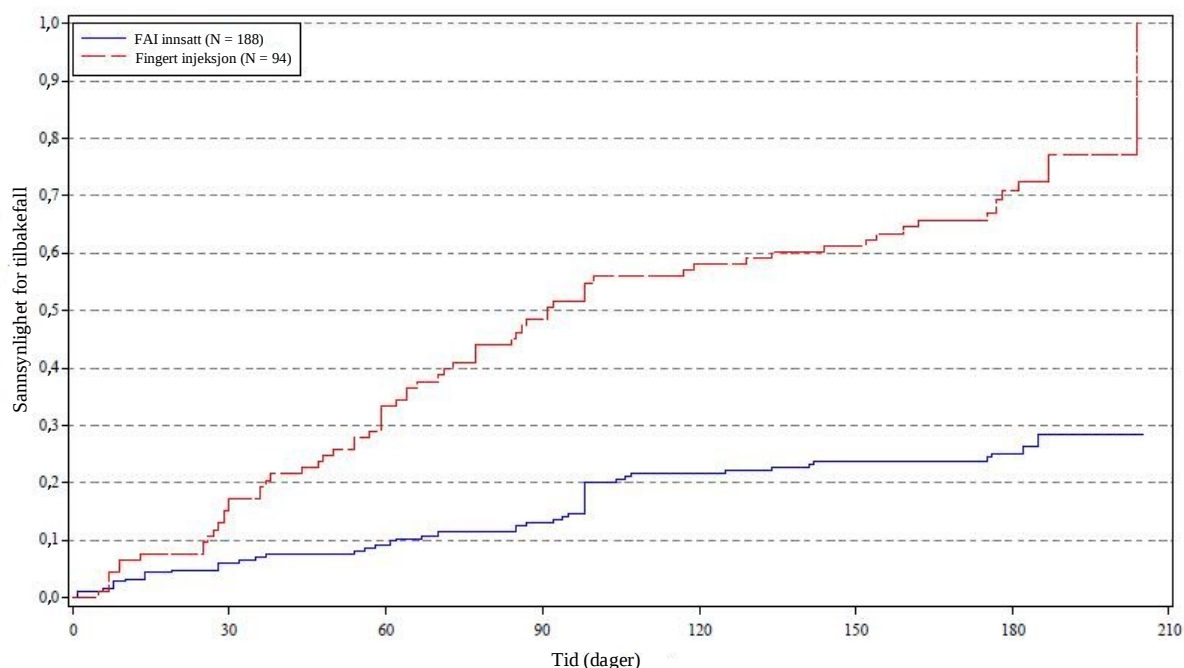
Tabell 4: Andel av forsøkspersoner med tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 6 måneder (ITT-populasjon): Sammenslåtte uveittstudier

ITT-populasjon		
	FAI innsatt (N = 188)	Fingert injeksjon (N = 94)
Tilbakefall innen 6 måneder, n (%)	50 (26,6)	69 (73,4)
Ingen tilbakefall innen 6 måneder, n (%)	138 (73,4)	25 (26,6)
Forskjell fra fingert ¹		
Oddsforhold	7,62	
95 % KI	(4,35, 13,34)	
p-verdi	< 0,001	
Forskjell fra fingert ²		
Prosentforskjell	46,8 %	
95 % KI	(35,9 %, 57,8 %)	
p-verdi	< 0,001	

¹ Oddsforhold og 95 % konfidensintervall er basert på Mantel-Haenszel. p-verdien er fra en kontinuitetsjustert chi-kvadrattest med sammenligning mellom behandlingsgrupper av antallet av forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 6 måneder.

² p-verdien er fra en Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest for generell sammenheng ved sammenligning mellom behandlingsgrupper av antall forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 6 måneder.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve av tid til første tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 6 måneder (ITT): Sammenslåtte uveittstudier



p-verdien ($p < 0,001$) for sammenligning av de to fordelingene av tid til tilbakefall av uveitt er basert på en log-ranktest.

I ITT-populasjonen var tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet rapportert etter 6 måneder betydelig ($p < 0,001$) lavere i Iluvien-gruppen (37,9 %) sammenlignet med gruppen med fingert injeksjon (97,6 %); oddsforholdet for forskjellen fra fingert injeksjon var 67,09 (95 % KI: 8,81, 511,06). Vedvarende effekt ble påvist ved bruk av 36-månedersresultatene fra fase 3-studien som ble startet først (PSV-FAI-001) (se tabell for PSV-FAI-001-resultater for det primære effektendepunktet sammenlignet med andelen av tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet sammenlignet med fingert kontroll og tall for sammenligning av tid til tilbakefall av uveitt i disse behandlingsgruppene).

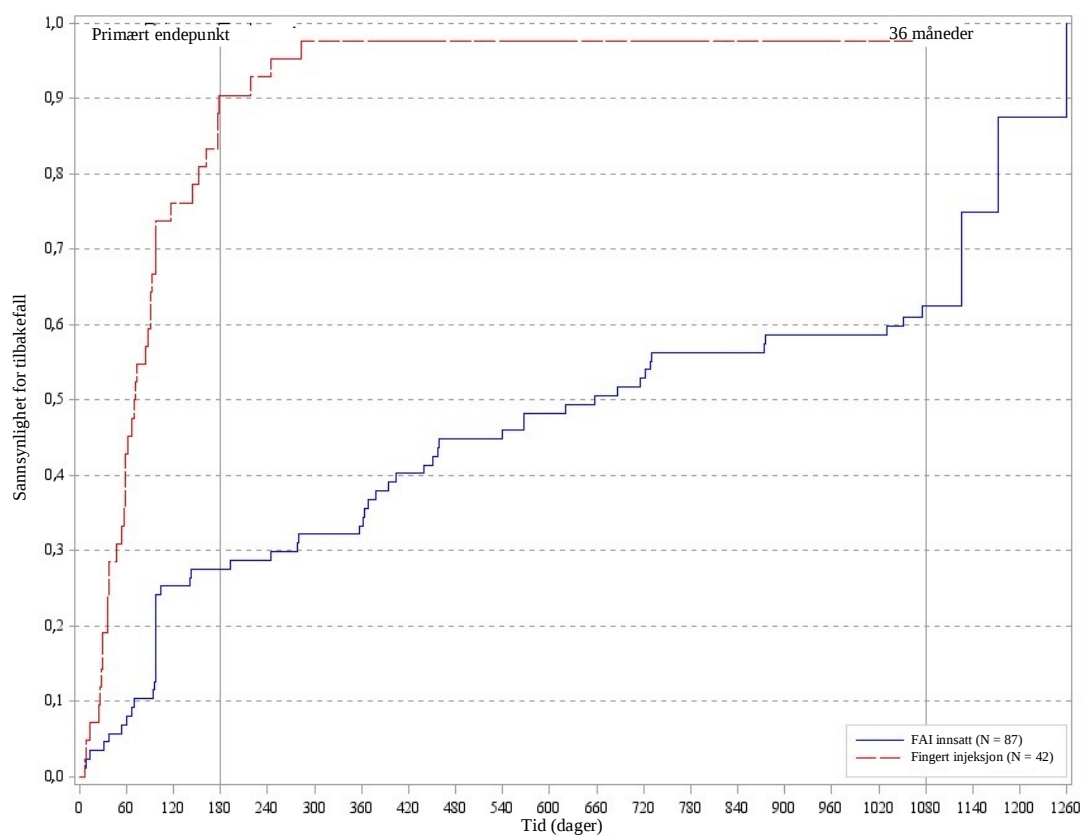
Tabell 5: Andel av forsøkspersoner med tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 36 måneder (ITT-populasjon) PSV-FAI-001

ITT-populasjon		
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)
Tilbakefall innen 36 måneder, n (%)	57 (65,5 %)	41 (97,6 %)
Ingen tilbakefall innen 36 måneder, n (%)	30 (34,5 %)	1 (2,4 %)
Forskjell fra fingert ¹		
Oddsforhold	21,58	
95 % KI	(2,83, 164,70)	
p-verdi	< 0,001	
Forskjell fra fingert ²		
Prosentforskjell	32,1 %	
95 % KI	(21,1 %, 43,1 %)	
p-verdi	< 0,001	

¹ Oddsforhold og 95 % konfidensintervall er basert på Mantel-Haenszel. p-verdien er fra en kontinuitetsjustert chi-kvadrattest med sammenligning mellom behandlingsgrupper av antallet av forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 36 måneder.

² p-verdien er fra en Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest for generell sammenheng ved sammenligning mellom behandlingsgrupper av antall forsøkspersoner med og uten tilbakefall av uveitt etter 36 måneder.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve av tid til første tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 36 måneder (ITT-populasjon): PSV-FAI-001



I ITT-populasjonen var tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 36 måneder signifikant lavere ($p < 0,001$) i Iluvien-gruppen sammenlignet med gruppen med fingert injeksjon.

Tabell 6: Antall tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 6 måneder (Intent To Treat - ITT-populasjon): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005

ITT-populasjon				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)	FAI innsatt (N = 101)	Fingert injeksjon (N = 52)
Totalt antall tilbakefall	36	70	59	53
Antall pasienter med minst ett tilbakefall	24	38	26	31
Antall tilbakefall per pasient				
N	87	42	101	52
Gjennomsnitt (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 %)
Forskjell fra fingert ¹				
Estimat	-1,3		-0,4	
95 % KI	(-1,62, -0,88)		(-0,87, 0,00)	
p-verdi	< 0,001		0,051	

¹ p-verdien er fra en "one-sample" variansanalyse med behandlingsgruppe som fast effekt sammenlignet med gjennomsnittlig antall tilbakefall av uveitt innen 36 måneder.

Tabell 7: Antall tilbakefall av uveitt i det undersøkte øyet innen 36 måneder (Intent To Treat - ITT-populasjon): PSV-FAI-001

ITT-populasjon		
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)
Totalt antall tilbakefall	149	223
Antall pasienter med minst ett tilbakefall	57	41
Antall tilbakefall per pasient		
N	87	42
Gjennomsnitt (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 %)
Forskjell fra fingert ¹		
Estimat	-3,6	
95 % KI	(-4,89, -2,30)	
p-verdi	< 0,001	

¹ p-verdien er fra en "one-sample" variansanalyse med behandlingsgruppe som fast effekt sammenlignet med gjennomsnittlig antall tilbakefall av uveitt innen 36 måneder.

Pasienter behandlet med Iluvien fikk signifikant færre tilbakefall innen 36 måneder enn de som fikk fingert behandling (henholdsvis 1,7 tilbakefall mot 5,3 tilbakefall, $p < 0,001$).

Tabell 8: Antall tilleggsbehandlinger mot uveitt i det undersøkte øyet innen 6 måneder (ITT-populasjon): PSV-FAI-001 og PSV-FAI-005

ITT-populasjon				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)	FAI innsatt (N = 101)	Fingert injeksjon (N = 52)
Systemisk steroid eller immunsuppressivum				
Totalt antall tilbakefall	21	24	25	14
Antall forsøkspersoner med minst ett tilbakefall	13 (14,9 %)	16 (38,1 %)	14 (13,9 %)	11 (21,2 %)
Forskjell fra fingert ¹				
Prosentforskjell	23,2 %		7,3 %	
95 % KI	(6,7 %, 39,6 %)		(-5,7 %, 20,3 %)	
p-verdi	0,003		0,249	
Intra-/periokulært steroid				
Totalt antall tilbakefall	5	35	2	19
Antall forsøkspersoner med minst ett tilbakefall	5 (5,7 %)	24 (57,1 %)	2 (2 %)	19 (36,5 %)
Forskjell fra fingert ¹				
Prosentforskjell	51,4 %		34,6 %	
95 % KI	(35,7 %, 67,1 %)		(21,2 %, 47,9 %)	
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Topikalt steroid				
Totalt antall tilbakefall	17	22	11	17
Antall forsøkspersoner med minst ett tilbakefall	15 (17,2 %)	18 (42,9 %)	10 (9,9 %)	12 (23,1 %)
Forskjell fra fingert ¹				
Prosentforskjell	25,6 %		13,2 %	
95 % KI	(8,7 %, 42,6 %)		(0,3 %, 26,0 %)	
p-verdi	0,002		0,028	

¹ p-verdien er fra en Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest for generell sammenheng ved sammenligning mellom behandlingsgrupper av antall forsøkspersoner med og uten bruk av tilleggsbehandling.

Tabell 9: Antall tilleggsbehandlinger mot uveitt i det undersøkte øyet innen 36 måneder (ITT-populasjon): PSV-FAI-001

ITT-populasjon		
	FAI innsatt (N = 87)	Fingert injeksjon (N = 42)
Systemisk steroid eller immunsuppressivum		
Totalt antall tilbakefall	61	45
Antall forsøkspersoner med minst ett tilbakefall	30 (34,5 %)	21 (50,0 %)
Forskjell fra fingert ¹		
Prosentforskjell	15,5 %	
95 % KI	(-2,6 %, 33,6 %)	
p-verdi	0,092	
Intra-/periokulært steroid		
Totalt antall tilbakefall	23	99
Antall forsøkspersoner med minst ett tilbakefall	17 (19,5 %)	29 (69,0 %)
Forskjell fra fingert ¹		
Prosentforskjell	49,5 %	
95 % KI	(33,2 %, 65,8 %)	
p-verdi	< 0,001	
Topikalt steroid		
Totalt antall tilbakefall	40	47
Antall forsøkspersoner med minst ett tilbakefall	24 (27,6 %)	24 (57,1 %)
Forskjell fra fingert ¹		
Prosentforskjell	29,6 %	
95 % KI	(11,9 %, 47,2 %)	
p-verdi	0,001	

¹ p-verdien er fra en Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest for generell sammenheng ved sammenligning mellom behandlingsgrupper av antall forsøkspersoner med og uten bruk av tilleggsbehandling.

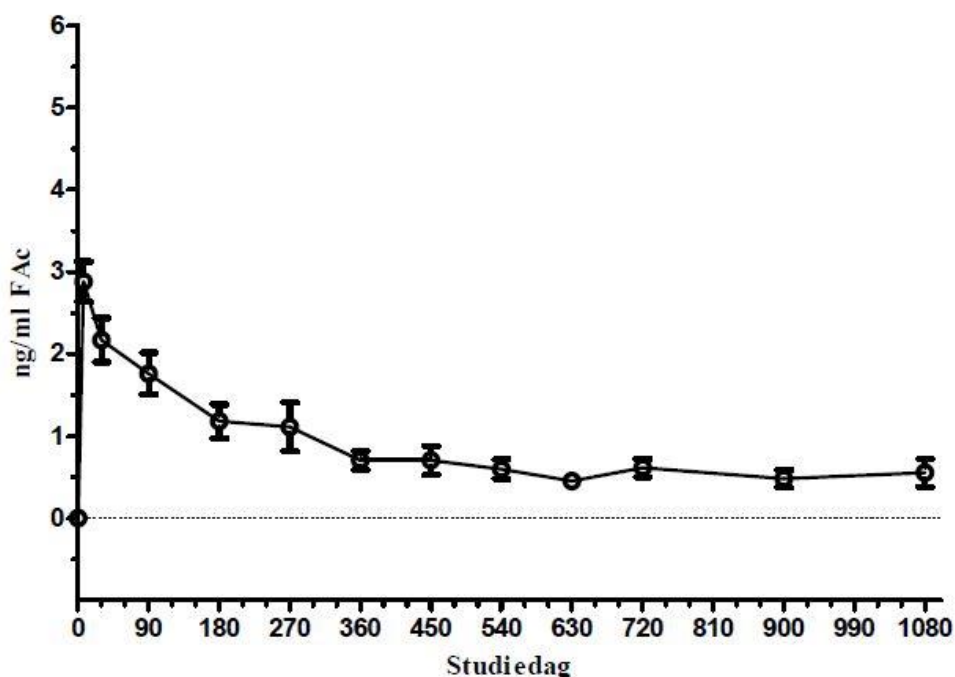
Signifikant færre pasienter behandlet med Iluvien sammenlignet med fingert behandling trengte tilleggsbehandling med intra-/periokulære steroider (henholdsvis 19,5 % mot 69,0 %, $p < 0,001$) eller topikale steroider (henholdsvis 27,6 % mot 57,1 %, $p = 0,001$). Færre pasienter trengte tilleggsbehandling med systemiske steroider eller immunsuppressiva (henholdsvis 34,5 % mot 50,0 %, $p = 0,092$).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med intravitrealt administrert fluocinolonacetonid i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av diabetisk maculaødem. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en farmakokinetisk studie hos mennesker (C-01-06-002, FAMOUS-studien) var fluocinolonacetonid-konsentrasjonene i plasma på alle tidspunktene fra dag 1 til og med måned 36 lavere enn testens nedre kvantiteringsgrense (100 pg/ml). Hos de fleste forsøkspersoner ble den maksimale fluocinolonacetonid-konsentrasjonen i aqueous humor målt på dag 7. Fluocinolonacetonid-konsentrasjoner i aqueous humor gikk ned i løpet av de første 3–6 måneder og holdt deretter stort sett samme nivå til og med måned 36 hos forsøkspersoner som ikke fikk ny behandling. Hos forsøkspersoner som ble behandlet på nytt nådde fluocinolonacetonid-nivået en ny topp, sammenlignbar med den etter første dosen. Etter ny behandling gikk konsentrasjonene i aqueous humor tilbake til nivåene omtrent sammenlignbar med de som ble målt ved første behandling.

Figur 6: FAc-konsentrasjon i aqueous humor hos forsøkspersoner som fikk 1 Iluvien implantat (FAMOUS-studie)



5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fluocinolonacetonid har vist seg å ha teratogene effekter hos mus og kaniner etter systemisk administrasjon. Det finnes ingen data for intravitrealt administrert fluocinolonacetonid vedrørende mutagenitet, karsinogenitet eller utviklingstoksisitet. Intravitrealt administrert fluocinolonacetonid kunne imidlertid ikke påvises systemisk, og det forventes derfor ingen systemiske effekter.

Lokale effekter (fokaldegenerative lesjoner som rammer fibre i bakre polare og bakre kortikale regioner av linsen) ble observert hos kaniner etter doser av intravitrealt fluocinolonacetonid høyere enn dosen som brukes klinisk. Lokale effekter (fokal arrdannelse i retina) ble også sett hos kaniner behandlet med enheter med både placebo og fluocinolonacetonid. Denne arrdannelsen ble ikke sett hos mennesker og antas å skyldes anatomiske forskjeller i øyet mellom kaniner og mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polyvinylalkohol
Polyimid-rør
Silikonklebemiddel

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Skal brukes umiddelbart etter åpning av brettets forsegling.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Det forseglede brettet skal først åpnes rett før innsettingen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Implantatet leveres i en applikator til engangsbruk med en 25-gauge kanyle. Hver sterile applikator inneholder et lysebrunt, 3,5 mm langt sylindrisk implantat. Applikatoren er pakket på et plastbrett som er forseglet med et lokk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Applikatoren skal kastes i en avfallsbeholder for biologisk farlige skarpe gjenstander. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Alimera Sciences Europe Limited
77 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

14-9997

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.07.2014
Dato for siste fornyelse: 27.02.2017

10. OPPDATERINGSDATO

09.10.2023