

Wien, 08. Oktober 2018

## **OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat (Dexamethason): Silikonpartikel bei Herstellungskontrolle am Implantat festgestellt**

Sehr geehrte Damen und Herren

Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Co. Mayo, Irland, möchte Sie gemeinsam mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (GZ INS-640.001-2630) als der zuständigen nationalen Behörde über Folgendes in Kenntnis setzen:

### **Zusammenfassung**

- **Bei einer routinemässigen Herstellungskontrolle wurde ein kleines Silikonpartikel (~300 µm Durchmesser) in einer Stichprobe von abgegebenen OZURDEX®-Implantaten gefunden. Es konnte nachgewiesen werden, dass dieses Partikel von der Silikonhülse der Nadel stammt.**
- **Von diesem Fehler sind einige der OZURDEX®-Chargen betroffen, die bereits auf dem Europäischen Markt vertrieben wurden. Die meisten Chargen beinhalten 2 bis 4 % an fehlerhaften Einheiten. Es wurde jedoch auch bei einer Charge (E79233) eine Fehlerrate von rund 22 % gemeldet.**
- **Aufgrund der aktuellen Versorgungssituation wurde für Österreich entschieden, dass die Lagerbestände der betroffenen OZURDEX®-Chargen beim Distributionsdienstleister Sanova (<https://www.sanova.at>) unter Quarantäne gestellt werden und im Moment kein Rückruf durchgeführt wird. Die Liste der betroffenen Chargen in Österreich finden Sie im Anhang 1.**
- **Die am Markt verbleibenden Chargen, die gemäß der Liste im Anhang 1 den Defekt aufweisen können, dürfen nur nach Abwägung des Nutzen-Risikos für den individuellen Patienten, unter Erwägung geeigneter Alternativbehandlungen und vollständiger Aufklärung des Patienten durch den Arzt angewendet werden. Wird der Einsatz der betroffenen Chargen nicht in Erwägung gezogen, ist die Ware an Sanova Pharma GesmbH, Haidestraße 4, 1110 Wien, zu retournieren.**
- **Bis die Versorgung mit nachweislich getesteter einwandfreier Ware wieder sichergestellt ist, kann eine Bestellung von OZURDEX® lediglich mittels unter Annex 2 angefügtem Bestellformular erfolgen und nur nach positiver Beurteilung des individuellen Nutzen-/Risikoprofils für den individuellen Patienten erfolgen, da derzeit keine einwandfreien Chargen zur Verfügung stehen.**
- **Die verbleibenden Chargen, auch diejenigen, bei denen der Fehler auch nach zusätzlichen Tests nicht festgestellt werden konnte, werden zurückgerufen, sobald ausreichend neue und nachweisbar einwandfreie OZURDEX®-Bestände im jeweiligen Land erhältlich sind. Allergan wird Sie am 19. Oktober 2018 über den aktuellen Stand informieren und Ihnen ebenfalls mitteilen, ab wann die neuen Bestände auf dem jeweiligen Markt verfügbar sein werden.**
- **Bis das betroffene Produkt wieder verfügbar ist, wird Ärzten empfohlen, alternative Behandlungsmethoden in Betracht zu ziehen und OZURDEX® nur dann einzusetzen, wenn keine andere geeignete Behandlungsmethode zur Verfügung steht. Dabei ist der individuelle klinische Zustand eines Patienten zu berücksichtigen.**

- Die Entscheidung über den Einsatz von OZURDEX® liegt beim behandelnden Augenarzt. Dieser wägt ab, ob der Behandlungsnutzen von OZURDEX® gegenüber den zusätzlichen potenziellen Risiken, die durch eine Injektion des möglicherweise vorhandenen Silikonpartikels zusammen mit OZURDEX® ausgelöst werden könnten, sowie den Risiken, v.a. Visusverlust einer durch fehlende Behandlungsalternativen ausgelösten Behandlungsverzögerung, überwiegt.
- Wir empfehlen, OZURDEX® nur dann einzusetzen, wenn der Patient umfassend über den Fehler, die zusätzlichen daraus entstehenden und nicht auszuschliessenden Risiken und sämtliche verfügbaren Behandlungsalternativen informiert wurde.
- Sollte die Behandlung mit OZURDEX® fortgesetzt werden, muss der Patient regelmässig überwacht werden. Dabei gilt besondere Wachsamkeit bei unerwünschten Ereignissen. Sollte der Verdacht aufkommen, dass ein unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit dem OZURDEX®-Implantat steht, muss dies umgehend an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen gemeldet werden.

### **Hintergrundinformationen und klinische Auswirkungen auf das Sicherheitsrisiko**

Bei einer routinemässigen Herstellungskontrolle wurde ein loses Silikonpartikel in einer Stichprobe von OZURDEX®-Implantaten gefunden. Das Partikel stammt von der Silikonhülse der Nadel und ist somit integraler Bestandteil von OZURDEX®. Es handelt sich also um keine Verunreinigung von aussen. Das Partikel misst ca. 300 µm im Durchmesser. Nachfolgende Tests an Rückstellmustern haben ergeben, dass Chargen betroffen sind, die bereits auf dem Europäischen Markt vertrieben wurden. Aufgrund der Art der Tests kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Chargen Silikonpartikel enthalten. Auch konnte die Fehlerursache nicht abschliessend identifiziert werden.

#### **Klinische Auswirkungen:**

Die Risiken, die aufgrund der Injektion des Silikonpartikels zusammen mit dem OZURDEX®-Implantat auftreten könnten, können aufgrund fehlender Informationen derzeit nicht abschliessend beurteilt werden. Ebenso können andere Fälle, bei denen Silikonsubstanzen in das Auge injiziert wurden, für diesen Fall nicht herangezogen werden. Bei einigen Patienten könnte es sein, dass der unmittelbare Bedarf und der Nutzen des OZURDEX®-Implantats höher sind als das Gesamtrisiko einer OZURDEX®-Injektion mit dem potenziell vorhandenen Silikonpartikel.

- **Glaskörpertrübung im Sichtfeld aufgrund des Partikels:** Das Silikonpartikel wird nicht aufgelöst und verbleibt im Glaskörperraum, sofern es nicht entfernt wird. Das Partikel kann sich innerhalb der Sehachse bewegen und verhält sich möglicherweise gleich wie eine endogene Glaskörpertrübung.
- **Intraokulare Entzündung:** Bei empfindlichen Patienten kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Es ist jedoch schwierig vorauszusagen, wie Patienten auf das Silikonpartikel reagieren könnten. Es wird empfohlen, die Augen von Patienten mit OZURDEX®-Implantat in regelmässigen Abständen auf intraokulare Entzündungen zu untersuchen.
- **Unerwünschte korneale Reaktion:** Bei Patienten mit einer Öffnung zwischen dem vorderen und dem hinteren Augenabschnitt (beispielsweise in Folge einer Kapsulotomie oder Iridektomie) könnte das Partikel möglicherweise in die Vorderkammer wandern. Auch wenn es unwahrscheinlich ist, dass das Partikel durch solch eine Öffnung wandert, kann die Möglichkeit nicht komplett ausgeschlossen werden. Deshalb müssen unerwünschte korneale Reaktionen überwacht werden.

Bei Patienten mit OZURDEX®-Implantat ist auf Seiten von Ärzten und auch Patienten besondere Wachsamkeit erforderlich. Ärzte müssen die Patienten über den Fehler in Kenntnis setzen. Zu den Symptomen und Anzeichen, auf die geachtet werden sollten, zählen:

- Unkontrollierte oder anhaltende Entzündung bei Patienten mit OZURDEX®-Implantat, die nicht dem üblichen Krankheitsverlauf nach Durchführung einer intravitrealen OZURDEX®-Behandlung entspricht.
- Eine dauerhafte dichte Glaskörpertrübung im Sichtfeld, die seit über zwölf Monaten seit der letzten OZURDEX®-Behandlung besteht, die nicht auf Grunderkrankungen der Augen zurückzuführen ist.
- Anzeichen auf unerwünschte korneale Reaktionen durch einen kleinen (~300 Mikrometer) Fremdkörper in der Vorderkammer, der sich nicht auflöst.
- Zunahme des Augeninnendrucks bei Patienten, die zuvor keinen erhöhten Augeninnendruck mit dem OZURDEX®-Implantat hatten.
- Feststellung eines blauen Partikels (~300 Mikrometer) im Glaskörperraum oder in der Vorderkammer.

Die von Allergan durchgeführten routinemässigen Beurteilungen der Produktsicherheit von OZURDEX® weisen nicht darauf hin, dass sich unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem Silikonpartikel bei den über 1,5 Millionen verteilten Einheiten weltweit gehäuft haben. Einige unerwünschte Ereignisse sind als Augenentzündungen in der EudraVigilance-Datenbank verzeichnet. Diese können aber nicht eindeutig diesem Fehler zugewiesen werden, da die Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie auf andere grundlegende Augenerkrankungen zurückzuführen sind. Im Moment gibt es keine stichhaltigen Beweise dafür, dass Augenentzündungen durch das Silikonpartikel ausgelöst wurden. Das kann jedoch auch daran liegen, dass bisher nur wenige Fälle gemeldet wurden, weil der Fehler erst jetzt bekannt wurde. Es werden keine zusätzlichen Risiken im Zusammenhang mit Off-Label-Use erwartet.

Allergan wird die Ärzte am 19. Oktober darüber informieren, ab wann die fehlerfreien Bestände auf ihrem Markt erhältlich sein werden.

Allergan Pharmaceuticals Ireland hat eine Korrekturmassnahme zur Eliminierung der Partikelbildung erarbeitet, die derzeit bestätigt wird, bevor weitere Produkte abgegeben werden können. Allergan empfiehlt gemeinsam mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen als zuständige nationale Behörde, die OZURDEX®-Bestände auszutauschen, sobald die Bestände ohne potenziell vorhandene Silikonpartikel verfügbar sind.

### ***Kontakt Behörde für Meldungen von Qualitätsmängeln und/oder Nebenwirkungen:***

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Institut Überwachung  
Traisengasse 5  
1200 Wien

E-Mail-Adressen: [am-qualitaetsmangel@basg.gv.at](mailto:am-qualitaetsmangel@basg.gv.at) und/oder [nebenwirkung@basg.gv.at](mailto:nebenwirkung@basg.gv.at)

**Kontaktpersonen Allergan**

<b>Medizinische Anfragen</b>	<b>Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Produktmängeln</b>
Tel: +43 1 99 4606355 e-mail: medinfo.austria@allergan.com	<b>UAW-Meldungen:</b> Pharm-Allergan GmbH Pharmacovigilance Tel. +43 1 99 4606355 e-mail: safety.austria@allergan.com  <b>Produktbeanstandungen:</b> Pharm-Allergan GmbH Qualitätssicherung, Tel.: +43 1 99 4606355 e-mail: quality.austria@allergan.com

Wir entschuldigen uns für die Unannehmlichkeiten und bedanken uns im Voraus für Ihre Unterstützung und für Ihr Verständnis.

Freundliche Grüsse



Dr. Daniel Molina  
Associate Director Medical Affairs



Nina Labhart Meuli  
Manager Quality Assurance

**Annex 1: Liste der betroffenen Chargen in Österreich**

<i>Produkt</i>	<i>Land</i>	<i>Chargen #</i>	<i>Verfalldatum</i>
OZURDEX® 700 mgs Intravitreal Implant (Dexamethasone)	Österreich	E76876	30/09/2018
		E76943	28/10/2018
		E77113	23/11/2018
		E77331	08/12/2018
		E77334	14/12/2018
		E78894	09/08/2019
		E79049	30/08/2019
		E79233	15/09/2019
		E79397	14/10/2019
		E79752	30/11/2019
		E79922	21/12/2019
		E80414	15/02/2020
		E80567	02/03/2020
		E80911	24/04/2020
		E81306	15/06/2020
		E81547	17/07/2020
		E82127	10/10/2020
		E82353	13/11/2020
		E82509	04/12/2020
		E82720	15/01/2021