

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MACUGEN 0,3 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue pré-remplie fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 90 microlitres de pegaptanib sodium, correspondant à 0,3 mg de l'oligonucléotide sous forme acide libre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
La solution est limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MACUGEN est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

MACUGEN doit être exclusivement administré par un ophtalmologue ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie

Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.4).

La dose recommandée est de 0,3 mg de pegaptanib sodium, équivalant à 90 microlitres, administré toutes les six semaines (9 injections par an) par injection intravitréenne dans l'œil atteint.

Après l'injection, des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées chez les patients traités par MACUGEN. Par conséquent, la perfusion de la tête du nerf optique ainsi que la pression intraoculaire doivent être surveillées. De plus, les risques d'hémorragie vitrée et d'endophtalmie doivent être étroitement surveillés chez les patients dans les deux semaines suivant l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur de ces conditions doit être signalé sans délai (voir rubrique 4.4).

Lors de la visite à 12 semaines, si un patient ne démontre pas de bénéfice thérapeutique (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle) après 2 injections consécutives de MACUGEN, l'arrêt ou le report du traitement par MACUGEN doit être pris en considération.

Populations spécifiques

Personnes âgées

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

MACUGEN n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

MACUGEN n'a pas été étudié suffisamment chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il n'est pas recommandé d'effectuer un ajustement de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale faible ou modérée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MACUGEN chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour usage intravitréen uniquement.

MACUGEN doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration (voir rubrique 6.6).

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un speculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

La seringue préremplie contient un volume excédentaire de produit. Injecter la quantité totale de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage (voir les rubriques 4.8 et 4.9). Voir la rubrique 6.6 pour les instructions d'expulsion du volume excédentaire avant l'injection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Endophtalmie

Les procédures d'injection intravitréenne sont associées à un risque d'endophtalmie ; dans les études cliniques portant sur MACUGEN, l'incidence d'endophtalmie était de 0,1% par injection (voir rubrique 4.2).

Elévation de la pression intraoculaire

Comme attendu lors d'une injection intravitréenne, des élévations transitoires de la pression intraoculaire peuvent être observées. En conséquence, après l'injection, la perfusion de la tête du nerf optique doit être surveillée et une élévation de la pression intraoculaire traitée de manière appropriée.

Une étude observationnelle post-commercialisation a également rapporté un faible risque d'augmentation lente et durable de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.8).

Hémorragies vitréennes

Après les injections du pegaptanib, des hémorragies intravitréennes peuvent survenir immédiatement (le jour de l'injection) ou de façon retardée (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

Après commercialisation, des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont œdème de Quincke, ont été observés plusieurs heures après l'administration intravitréenne de pegaptanib. Dans

ces cas, il n'a pas été établi de lien direct ni avec MACUGEN, ni avec l'un des divers traitements administrés dans le cadre de la procédure de préparation à l'injection, ou avec tout autre facteur.

Effets systémiques

Des effets indésirables systémiques incluant des événements hémorragiques non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF et il existe un risque théorique que ces événements soient liés à l'inhibition du VEGF. Les données de sécurité sont limitées chez les patients ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accidents ischémiques transitoires. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8).

Volume en excès

L'injection de la totalité du volume de la seringue préremplie pourrait être à l'origine d'événements indésirables graves ; par conséquent, le volume excédentaire doit être expulsé avant l'injection (voir rubriques 4.8 et 6.6).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est quasiment « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions médicamenteuses avec MACUGEN. Le pegaptanib est métabolisé par les nucléases et par conséquent, des interactions médicamenteuses via le cytochrome P450 sont peu probables.

Les deux premières études cliniques, menées sur des patients ayant reçu MACUGEN seul et en association à la thérapie photodynamique (PDT), n'ont pas mis en évidence de différence dans la pharmacocinétique plasmatique du pegaptanib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le pegaptanib n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal sont insuffisantes, mais ont montré une toxicité de la reproduction à des taux d'exposition systémique élevés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. L'exposition systémique au pegaptanib, attendue après une administration oculaire, est très faible. Néanmoins, MACUGEN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion de MACUGEN dans le lait maternel n'a pas été établie. L'administration de MACUGEN est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur les effets de MACUGEN sur la fertilité n'est disponible. Aucun effet sur la fertilité des souris mâles et femelles lors des études sur l'animal n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MACUGEN a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser les machines du fait de possibles troubles visuels transitoires qui suivent l'administration de MACUGEN par injection intravitréenne. Les patients doivent être informés de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que leur vision redevienne normale.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables rapportés à la suite de l'administration de MACUGEN sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquents rapportés suite à l'injection de MACUGEN lors des essais cliniques sont : une inflammation de la chambre antérieure, une douleur oculaire, une augmentation de la pression intraoculaire, une kératite ponctuée, des corps flottants et une opacité du corps vitré.

Les effets indésirables oculaires graves les moins rapportés comprennent des endophtalmies, des hémorragies rétinienne, des hémorragies vitréennes et des décollements de rétine.

Tableau résumé des effets indésirables

Les données de tolérance décrites ci-dessous résument tous les effets indésirables liés à la procédure et au médicament chez les 295 patients du groupe traité à 0,3 mg. Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Les données obtenues après la commercialisation sont incluses en italique.

Classe de système d'organe selon la classification MedDRA	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	<i>réaction anaphylactique*</i>
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	cauchemar, dépression
Affections du système nerveux	
Fréquent	céphalées
Affections oculaires	
Très fréquent	inflammation de la chambre antérieure, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, kératite ponctuée, corps flottants et opacité du corps vitré
Fréquent	sensations anormales dans l'œil, cataracte, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, œdème conjonctival, conjonctivite, dystrophie de la cornée, atteinte de l'épithélium cornéen, affection de l'épithélium cornéen, œdème cornéen, sécheresse oculaire, endophtalmie, écoulement oculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, prurit oculaire, rougeur oculaire, gonflement de l'œil, œdème de la paupière, sécrétion lacrymale accrue, dégénérescence maculaire, mydriase, gêne oculaire, hypertension oculaire, hématome périorbital, photophobie, photopsie, hémorragie rétinienne, vision floue, baisse d'acuité visuelle, trouble visuel, décollement du corps vitré et affection du corps vitré
Peu fréquent	asthénopie, blépharite, conjonctivite allergique, dépôts cornéens, hémorragie oculaire, prurit des paupières, kératite, hémorragie du corps vitré, altération des réflexes pupillaires, abrasion de la cornée, exsudats rétinien, ptose de la paupière, cicatrice rétinienne, chalazion, érosion cornéenne, baisse de la pression intraoculaire, réaction au site d'injection, vésicules au site d'injection, décollement de la

	rétine, affection de la cornée, occlusion de l'artère rétinienne, déchirure rétinienne, ectropion, trouble du mouvement oculaire, irritation de la paupière, hyphéma, affection de la pupille, affection de l'iris, ictère oculaire, uvéite antérieure, dépôt oculaire, iritis, excavation du nerf optique, déformation pupillaire, occlusion de la veine rétinienne et prolapsus du corps vitré
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	surdité, aggravation de la maladie de Ménière, vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	hypertension, anévrisme aortique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	rhinorrhée
Peu fréquent	rhinopharyngite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	vomissement, dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	dermatite de contact, eczéma, modification de la couleur des cheveux, rash, prurit, sueurs nocturnes
Fréquence indéterminée	Angio-�d�me*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	fatigue, frissons, sensibilité douloureuse, douleur thoracique, syndrome grippal
Investigations	
Peu fréquent	élévation de l'activité des gamma-glutamyl transférases
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	abrasion

*Après commercialisation : voir description des effets indésirables associés

Description des certains effets indésirables

Des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont l'œdème de Quincke, ont été rapportés plusieurs heures après l'administration de pegaptanib et d'autres médicaments administrés dans le cadre de la procédure de préparation à l'injection (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des cas graves d'augmentation importante de la pression intraoculaire ont été rapportés lorsque le volume excédentaire dans la seringue préremplie n'a pas été expulsé avant l'injection.

De faibles augmentations durables de la pression intraoculaire (PIO) ont également été rapportées après administration intravitréenne répétée dans une étude observationnelle post-commercialisation. Les risques d'augmentation de la PIO ont été augmentés par un facteur de 1,128 pour chaque injection supplémentaire ($p = 0,0003$). Aucune différence statistique n'a été observée sur l'incidence de l'augmentation de la PIO chez les patients ayant des antécédents d'augmentation de la PIO ou de glaucome comparés aux patients n'en ayant pas.

Effets indésirables liés à la classe thérapeutique :

Dans les essais cliniques, la fréquence globale des hémorragies non oculaires, événement indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), était légèrement augmentée chez les patients traités par injection intravitréenne d'inhibiteur du VEGF. Cependant, il n'existait pas d'homogénéité parmi les différentes hémorragies. Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Quelques cas d'événements thromboemboliques artériels ont été observés chez des patients atteints de DMLA, OMD lors des essais cliniques avec le pegaptanib et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par pegaptanib comparativement aux groupes contrôle.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun surdosage avec MACUGEN n'a été décrit dans les essais cliniques.

Le surdosage lié à un excès de volume injecté (c'est-à-dire quand le volume excédentaire de la seringue préremplie n'est pas expulsé avant l'injection) peut accroître la pression intraoculaire (voir rubrique 4.8). L'ophtalmologue doit toujours expulser l'excès de volume de la solution conformément aux instructions de la rubrique 6.6.

Par conséquent, en cas de surdosage, la pression oculaire doit être contrôlée et un traitement adéquat doit être initié si l'ophtalmologue le juge nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits ophtalmiques. Agents des troubles vasculaires oculaires, Code ATC: S01LA03.

Mécanisme d'action

Le pegaptanib est un oligonucléotide modifié pégylé qui se lie avec une haute spécificité et affinité au facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire (VEGF₁₆₅) en inhibant son activité. Le VEGF est une protéine sécrétée qui induit une angiogenèse, une perméabilité vasculaire et une inflammation, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA.

Propriétés pharmacodynamiques

Le VEGF₁₆₅ est l'isoforme du VEGF impliquée préférentiellement dans la néovascularisation oculaire pathologique. Chez l'animal, l'inhibition sélective par le pegaptanib s'est révélée aussi efficace pour

supprimer la néovascularisation pathologique que l'inhibition totale du VEGF, mais le pegaptanib a épargné le système vasculaire normal, contrairement à l'inhibition totale du VEGF.

Des réductions de l'augmentation de la taille totale moyenne de la lésion, de la taille de la néovascularisation choroïdienne (NVC) et de la taille de la diffusion de la fluorescéine ont été observées chez les patients atteints de DMLA traités avec MACUGEN.

Efficacité clinique et sécurité

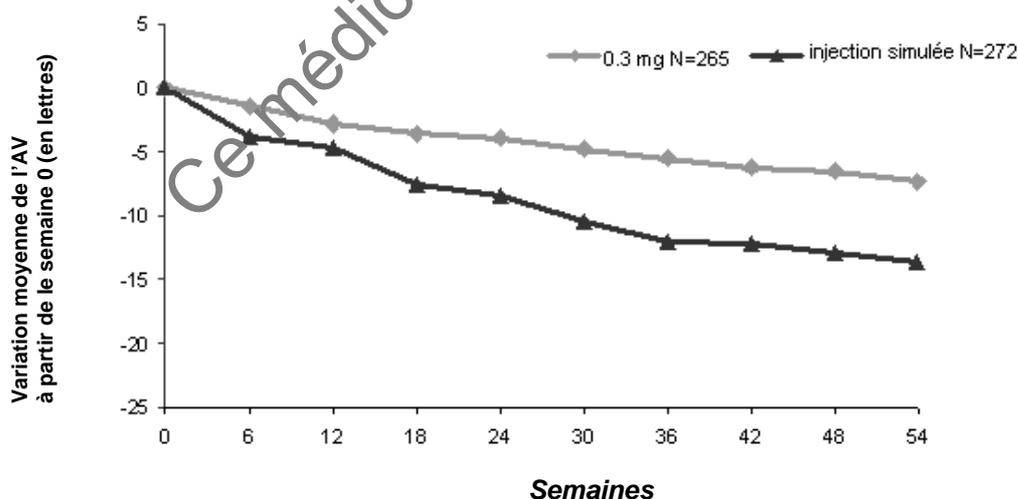
Le pegaptanib a été étudié dans deux études identiques (EOP1003, EOP1004) randomisées, en double aveugle, contrôlées, menées sur des patients atteints de DMLA néovasculaire. Un total de 1 190 patients d'un âge médian de 77 ans ont été traités (892 par MACUGEN, 298 par injection simulée (contrôle)). Au sein de tous les groupes de patients traités, les patients ont reçu en moyenne 8,4 à 8,6 injections sur un total de 9 injections possibles lors de la première année.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une injection intravitréenne simulée soit une injection intravitréenne de pegaptanib 0,3 mg, 1 mg ou 3 mg, toutes les 6 semaines pendant 48 semaines. Le traitement photodynamique par la vertéporfine (PDT) a été administré à la libre appréciation des investigateurs chez les patients présentant des lésions à prédominance visible.

Les deux essais ont inclus des patients présentant tous les sous-types de lésions néovasculaires de la DMLA (25 % à prédominance visible, 39 % occulte sans néovaisseaux visibles et 36 % à peine visible), la taille des lésions allant jusqu'à des surfaces de disque de 12 pour lesquelles jusqu'à 50% pouvaient être compliquées d'une hémorragie sous-rétinienne et/ou jusqu'à 25% de cicatrice fibrotique ou de lésion atrophique. Les patients ont pu avoir une PDT préalable et l'acuité visuelle initiale de l'œil étudié était comprise entre 20/40 et 20/320.

Après un an, le pegaptanib 0,3 mg a montré un bénéfice thérapeutique statistiquement significatif pour le critère d'efficacité principal, la proportion de patients perdant moins de 15 lettres d'acuité visuelle (analyse groupée prédéfinie, pegaptanib 0,3 mg 70 % versus injection simulée 55 %, $p=0,0001$; EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73 % versus injection simulée 59 %, $p=0,0105$; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% versus injection simulée 52 %, $p=0,0031$).

Variation moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps ; Année 1 ; en ITT (intention de traiter) (LOCF - dernière observation reportée)



N : nombre de patients inclus

Le pegaptanib 0,3 mg a montré un bénéfice thérapeutique quel que soit le sous-type de lésion, la taille des lésions, l'acuité visuelle, mais aussi quel que soit l'âge, le sexe, la pigmentation de l'iris au début de l'essai, et qu'il y ait eu une utilisation de la PDT avant l'essai et/ou au début de l'essai.

À la fin de la première année (semaine 54), 1 053 patients ont été randomisés à nouveau, soit pour continuer, soit pour arrêter le traitement jusqu'à la semaine 102.

En moyenne, le bénéfice du traitement s'est maintenu à la semaine 102 avec une préservation persistante de l'acuité visuelle chez les patients re-randomisés pour la poursuite du traitement par le pegaptanib. Les patients re-randomisés pour l'arrêt du traitement par le pegaptanib après 1 an ont présenté une perte d'acuité visuelle lors de la deuxième année.

Résumé des variations moyennes de l'acuité visuelle à partir de la valeur initiale jusqu'aux semaines 6, 12, 54 et 102 (LOCF – dernière observation reportée)						
	EOP1003			EOP1004		
	0,3-0,3	0,3-arrêt	Injection simulée-injection simulée / injection simulée+arrêt	0,3-0,3	0,3-arrêt	Injection simulée-injection simulée / injection simulée+arrêt
N	67	66	54	66	66	53
Variation moyenne de l'AV Semaine 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Variation moyenne de l'AV Semaine 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Variation moyenne de l'AV Semaine 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Variation moyenne de l'AV Semaine 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Sur la période des deux ans, les données montrent que le traitement par MACUGEN doit être initié aussi précocement que possible. En cas de maladie avancée, l'initiation et la poursuite du traitement par MACUGEN doivent prendre en compte les risques pour une vision utile à l'œil.

L'administration de MACUGEN simultanément dans les deux yeux n'a pas été étudiée.

La tolérance et l'efficacité de MACUGEN au-delà de deux ans n'ont pas été démontrées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MACUGEN dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Chez l'animal, après une administration intravitréenne, le pegaptanib est lentement absorbé dans la circulation systémique à partir de l'œil. Le taux d'absorption à partir de l'œil constitue le facteur limitant de la disponibilité du pegaptanib chez l'animal, et probablement chez l'homme. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique apparente moyenne \pm écart type du pegaptanib après une dose monoculaire de 3 mg (soit 10 fois la dose recommandée) est de 10 ± 4 jours.

Chez l'homme, après une dose monoculaire de 3 mg, une concentration plasmatique maximale moyenne d'environ 80 ng/ml est observée dans les 1 à 4 jours. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique / temps (ASC) est d'environ 25 µg.h/ml à cette dose. Le pegaptanib ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par injection intravitréenne toutes les 6 semaines. Aux doses inférieures à 0,5 mg/œil, les concentrations plasmatiques du pegaptanib ne devraient pas être supérieures à 10 ng/ml.

La biodisponibilité absolue du pegaptanib après une administration intravitréenne n'a pas été évaluée chez l'homme, mais elle est d'environ 70 à 100 % chez le lapin, le chien et le singe.

Chez les animaux ayant reçu dans les deux yeux des doses du pegaptanib allant jusqu'à 0,5 mg/œil, les concentrations plasmatiques étaient 0,03 % à 0,15 % de celles observées dans l'humeur vitrée.

Distribution / biotransformation et élimination :

Chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, le pegaptanib est distribué principalement dans le volume plasmatique et il est peu distribué dans les tissus périphériques après une administration intraveineuse. Chez le lapin et vingt-quatre heures après une administration intravitréenne dans les deux yeux d'une dose radiomarquée de pegaptanib, la radioactivité était essentiellement distribuée dans l'humeur vitrée, la rétine et l'humeur aqueuse. Après des administrations intravitréennes et intraveineuses de pegaptanib radiomarqué à des lapins, les concentrations de radioactivité les plus élevées (à l'exception de l'œil ayant reçu la dose par voie intravitréenne) ont été observées dans le rein. Chez le lapin, le composant nucléotidique 2'-fluorouridine est détecté dans le plasma et l'urine après l'administration intraveineuse ou intravitréenne d'une dose unique de pegaptanib radiomarqué. Le pegaptanib est métabolisé par des endo et des exonucléases. Chez le lapin, le pegaptanib est éliminé principalement dans l'urine sous forme de substance mère et de métabolites.

Populations spécifiques :

La pharmacocinétique du pegaptanib est identique chez les patients de sexe masculin ou féminin, et dans la tranche d'âge de 50 à 90 ans.

Le pegaptanib sodium n'a pas été étudié suffisamment chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min. Une diminution de la clairance de la créatinine en-dessous de 20 ml/min peut être associée à une augmentation jusqu'à 2,3 fois de l'ASC du pegaptanib. Aucune précaution particulière n'est nécessaire pour les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min traités avec la dose recommandée de 0,3 mg de pegaptanib sodium.

La pharmacocinétique du pegaptanib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition systémique chez ce type de patients est supposée rester dans des limites bien tolérées, puisqu'une dose 10 fois plus élevée (3 mg/œil) a été bien tolérée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'existe pas d'études sur le potentiel carcinogène du pegaptanib.

Le pegaptanib n'a pas entraîné de toxicité maternelle ni démontré de tératogénicité ou de mortalité fœtale chez la souris lors de l'administration intraveineuse de doses allant de 1 à 40 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel (5 %) et un retard minimal d'ossification des phalanges des pattes de devant ont été observés uniquement à des taux d'exposition basés sur une ASC de plus de 300 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Ces résultats sont donc considérés comme ayant une pertinence clinique limitée. Dans le groupe 40 mg/kg/jour, les concentrations du pegaptanib dans le liquide amniotique représentaient 0,05 % des taux plasmatiques maternels. Il n'y a pas d'études de toxicité de la reproduction chez le lapin.

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'accouplement des mâles ou des femelles ou les indices de fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique heptahydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
La solution à injecter doit atteindre la température ambiante (en dessous de 25°C) avant l'injection.

Ce médicament doit être jeté s'il est resté à température ambiante plus de deux semaines. La seringue ne doit pas être enlevée de son étui tant que le patient n'a pas été préparé pour l'injection à fin de prévenir toute contamination.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque conditionnement est constitué d'un étui dans une boîte, contenant une seringue pré-remplie de 1 ml, en verre de type I, fermée par le bouchon du piston en élastomère (caoutchouc bromobutyl) et la tige préfixée du piston maintenue par un clip de fixation en plastique. La seringue est munie d'un adaptateur luer lock en polycarbonate et l'embout est fermé par un capuchon en élastomère (bromobutyl/isoprène synthétique).

Chaque seringue pré-remplie contient approximativement 0,25-0,27 ml de solution.
Chaque boîte contient une seringue pré-remplie dans un étui (conditionnement unidose).
L'aiguille n'est pas fournie dans le conditionnement.

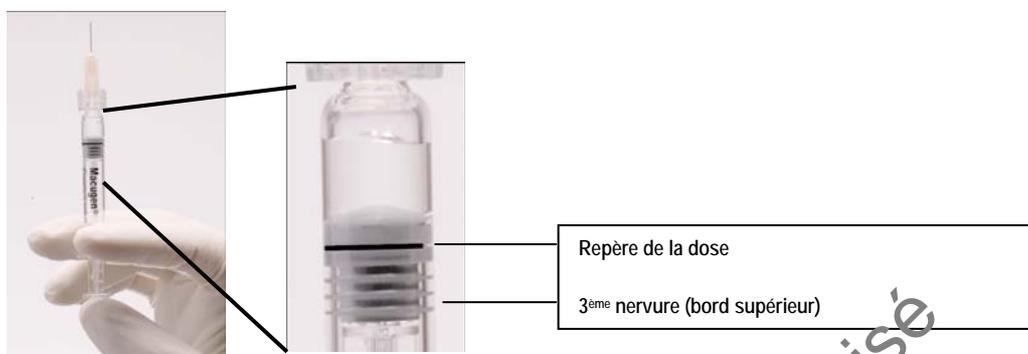
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

MACUGEN est destiné à un usage unique exclusivement. Si la solution présente un aspect trouble, ou en présence de particules ou de signes de dommages de la seringue, ou bien si le clip de fixation en plastique est manquant ou n'est pas fixé à la seringue, MACUGEN ne doit pas être utilisé.

Avant l'administration, la seringue doit être retirée du clip de fixation en plastique et le capuchon enlevé. Une aiguille de 27 ou 30 G (12,7 mm) doit être fixée sur l'adaptateur luer lock pour permettre l'administration du médicament (voir Figure n°1, ci-dessous).

ATTENTION: Comme la seringue préremplie contient un plus grand volume de produit (250-270 microlitres) que la dose recommandée (90 microlitres), une partie du volume contenu dans la seringue doit être rejeté avant l'administration. Suivre les instructions ci-dessous afin d'expulser le volume excédentaire avant l'injection.

Figure 1 - Avant l'expulsion des bulles d'air et de l'excédent de produit



(Variabilité dans la formation de bulles d'air)

La présence de bulles dans la seringue doit être vérifiée avec l'aiguille pointée vers le haut. S'il y a des bulles, la seringue doit être délicatement tapotée avec un doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface de la seringue.

Pousser **LENTEMENT** le piston pour éliminer toutes les bulles d'air et expulser l'excédent de produit de façon à ce que le **bord supérieur de la troisième nervure du bouchon-piston de la seringue soit aligné avec le repère de la dose pré-imprimé en noir sur la seringue (voir Figure 2 ci-dessous). Le bouchon-piston ne doit pas être tiré vers l'arrière.**

Figure 2. Après l'expulsion des bulles d'air et de l'excédent de produit



À cette étape, le volume restant dans la seringue doit être injecté.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
République tchèque

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/325/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 31/01/2006

Date de renouvellement de l'autorisation : 19/11/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Belgium NV,
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant le lancement dans chaque État Membre, le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit convenir du matériel éducationnel définitif avec l'Autorité Nationale Compétente.

Le Titulaire de l'AMM doit s'assurer, suite à des discussions et des accords avec les Autorités Nationales Compétentes dans chaque État Membre où MACUGEN est commercialisé, que lors du lancement et après le lancement, tous les centres en ophtalmologie où MACUGEN est susceptible d'être utilisé, ont reçu un ensemble d'informations mises à jour destiné aux médecins comprenant les éléments suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La brochure sur la sécurité d'emploi du médicament destinée au médecin

- La vidéo sur la procédure d'injection intravitréenne
- Le poster de la procédure d'injection intravitréenne
- L'information destinée au patient

La brochure sur la sécurité d'emploi du médicament destinée au médecin doit contenir les éléments clés suivants :

- a) La procédure d'injection intravitréenne telle qu'utilisée dans les études cliniques pivot, avec toutes les améliorations techniques
- b) L'utilisation de povidone iodée
- c) Le nettoyage de la paupière
- d) L'utilisation d'un anesthésique pour assurer le confort du patient
- e) Des techniques stériles pour minimiser le risque d'infection
- f) L'utilisation d'antibiotiques
- g) Des techniques d'injection intravitréenne
- h) Les signes et symptômes clés des événements indésirables associés à l'injection intravitréenne comprenant l'endophtalmie, la pression intraoculaire élevée, les lésions rétinienne, l'hémorragie intraoculaire, la cataracte traumatique, une hypersensibilité et l'injection de volume excédentaire
- i) La prise en charge de la pression intraoculaire
- j) La prise en charge de l'endophtalmie
- k) La compréhension des facteurs de risque impliqués dans le développement de l'endophtalmie
- l) La déclaration des événements indésirables graves (aide-mémoire)

L'information destinée au patient doit contenir les éléments clés suivants :

- m) Les signes et symptômes clés des événements indésirables graves associés à la procédure d'injection intravitréenne comprenant l'endophtalmie, la pression intraoculaire élevée, les lésions rétinienne, l'hémorragie intraoculaire, la cataracte traumatique, une hypersensibilité et l'injection de volume excédentaire
- n) Quand consulter d'urgence le professionnel de santé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MACUGEN 0,3 mg solution injectable
pegaptanib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Une seringue pré-remplie fournit la quantité de produit pour délivrer une seule dose de 90 microlitres de pegaptanib sodium, correspondant à 0,3 mg de l'oligonucléotide sous forme acide libre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate sodique heptahydraté, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 90 microlitres.
Délivre une unidose de 0,3 mg dans 90 microlitres
Conditionnement d'une seringue pré-remplie, un piston avec son bouchon et sa tige préfixée.
L'aiguille n'est pas fournie.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intravitréenne.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION: Expulsez le volume excédentaire avant l'injection.
Alignez la troisième nervure du bouchon-piston de la seringue avec le repère de la dose pré-imprimé en noir sur la seringue.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
République tchèque

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/325/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue pré-remplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

MACUGEN 0,3 mg injection
pegaptanib

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Unidose : 0,3 mg/90 µl

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étui contenant la seringue pré-remplie, le piston avec son bouchon et sa tige préfixée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MACUGEN 0,3 mg solution injectable
pegaptanib
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Unidose : 0,3 mg/90 µl

6. AUTRES

L'étui ne doit pas être ouvert avant que le patient n'ait été préparé pour l'injection.

ATTENTION: Expulsez le volume excédentaire avant l'injection.

Alignez la troisième nervure du bouchon-piston de la seringue avec le repère de la dose pré-imprimé en noir sur la seringue.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

MACUGEN 0,3 mg, solution injectable Pegaptanib

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que MACUGEN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'on vous administre MACUGEN
3. Comment va-t-on vous administrer MACUGEN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver MACUGEN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que MACUGEN et dans quel cas est-il utilisé ?

MACUGEN est une solution qui est injectée dans l'œil. Le pegaptanib, la substance active de ce médicament, inhibe l'activité du facteur impliqué dans l'apparition anormale de nouveaux vaisseaux sanguins dans l'œil, connu sous le nom de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ₁₆₅ (VEGF₁₆₅)

MACUGEN est indiqué pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme humide. Cette maladie provoque une perte de la vision résultant de lésions au niveau de la partie centrale de la rétine (appelée la macula), à l'arrière de l'œil. La macula permet à l'œil d'avoir la vision centrale fine nécessaire aux activités telles que la conduite de voiture, la lecture de petits caractères et autres tâches similaires.

Dans la forme humide de DMLA, des vaisseaux sanguins anormaux se développent sous la rétine et la macula. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent saigner et conduire à un épanchement sanguin, entraînant un gonflement ou un décollement de la macula, responsable de la détérioration ou de la perte de la vision centrale. Dans ces circonstances, la perte de la vision peut être rapide et sévère. MACUGEN agit en inhibant la croissance de ces vaisseaux sanguins anormaux et en s'opposant au saignement et à l'épanchement. Ce médicament est utilisé pour le traitement de tous les types de vaisseaux sanguins anormaux se développant chez les patients adultes atteints de DMLA.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'on vous administre MACUGEN ?

On ne doit pas vous administrer MACUGEN :

Si vous êtes allergique au pegaptanib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).

Si vous avez ou croyez avoir une infection intraoculaire ou autour de l'œil.

Avertissements et précautions

Parlez-en avec votre docteur avant que MACUGEN ne vous soit administré.

Occasionnellement, une infection ou un saignement dans l'œil peut survenir après l'injection de MACUGEN (dans les deux semaines qui suivent). Il est important d'identifier et de traiter ces types d'affections le plus tôt possible. Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous remarquez un des symptômes suivants : douleur à l'œil ou augmentation de la gêne au niveau de l'œil, aggravation de la rougeur de l'œil, vision floue ou diminuée, sensibilité accrue à la lumière, augmentation du nombre de petites particules dans votre vision. Si votre médecin n'est pas joignable pour quelque raison que ce soit, un autre médecin doit être contacté immédiatement.

Certains patients ont présenté une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil traité durant une courte période directement après l'injection. Il se peut que votre médecin effectue un contrôle après chaque injection.

De graves réactions allergiques peuvent apparaître immédiatement après l'injection. Les symptômes que vous pouvez ressentir et les instructions à suivre dans de tels cas sont décrits dans la rubrique 4 de cette notice.

Enfants et adolescents

MACUGEN ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et MACUGEN

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant le traitement par MACUGEN.

- Il n'existe pas de données sur l'administration de MACUGEN à des femmes enceintes. MACUGEN ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel dépasse le risque potentiel sur l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, parlez-en avec votre docteur avant d'être traitée par MACUGEN.
- L'utilisation de MACUGEN n'est pas recommandée pendant l'allaitement car le passage de MACUGEN dans le lait maternel humain n'est pas connu. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant le début du traitement par MACUGEN.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre vue pourra être temporairement floue après l'injection de MACUGEN. Dans ce cas, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

Information importante concernant certains composants de MACUGEN

Ce médicament contient moins de 1mmol de sodium (23 mg) par dose de 90 microlitres, c'est-à-dire qu'il est quasiment « sans sodium » (voir rubrique 6).

3. Comment va-t-on vous administrer MACUGEN ?

Toutes les injections de MACUGEN doivent être réalisées par votre médecin.

MACUGEN est administré en injection unique (0,3 mg) dans votre œil, à intervalles de 6 semaines (soit 9 fois par an). L'injection est faite dans le corps vitré de l'œil, qui est une substance d'aspect gélatineux à l'intérieur de l'œil. Votre médecin suivra votre état et vous indiquera la durée de votre traitement par MACUGEN.

Avant l'injection, votre médecin peut vous demander d'utiliser un collyre antibiotique ou de nettoyer soigneusement vos yeux. Votre médecin vous administrera un anesthésique local (médicament diminuant la sensibilité à la douleur). Cela réduira ou préviendra la douleur que vous pourriez ressentir

lors de l'injection Veuillez ne pas oublier d'indiquer à votre médecin si vous avez une allergie connue à toute substance..

Après chaque injection, il se peut que vous ayez à utiliser des collyres antibiotiques (ou tout autre type de traitement antibiotique) afin de prévenir une infection oculaire.

Si on vous a donné plus de MACUGEN que nous n'auriez dû avoir

Dans le cas où un excès de volume de MACUGEN est injecté, une élévation de la pression intraoculaire peut se produire. Vous pouvez alors ressentir des troubles de la vision, une gêne oculaire/ une douleur, une rougeur de l'œil ou des nausées et vomissements. Informez immédiatement votre docteur et décrivez-lui vos symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des cas de réaction allergique grave, incluant des réactions anaphylactiques et des angio-œdèmes, pour lesquels les symptômes sont décrits ci-dessous, ont été rapportés juste après l'injection. Veuillez faire appel à une aide médicale d'urgence si vous présentez l'un des effets suivants juste après l'injection : début soudain de difficultés respiratoires ou respiration sifflante, bouche, visage, mains ou pieds enflés, démangeaisons cutanées, évanouissement, pouls rapide, crampes d'estomac, nausée, vomissement ou diarrhée. La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Occasionnellement, une infection de la partie interne de l'œil peut se produire dans les deux semaines qui suivent le traitement par MACUGEN. Les symptômes que vous pouvez ressentir sont décrits dans la rubrique 2 de cette notice (« Avertissements et précautions »). Veuillez lire la rubrique 2. Il y est indiqué ce qu'il faut faire si vous présentez l'un de ces symptômes.

Autres effets indésirables possibles :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

Ces effets indésirables sont le plus probablement dus à la procédure d'injection plutôt qu'au médicament et comprennent :

- une inflammation de l'œil,
- une douleur au niveau de l'œil,
- une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil,
- de petites marques à la surface de l'œil (kératite ponctuée),
- de petites particules ou tâches dans le champ visuel (corps flottants ou opacification du corps vitré).

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Autres effets indésirables fréquents au niveau de l'œil rapportés comme pouvant être dus au médicament ou à la procédure d'injection :

- vision floue,
- trouble visuel,
- gêne au niveau de l'œil,
- diminution de la vision,
- sensibilité accrue à la lumière ou apparition de flash lumineux,
- saignement autour de l'œil (saignement péri-orbital),

- œil injecté de sang (hémorragie conjonctivale),
- affection de la partie gélatineuse à l'intérieur de l'œil (affection du corps vitré), telle que déplacement ou déchirure (décollement du corps vitré),
- opacification du cristallin (cataracte),
- affection de la surface de l'œil (cornée),
- gonflement ou inflammation de la paupière, gonflement de l'intérieur de la paupière ou à la surface externe de l'œil (conjonctive),
- inflammation de l'œil, déchirure, inflammation de la conjonctive (conjonctivite), sécheresse oculaire, écoulement oculaire, irritation de l'œil, démangeaison de l'œil, rougeur de l'œil ou dilatation de la pupille.

Autres effets indésirables fréquents n'affectant pas la vision rapportés comme pouvant être dus au médicament ou à la procédure d'injection:

- maux de tête
- écoulement nasal.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Autres effets indésirables au niveau de l'œil peu fréquents rapportés comme pouvant être dus au médicament ou à la procédure d'injection :

- inflammation de l'œil ou de sa surface externe,
- saignement dans l'œil ou dans la partie interne de l'œil (corps vitré),
- fatigue de l'œil,
- inflammation de la partie centrale de la surface de l'œil (kératite),
- petits dépôts dans l'œil ou à la surface de l'œil (cornée),
- dépôts à l'arrière de l'œil,
- démangeaison des paupières,
- trouble de la réaction de l'œil à la lumière (défaut de réflexe pupillaire),
- légère érosion de la partie centrale de la surface de l'œil (cornée),
- paupière tombante,
- cicatrice à l'intérieur de l'œil (cicatrice rétinienne),
- petite bosse sur la paupière due à une inflammation (chalazion),
- diminution de la pression à l'intérieur de l'œil,
- réaction au site d'injection et vésicules au site d'injection,
- déplacement ou déchirure de la membrane du fond de l'œil (rétine),
- trouble de la pupille ou de la partie colorée de l'œil (iris),
- occlusion de l'artère rétinienne,
- éversion de la paupière, trouble des mouvements oculaires ou irritation de la paupière,
- saignement dans l'œil, coloration anormale de l'œil ou dépôt dans l'œil,
- inflammation de l'œil (iritis),
- modification de l'aspect du nerf optique,
- déformation de la pupille,
- occlusion de la veine à l'arrière de l'œil,
- écoulement du liquide gélatineux contenu dans l'œil.

Autres effets indésirables peu fréquents qui n'affectent pas la vision rapportés comme pouvant être dus au médicament ou à la procédure d'injection :

- cauchemar, dépression, surdité ou vertiges,
- palpitations, pression artérielle élevée, dilatation de l'aorte (le vaisseau sanguin principal),
- inflammation du tractus respiratoire supérieur, vomissement ou indigestion,
- irritation et inflammation de la peau, changement de la couleur des cheveux, éruption ou démangeaisons,
- sueurs nocturnes, douleur dorsale, fatigue, frissonnements, endolorissement, douleur dans la poitrine ou fièvre soudaine et des symptômes grippaux (courbatures généralisées et douleur),
- augmentation de la concentration d'enzymes du foie, abrasion.

Il y a un faible risque d'une légère augmentation durable de la pression à l'intérieur de l'œil après injection répétée dans l'œil.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver MACUGEN ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Ce médicament doit être jeté s'il est conservé à température ambiante plus de deux semaines.

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient MACUGEN

- La substance active est le pegaptanib. Chaque seringue pré-remplie unidose délivre une dose de 0,3 mg de pegaptanib dans 90 microlitres.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le phosphate monosodique monohydraté, le phosphate disodique heptahydraté, l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations concernant la présence de sodium dans MACUGEN, voir rubrique 2.

Qu'est-ce que MACUGEN et contenu de l'emballage extérieur

MACUGEN solution injectable se présente en conditionnement unidose.

Chaque conditionnement est constitué d'un étui dans une boîte, contenant une seringue pré-remplie, en verre de type I, remplie de 0,25-0,27 ml de solution, fermée par le bouchon du piston en élastomère et la tige préfixée du piston, maintenue par un clip de fixation en plastique. La seringue est munie d'un adaptateur luer lock en polycarbonate et l'embout est fermé par un capuchon en élastomère. L'aiguille n'est pas fournie dans le conditionnement.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
République tchèque

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV,
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Bausch & Lomb Pharma nv/sa, Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)3 280 82 84

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

Česká republika

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 234 719 600

Danmark

Bausch & Lomb Nordic AB
Tlf: 80 88 82 68
Tlf (fra udlandet)Tel: +46 8 616 95 85

Deutschland

Bausch & Lomb GmbH
Tel: + 49 (0)30 33093 0

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 6 827 400

Ελλάδα

Pharmaswiss Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 8108 460

España

Bausch & Lomb, S.A.
Tel: + 34 91 657 63 00

France

Laboratoire Chauvin SAS
Tél: + 33 (0)4 67 12 30 30

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 6311 833

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 37 0 5 279 0762

Luxembourg/Luxemburg

Bausch & Lomb Pharma nv/sa, Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)3 280 82 84

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: +36 1 345 5900

Malta

Laboratoire Chauvin, France
Tél: + 33 (0)4 67 12 30 30

Nederland

Bausch & Lomb Pharma nv/sa, Belgium
Tel: + 32 (0)3 280 82 84

Norge

Bausch & Lomb Nordic AB
Tlf: 800 19 841
Fra utlandet Tlf: +46 8 616 95 85

Österreich

Bausch & Lomb GmbH
Tel: + 49 (0)30 33093 0

Polska

Valeant sp. z o.o. sp. j.
Tel.: +48 17 865 51 00

Portugal

Bausch & Lomb, S.A. (Sucursal Portugal)
Tel: + 351 21 424 15 10

România

Valeant Pharma S.R.L.
Tel: +40 374 102 600

Ireland

Bausch & Lomb UK Ltd.
Tel: +44 (0) 1748 828864

Ísland

Bausch & Lomb UK Ltd.
Simi frá útlöndum: +44 (0) 1748 828864

Italia

Bausch & Lomb-IOM S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 27407300

Κύπρος

Kyropharm Ltd.
Τηλ: + 357 22 43 46 99

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 2364 700

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3233 4900

Suomi/Finland

Bausch & Lomb Nordic AB
Puh./Tel: 0800 773 851
Ulkomailta/Från utomlands: +46 8 616 95 85

Sverige

Bausch & Lomb Nordic AB
Tel: 020 088 3496
Från utomlandsTel: +46 8 616 95 85

United Kingdom

Bausch & Lomb UK Ltd.
Tel: +44 (0) 1748 828864

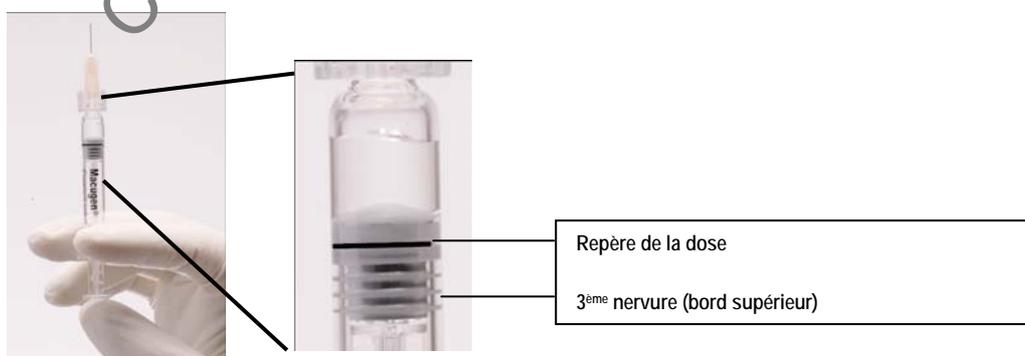
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

ATTENTION: Comme la seringue préremplie contient un plus grand volume de produit (250-270 microlitres) que la dose recommandée (90 microlitres), une partie du volume contenu dans la seringue doit être rejeté avant l'administration. Suivre les instructions ci-dessous afin d'expulser le volume excédentaire avant l'injection.

- **Figure 1 : Avant** l'expulsion des bulles d'air et de l'excédent de produit

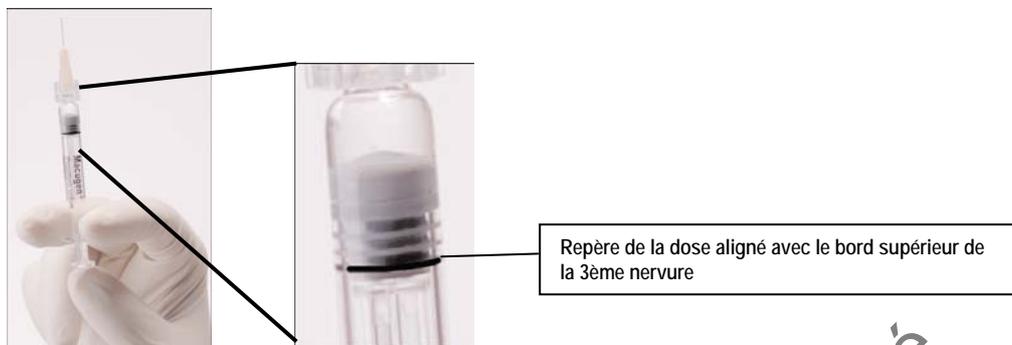


(Variabilité dans la formation de bulles d'air)

La présence de bulles dans la seringue doit être vérifiée avec l'aiguille pointée vers le haut. S'il y a des bulles, la seringue doit être délicatement tapotée avec un doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface de la seringue.

Pousser **LENTEMENT** le piston pour éliminer toutes les bulles d'air et expulser l'excédent de produit de façon à ce que le **bord supérieur de la 3^e nervure du bouchon-piston de la seringue soit aligné avec le repère de la dose pré-imprimé en noir sur la seringue (voir figure 2 ci-dessous)**. Le **bouchon-piston ne doit pas être tiré vers l'arrière**.

- **Figure 2.** Après l'expulsion des bulles d'air et de l'excédent de produit



À cette étape, le volume restant dans la seringue doit être injecté.

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

Ce médicament n'est plus autorisé