

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ILUVIEN 190 Mikrogramm
intravitreales Implantat im Applikator

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Implantat enthält 190 Mikrogramm Fluocinolonacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Intravitreales Implantat im Applikator.
Hellbraunes, zylindrisches Implantat mit einer Größe von etwa 3,5 mm x 0,37 mm. Implantat-Applikator mit einer Injektionsnadel 25 Gauge (G).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ILUVIEN ist zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem indiziert, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist ein ILUVIEN Implantat in das betroffene Auge. Die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Jedes ILUVIEN-Implantat setzt für bis zu 36 Monate Fluocinolonacetat frei. Nach 12 Monaten kann ein weiteres Implantat eingesetzt werden, wenn bei dem Patienten eine Sehverschlechterung auftritt oder in Verbindung mit einem rezidivierenden oder verschlimmerten diabetischen Makulaödem die Netzhautdicke zunimmt (siehe Abschnitt 5.1).

Eine erneute Behandlung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko rechtfertigt.

Mit ILUVIEN sollten nur Patienten behandelt werden, die auf eine vorherige Laserphotokoagulationstherapie oder andere verfügbare Therapien für diabetisches Makulaödem nur unzureichend angesprochen haben.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet diabetisches Makulaödem (DMÖ) keinen relevanten Nutzen von intravitreal angewendetem Fluocinolonacetat bei Kindern und Jugendlichen.

Spezielle Populationen

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

NUR ZUR INTRAVITREALEN ANWENDUNG.

ILUVIEN ist nur zur intravitrealen Anwendung bestimmt und muss von einem Facharzt für Augenheilkunde angewendet werden, der über Erfahrung mit intravitrealen Injektionen verfügt. Das Einsetzen des intravitrealen Implantats muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen;

dazu gehört die Verwendung steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Lidspekulums (oder eines entsprechenden Instruments). Vor dem Einsetzen muss eine adäquate Anästhesie durchgeführt und ein Breitband-Mikrobizid angewendet werden.

Der Vorgang zur Injektion von Iluvien ist wie folgt:

1. Präoperativ können nach dem Ermessen des behandelnden Augenarztes antibiotische Augentropfen angewendet werden.
2. Unmittelbar vor der Injektion wird an der Injektionsstelle (empfohlen wird der inferotemporale Quadrant) eine Lokalanästhesie durchgeführt, entweder in Form eines Tropfens mit anschließender Anwendung eines mit Anästhetikum getränkten Wattestäbchens oder als subkonjunktivale Anwendung eines geeigneten Anästhetikums.
3. Zwei bis drei Tropfen eines geeigneten lokalen Antiseptikums werden lokal im unteren Fornix angewendet. Die Lider können mit einem Wattestäbchen abgerieben werden, das zuvor mit einem geeigneten lokalen Antiseptikum getränkt wurde. Ein steriles Lidspekulum platzieren. Den Patienten nach oben schauen lassen und ein mit einem geeigneten Antiseptikum getränktes Wattestäbchen an der Injektionsstelle anwenden. Vor der Injektion von ILUVIEN 30–60 Sekunden warten, bis das lokale Antiseptikum getrocknet ist.
4. Die Außenseite der Verpackungsschale kann **nicht** als steril betrachtet werden. Eine Assistenzperson (nicht steril) sollte die Schale aus dem Karton herausnehmen und Schale und Deckel auf Beschädigungen untersuchen. Falls Beschädigungen vorliegen, die Einheit nicht benutzen. Falls die Einheit einwandfrei ist, sollte die Assistenzperson den Deckel von der Schale abziehen, **ohne dabei die Innenfläche zu berühren**.
5. Durch das Sichtfenster des Applikatorsystems prüfen, dass sich ein Arzneimittelimplantat in der Schale befindet.
6. Den Applikator von der Schale nehmen; dabei müssen sterile Handschuhe getragen werden. **Nur die sterile Oberfläche und der Applikator dürfen berührt werden.** Die Schutzkappe sollte erst unmittelbar vor der ILUVIEN-Injektion von der Nadel abgezogen werden. Vor der Injektion muss die Applikatorspitze waagrecht gehalten werden, um sicherzustellen, dass das Implantat im Applikator korrekt positioniert ist.
7. Um die zusammen mit dem Implantat eingebrachte Menge an Luft so gering wie möglich zu halten, erfolgt der Anwendungsvorgang in zwei Schritten. Vor der Injektion der Nadel in das Auge den Knopf bis zum ersten Anschlag (den längs der Führung liegenden, gerundeten schwarzen Markierungen) herunterdrücken. Den Knopf am ersten Anschlagspunkt loslassen, so dass er in die Position „UP“ gelangt. Bitte benutzen

Sie diese Einheit nicht, falls der Knopf nicht in die Position „UP“ gebracht werden kann.

8. Die optimale Platzierung des Implantats ist unterhalb der Sehnervenpapille, hinter dem Augäquator. Mit Hilfe eines Tastzirkels einen Punkt 4 Millimeter inferotemporal vom Limbus abmessen.
9. Vorsichtig die Schutzkappe von der Nadel abziehen und überprüfen, dass die Nadelspitze nicht verbogen ist.
10. Vorsichtig die Bindehaut verschieben, damit die Einstichstellen im Konjunktival- und Skleralgewebe nach dem Herausziehen der Nadel nicht übereinander liegen. Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass die Nadel nicht mit dem Lidrand oder den Wimpern in Kontakt kommt. Die Nadel in das Auge einführen. Zum Platzieren des Implantats den in der Position „UP“ befindlichen Knopf weiter bis zum Anschlag nach vorne drücken und die Nadel herausziehen. Hinweis: Sicherstellen, dass der Knopf bis zum Anschlag geschoben ist, bevor die Nadel herausgezogen wird.
11. Das Lidspekulum entfernen und mittels indirekter Ophthalmoskopie prüfen, ob das Implantat richtig platziert wurde, eine adäquate Perfusion der Zentralarterie der Netzhaut vorhanden ist und keine anderen Komplikationen aufgetreten sind. Die Sichtbarkeit des Implantats kann eventuell durch leichten Druck auf die Sklera verbessert werden. Die Untersuchung sollte unmittelbar nach der Injektion eine Prüfung der Perfusion des Sehnervkopfs einschließen. Eine sofortige Messung des IOD kann nach dem Ermessen des Augenarztes ebenfalls durchgeführt werden.

Nach dem Eingriff müssen die Patienten auf potenzielle Komplikationen wie Endophthalmitis, erhöhter intraokulärer Druck, Netzhautablösung und Glaskörperblutungen oder Ablösungen überwacht werden. Zwei bis sieben Tage nach der Injektion des Implantats ist eine biomikroskopische Untersuchung mit Tonometrie durchzuführen.

Es wird empfohlen, die Patienten danach mindestens vierteljährlich auf mögliche Komplikationen zu überwachen, da das Fluocinolonacetat über einen längeren Zeitraum von etwa 36 Monaten abgegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Bei vorbestehendem Glaukom oder bei aktiver oder vermuteter Infektion des Auges oder der Perikularregion, einschließlich der meisten Viruserkrankungen der Hornhaut oder Bindehaut, wie aktive epitheliale Herpes-simplex-Keratitis (dendritische Keratitis), Vaccinia, Varizellen, mykobakterieller Infektion und Pilzkrankungen, ist die Anwendung eines intravitrealen Implantats mit ILUVIEN kontraindiziert.

ILUVIEN ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravitreale Injektionen sind mit Endophthalmitis, erhöhtem intraokulärem Druck, Netzhautablösung und Glaskörperblutungen oder Ablösungen in Verbindung gebracht worden. Die Patienten sollten angewiesen werden, alle auf Endophthalmitis hinweisenden Symptome unverzüglich zu melden. Eine Überwachung der Patienten in den zwei bis sieben Tagen nach der Injektion kann die frühzeitige Erkennung und Behandlung von okulären Infektionen, erhöhtem intraokulärem Druck oder sonstigen Komplikationen ermöglichen. Es wird empfohlen, den intraokulären Druck danach mindestens vierteljährlich zu überwachen.

Die intravitreale Anwendung von Corticosteroiden kann Katarakt, erhöhten intraokulären Druck und Glaukom verursachen und das Risiko von Sekundärinfektionen erhöhen.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von ILUVIEN bei der gleichzeitigen Anwendung an beiden Augen ist nicht geprüft worden. Es wird empfohlen, Implantate nicht bei derselben Visite in beide Augen zu injizieren. Eine gleichzeitige Behandlung beider Augen wird nicht empfohlen, solange die systemische und okuläre Reaktion des Patienten auf das erste Implantat nicht bekannt ist.

In den FAME-Studien mussten sich 80 % aller mit Fluocinolonacetonid behandelten phakischen Probanden einer Katarakt-OP unterziehen (siehe Abschnitt 4.8). Phakische Probanden sollten nach der Behandlung engmaschig bezüglich Kataraktanzeichen überwacht werden.

In den FAME-Studien benötigten 38 % der mit Fluocinolonacetonid behandelten Probanden eine Behandlung mit IOD-senkenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.8). Fluocinolonacetonid sollte bei Patienten mit einem hohen prätherapeutischen intraokulären Druck mit Vorsicht angewendet und der IOD streng überwacht werden. Falls es zu Erhöhungen des IOD kommt, die nicht auf eine IOD-senkende Medikation oder IOD-senkende Verfahren ansprechen, kann das ILUVIEN-Implantat per Vitrektomie entfernt werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Wirkung, die Fluocinolonacetonid im Anschluss an eine Vitrektomie auf die Augen hat. Nach einer Vitrektomie dürfte die Arzneimittel-Clearance wahrscheinlich beschleunigt sein, ein Einfluss auf die Konzentrationen im Fließgleichgewicht wird jedoch nicht erwartet. Die Wirkungsdauer des Implantats könnte dadurch verkürzt werden.

In den FAME-Studien wurden 24 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zu irgendeinem Zeitpunkt entweder mit Antikoagulantien oder mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. In der mit ILUVIEN behandelten Gruppe waren es dagegen 27 % der Patienten. Bei Patienten, die begleitend zur ILUVIEN-Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabschluss koagulationshemmende Arzneimittel oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten hatten, traten Bindehautentzündungen geringfügig häufiger auf als bei

den Placebo-behandelten Patienten (0,5 % mit Placebo gegenüber 2,7 % mit ILUVIEN). Das einzige andere Ereignis, das bei den mit ILUVIEN behandelten Patienten häufiger berichtet wurde, waren Komplikationen bei der Augenoperation (0 % mit Placebo gegenüber 0,3 % mit ILUVIEN).

Es besteht die Möglichkeit, dass, besonders bei Patienten mit Hinterkapselabnormalitäten wie Rissen, das Implantat in die vordere Augenkammer wandert. Dies sollte bei der Untersuchung von Patienten, die nach der Behandlung über Sehstörungen klagen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der intravitrealen Anwendung von Fluocinolonacetonid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien liefern nur unzureichende Daten bezüglich der Reproduktionstoxizität von intravitreal angewendetem Fluocinolonacetonid (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl Fluocinolonacetonid nach lokaler, intraokulärer Behandlung systemisch nicht nachweisbar ist, ist Fluocinolonacetonid dennoch ein potentes Corticosteroid und selbst sehr niedrige Spiegel systemischer Exposition könnten ein Risiko für den sich entwickelnden Fötus darstellen. Daher sollte aus Sicherheitsgründen die Anwendung von ILUVIEN während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Systemisch angewendetes Fluocinolonacetonid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Obwohl für stillende Frauen eine sehr geringe systemische Exposition gegenüber intravitreal angewendetem Fluocinolonacetonid zu erwarten ist, muss, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Therapienutzens für die Mutter, abgewogen werden, ob das Stillen beendet oder auf die ILUVIEN-Behandlung verzichtet werden soll.

Fertilität

Es sind keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität verfügbar. Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit sind jedoch unwahrscheinlich, da die systemische Exposition gegenüber Fluocinolonacetonid nach intravitrealer Anwendung sehr gering ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ILUVIEN hat geringe Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von ILUVIEN kann die Sehfähigkeit vorübergehend vermindert sein. Daher sollten die Patienten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome zurückgegangen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen FAME-Studien wurde intravitreal angewendetes Fluocinolonacetonid an 768 Probanden (375 in der 0,2 µg/Tag-ILUVIEN-Gruppe; 393 in der 0,5 µg/Tag-Gruppe) mit diabetischem Makulaödem beurteilt.

Zu den am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehörten Katarakt-OP, Katarakt und erhöhter intraokulärer Druck.

In den Studien der Phase 3 benötigten 38,4 % der mit ILUVIEN behandelten Patienten eine IOD-senkende Medikation und 4,8 % benötigten einen operativen Eingriff zur IOD-Senkung. Ähnlich war die Anwendung von IOD-senkender Medikation bei Patienten, die zwei oder mehr Behandlungen mit ILUVIEN erhalten hatten.

In den Studien der Phase 3 trat bei den mit ILUVIEN behandelten Patienten in zwei Fällen Endophthalmitis auf. Dies entspricht einer Vorkommensrate von 0,2 % (2 Fälle dividiert durch 1.022 Injektionen).

Die Mehrzahl der Patienten in den klinischen FAME-Studien erhielt lediglich ein Implantat (siehe Abschnitt 5.1), dabei sind die langfristigen Sicherheitsauswirkungen bei einem Verbleiben des nicht biologisch abbaubaren Implantats im Auge nicht bekannt. In den klinischen FAME-Studien zeigen die 3-Jahres-Daten, dass Ereignisse wie Katarakt, erhöhter intraokulärer Druck und kleine Partikel oder Punkte beim Sehen (fliegende Mücken) bei Patienten, die 2 oder mehr Implantate erhalten hatten, nur geringfügig häufiger auftraten. Es wird angenommen, dass dies eher auf die erhöhte Arzneimittel-Exposition zurückzuführen ist als auf das Implantat selbst. In vorklinischen Studien gab es außer Linsenveränderungen bei Kaninchen, die 2-4 Implantate über 24 Monate erhalten hatten, keine Hinweise auf vermehrte Sicherheitsprobleme. Das Implantat besteht aus Polyimid und ähnelt im Wesentlichen der Haptik einer Intraokularlinse. Daher wird erwartet, dass es im Auge inert bleibt.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgenden Nebenwirkungen wurden als behandlungsbedingt beurteilt und nach der folgenden Konvention klassifiziert:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Langzeitanwendung von Corticosteroiden kann Katarakt und erhöhten intraokulären Druck verursachen. Die unten angegebenen Häufigkeiten sind anhand der Befunde aller an den FAME-Studien teilnehmenden Patienten erhoben worden. Die bei Patienten mit chronischem DMÖ beobachteten Häufigkeiten unterschieden sich nicht

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Endophthalmitis
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Gelegentlich:</i> Kopfschmerz
Augenerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Katarakt ¹ , erhöhter intraokulärer Druck ² <i>Häufig:</i> Glaukom ³ , Augenschmerzen ⁴ , Glaskörperblutung, Bindehautblutung, verschwommenes Sehen ⁵ , Sehstärke vermindert, kleine Partikel oder Punkte beim Sehen (fliegende Mücken) <i>Gelegentlich:</i> retinaler Gefäßverschluss ⁶ , Erkrankung des Nervus opticus, Makulopathie, Optikusatrophie, Bindehautulkus, Neovaskularisation der Iris, retinale Exsudate, Glaskörperdegeneration, Glaskörperabhebung, Trübung der hinteren Augenkapsel, Adhäsionen der Iris, okuläre Hyperämie, Verdünnung der Sklera, Augenfluss, Augenjuckreiz
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<i>Gelegentlich:</i> Implantatabstoßung, Implantat im Sichtbereich, Komplikation bei einem Eingriff, Schmerzen während eines Eingriffs
Chirurgische und medizinische Eingriffe	<i>Sehr häufig:</i> Katarakt-Operation <i>Häufig:</i> Trabekulektomie, Glaukomoperation, Vitrektomie, Trabekuloplastik <i>Gelegentlich:</i> Entfernung eines abgestoßenen Implantats aus der Sklera
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> Verschiebung des Produkts

- ¹ Schließt die MedDRA-Bezeichnungen für Katarakt (ANE), Katarakt subkapsulär, Katarakt kortikal, Kernstar und Katarakt diabetisch ein.
- ² Schließt die MedDRA-Bezeichnungen für erhöhten intraokulären Druck und Augeninnendruck erhöht ein.
- ³ Schließt die MedDRA-Bezeichnungen für Glaukom, Weitwinkelglaukom, Borderline-Glaukom, Exkavation des Nervus opticus und Exkavation der Sehnervenpapille erhöht ein.
- ⁴ Schließt die MedDRA-Bezeichnungen für Augenschmerzen, Augenreizung und Augenbeschwerden ein.
- ⁵ Schließt die MedDRA-Bezeichnungen für verschwommenes Sehen und Sehverschlechterung ein.
- ⁶ Schließt die MedDRA-Bezeichnungen für Netzhautvenenverschluss, Verschluss einer Netzhautarterie und retinalen Gefäßverschluss ein.

signifikant von den in der Gesamtpopulation beobachteten.

In den klinischen Studien der Phase 3 betrug die Auftretenshäufigkeit von Katarakt bei phaken Patienten etwa 82 % bei den mit ILUVIEN behandelten Patienten und 50 % bei den Placebo-behandelten Patienten. Bei 80 % der mit ILUVIEN behandelten phaken Patienten war bis zum Jahr 3 eine Katarakt-OP erforderlich, im Vergleich dazu lag die Quote bei den Placebo-behandelten Patienten bei 27 %, wobei die meisten Patienten bis zum Monat 21 einen Eingriff benötigten. Der häufigste Katarakt-Typ in Verbindung mit Corticosteroiden ist die posteriore subkapsuläre Katarakt. Operative Eingriffe bei diesem Typ sind schwieriger und gehen möglicherweise mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher.

Patienten mit einem prätherapeutischen IOD > 21 mmHg wurden nicht in die FAME-Studien aufgenommen. Die Vorkommenshäufigkeit von erhöhtem intraokulärem Druck lag bei 37 %. Eine IOD-senkende Medikation benötigten 38 % der Patienten, davon benötigte die Hälfte mindestens zwei Medikationen zur Kontrolle des IOD. Ähnlich war der Einsatz von IOD-senkenden Arzneimitteln bei den Patienten, die während der Studie eine erneute Behandlung mit einem zusätzlichen Implantat erhalten hatten. Von den Patienten, die ein Implantat erhalten hatten, benötigten außerdem 5,6 % (21/375) einen

chirurgischen Eingriff oder eine Laserbehandlung zur Kontrolle des IOD (Trabekuloplastik 5 (1,3 %), Trabekulektomie 10 (2,7 %), endoskopische Zykoablation 2 (0,5 %) und andere chirurgische Verfahren 6 (1,6 %)).

In der Untergruppe der Patienten mit einem über dem Mittelwert liegenden prätherapeutischen IOD (≥ 15 mmHg) benötigten 47 % IOD-senkende Arzneimittel. Außerdem stieg in dieser Untergruppe der Anteil der chirurgischen oder lasergestützten Eingriffe auf 7,1 %. In dieser Untergruppe erhielten 5 Patienten (2,2 %) eine Trabekuloplastik, 7 (3,1 %) eine Trabekulektomie, 2 (0,9 %) eine endoskopische Zykoablation und bei 4 (1,8 %) wurden andere chirurgische Verfahren zur Glaukombehandlung angewendet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
in Deutschland anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTI-PHLOGISTIKA, Corticosteroide, rein

ATC-Code: S01BA15

Corticosteroide hemmen die Entzündungsreaktion auf eine Vielzahl von Erregern. Sie hemmen das Auftreten von Ödemen, Fibrinablagerungen, Kapillarerweiterung, Leukozytenmigration, Kapillarproliferation, Fibroblastenproliferation, Kollagenablagerung und Narbenbildung in Verbindung mit einer Entzündung.

Corticosteroide wirken vermutlich durch die Induktion von Proteinen, die hemmend auf die Aktivität der Phospholipase A wirken und als Lipocortine bezeichnet werden. Man geht davon aus, dass diese Proteine die Biosynthese potenter Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene dadurch kontrollieren, dass sie die Freisetzung der gemeinsamen Vorstufe Arachidonsäure hemmen. Arachidonsäure wird mit Hilfe der Phospholipase A₂ aus Membranphospholipiden freigesetzt. Es konnte auch gezeigt werden, dass Corticosteroide die Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors senken, eines Proteins, das die vaskuläre Permeabilität erhöht und Ödeme verursacht.

Die Wirksamkeit von ILUVIEN wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelt verblindeten Parallelstudien beurteilt. In diese Studien, die jeweils eine Nachuntersuchungsphase von 3 Jahren einschlossen, wurden Patienten mit diabetischem Makulaödem aufgenommen, die zuvor mindestens einmal mit Laserphotokoagulation behandelt worden waren. Von den Patienten erhielten 74,4 % jeweils 1 Implantat, 21,6 % erhielten 2 Implantate, 3,5 % erhielten 3 Implantate und 0,5 % erhielten 4 Implantate sowie 0 % > 4 Implantate). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war der Anteil der Patienten, deren Visus sich nach 24 Monaten um 15 Buchstaben oder mehr verbessert hatte. In beiden Studien wurde der primäre Endpunkt für ILUVIEN erreicht (siehe Abbildung 1 auf Seite 4 mit den zusammenfassenden Ergebnissen für den primären Wirksamkeitsendpunkt).

Wenn die Wirksamkeit abhängig von der Dauer der Erkrankung beurteilt wurde, zeigten die Patienten mit einer über dem Median (≥ 3 Jahre) liegenden Dauer des DMÖ ein signifikant günstiges Ansprechen auf ILUVIEN, während sich bei den Patienten mit weniger lang anhaltendem DMÖ in Bezug auf eine Visusverbesserung kein zusätzlicher Nutzen gegenüber der Kontrollbehandlung zeigte (Abbildungen 2 und 3 auf Seite 4 und 5). Diese Untergruppendaten stützen die im Abschnitt 4.1. angegebene Indikation der Anwendung bei Patienten mit chronischem DMÖ (d. h. eine Dauer von mindestens 3 Jahren).

Abbildung 1: Prozentsatz der Patienten mit einer gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert erzielten Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben (Zusammenfassung der FAME-Studien)

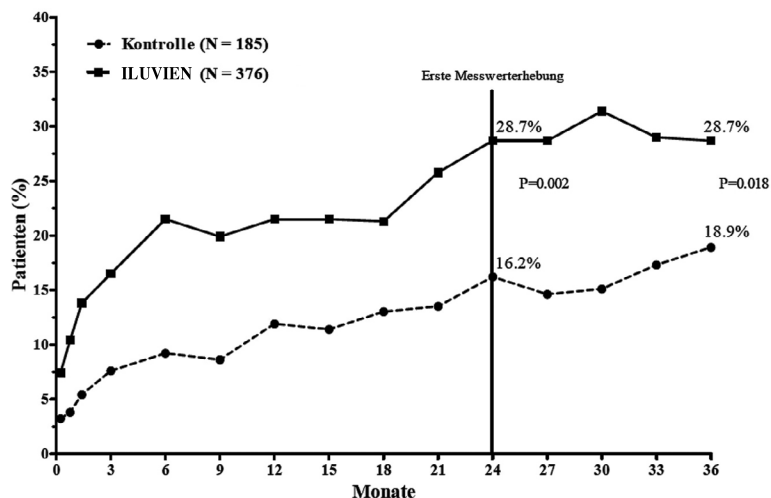
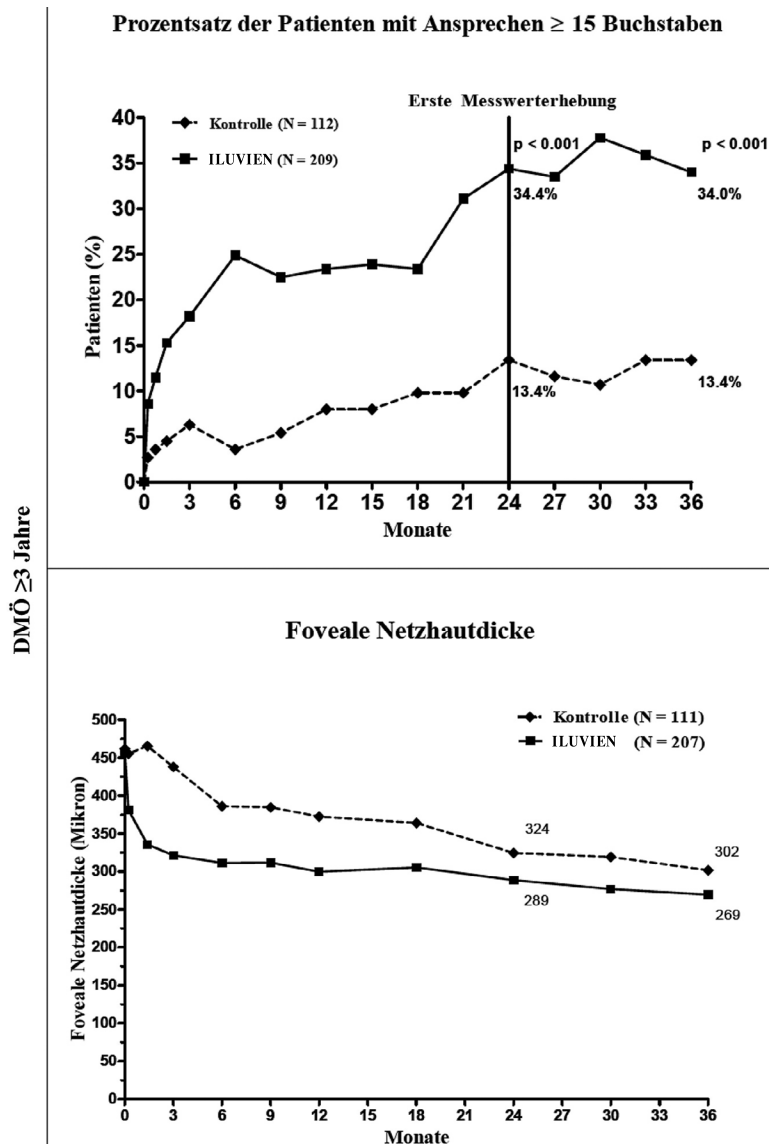


Abbildung 2: Vergleich des Prozentsatzes der Patienten mit einer gegenüber der prätherapeutischen BCVA (bestkorrigierten Sehschärfe) erzielten Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben und durchschnittliche Veränderung der Zunahme der fovealen Netzhautdicke nach der Dauer in der DMÖ-Untergruppe ≥ 3 Jahre, verglichen mit dem prätherapeutischen Wert



Die Europäische Arzneimittelagentur hat für alle Untergruppen der pädiatrischen Population auf die Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen mit intravitreal angewendetem Fluocinolonacetonid zur Behandlung von diabetischem Makulaödem verzichtet. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Studie zur Pharmakokinetik beim Menschen (C-01-06-002, die so genannte FAMOUS-Study) lagen die Konzentrationen von Fluocinolonacetonid im Plasma zu allen Zeitpunkten von Tag 1 bis Monat 36 unterhalb der unteren Nachweisgrenze des Assays (100 pg/ml). Die Höchstkonzentrationen von Fluocinolonacetonid im Kammerwasser wurden bei den meisten Patienten am Tag 7 beobachtet. Die Fluocinolonacetonid-Konzentrationen im Kammerwasser sanken im Laufe der ersten 3–6 Monate und blieben bei nicht erneut behandelten Patienten bis zum Monat 36 im Wesentlichen gleich. Bei den erneut behandelten Patienten trat eine zweite Fluocinolonacetonid-Spitzenkonzentration auf, die der im Anschluss an die Initialdosis beobachteten glich. Nach einer erneuten Behandlung gingen die Kammerwasser-Konzentrationen von Fluocinolonacetonid auf Werte zurück, die in etwa den während der Erstbehandlung beobachteten entsprachen.

Siehe Abbildung 4 auf Seite 5

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Mäusen und Kaninchen hat sich Fluocinolonacetonid nach systemischer Anwendung als teratogen erwiesen. Es liegen keine Daten zur Mutagenität, Kanzerogenität und Entwicklungstoxizität von intravitreal angewendetem Fluocinolonacetonid vor. Intravitreal angewendetes Fluocinolonacetonid war jedoch systemisch nicht nachweisbar und somit sind keine systemischen Auswirkungen zu erwarten.

Bei Kaninchen wurden bei Dosen, die über der klinisch angewendeten Dosis von intravitrealem Fluocinolonacetonid lagen, lokale Effekte (fokale degenerative Läsionen der Fasern in den hinteren polaren und hinteren kortikalen Bereichen der Linse) beobachtet. Lokale Effekte (fokale Vernarbung der Retina) wurden auch bei Kaninchen beobachtet, die mit Produkten behandelt wurden, die das Placebo enthielten, als auch bei solchen, die mit Fluocinolonacetonid-haltigen Produkten behandelt wurden. Eine solche Vernarbung trat klinisch nicht beim Menschen auf, und sie ist vermutlich auf anatomische Unterschiede zwischen dem Kaninchen- und dem menschlichen Auge zurückzuführen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(vinylalkohol)
Polyimid-Röhrchen
Silikonklebstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Abbildung 3: Vergleich der durchschnittlichen Veränderung der Zunahme der fovealen Netzhautdicke im Vergleich zum prätherapeutischen Wert und Prozentsatz der Patienten mit einer gegenüber der prätherapeutischen BCVA (bestkorrigierten Sehschärfe) erreichten Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben nach der **Dauer in der DMÖ-Untergruppe < 3 Jahre**

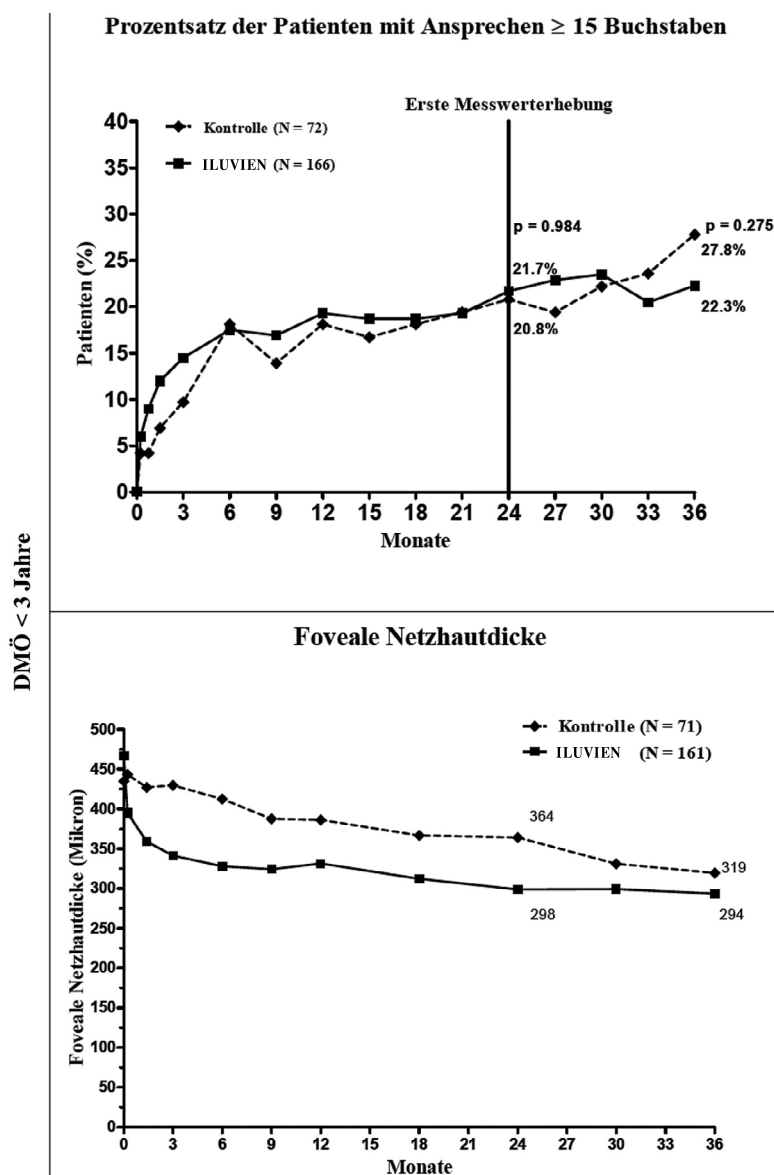
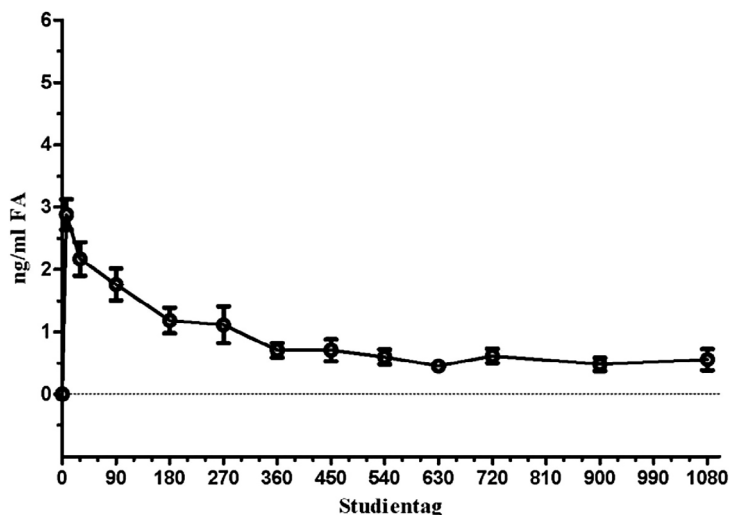


Abbildung 4: FA-Spiegel im Kammerwasser menschlicher Patienten, die 1 ILUVIEN-Implantat erhalten hatten (FAMOUS-Studie)



6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Öffnen des Deckels sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die verschlossene Schale erst unmittelbar vor der Anwendung öffnen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Implantat wird in einem Applikator zum einmaligen Gebrauch mit einer Injektionsnadel 25 G geliefert. Jeder sterile Applikator enthält ein hellbraunes, 3,5 mm langes zylindrisches Implantat. Der Applikator ist in einer Kunststoffschale mit Verschlussdeckel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Applikator in einer Abwurfbox für infektiöses Material sicher entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alimera Sciences Limited
Royal Pavilion
Wellesley Road
Aldershot
Hampshire
GU11 1PZ
Vereinigtes Königreich

Tel.: 069 222 23387

Tel.: 0800 664 6695

8. ZULASSUNGSNUMMER

82809.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht, in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.