

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Macugen 0,3 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută asigură administrarea unei doze unice de 90 microlitri, conținând pegaptanib sodic, echivalent cu 0,3 mg din forma acidă liberă a oligonucleotidului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).
Soluția este limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Macugen este indicat pentru tratamentul degenerescenței maculare neovasculare (umede) induse de vârstă (DMV), la adulți (vezi pct. 5.1.).

4.2 Doze și mod de administrare

Macugen trebuie administrat numai de către medicul oftalmolog, cu experiență în injecții intravitroase.

Doze și mod de administrare

Istoricul medical al pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluat cu grijă înaintea efectuării procedurii intravitroase (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată este de 0,3 mg pegaptanib, echivalent cu 90 microlitri, administrat o dată la fiecare șase săptămâni (9 injecții pe an), prin injecție intravitroasă în ochiul afectat.

În urma injectării, s-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare la pacienții tratați cu Macugen. De aceea, îngustarea papilei optice și presiunea intraoculară trebuie să fie monitorizate. În plus, pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru apariția hemoragiei vitroase și a endoftalmitei în primele două săptămâni după injecție. Pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome care sugerează aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Dacă la un pacient nu este evident beneficiul tratamentului (pierderea a mai puțin de 15 litere la testul acuității vizuale) la vizita din săptămâna 12 după 2 injecții consecutive cu Macugen, trebuie luată în considerare posibilitatea întreruperii sau suspendării tratamentului cu Macugen.

Populații speciale

Vâstnici

Nu sunt necesare considerații speciale

Insuficiență hepatică

Macugen nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică.

Totuși, nu sunt necesare precauții speciale de administrare la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală

Macugen nu a fost studiat în mod adecvat la pacienți cu insuficiență renală severă. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu se recomandă ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Macugen la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru injecție intravitroasă.

Înainte de administrare, Macugen trebuie verificat vizual pentru lipsa particulelor solide și a decolorării (vezi pct.6.6).

Manevra de injecție trebuie efectuată în condiții aseptice, ce includ dezinfectarea mâinilor în scop chirurgical, utilizarea mănușilor sterile, un câmp steril și un speculum steril pentru pleoape (sau echivalent) și disponibilitatea unei paracenteze sterile (dacă este necesar).

Înainte de injecție, trebuie administrată anestezia adecvată și un microbicide topic cu spectru larg.

Seringa preumplută conține un volum de produs în exces. Injecția întregului volum al seringii preumplute poate duce la administrarea unei supradoze (vezi pct. 4.8 și 4.9). Vezi pct. 6.6 pentru eliminarea volumului în exces înainte de injecție.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Infecție oculară sau perioculară, activă sau suspectată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Endoftalmită

Procedurile de injecție intravitroasă sunt asociate cu un risc de apariție a endoftalmitei; în studiile clinice cu Macugen, incidența endoftalmitei a fost de 0,1% pe injecție (vezi pct. 4.2)

Presiune oculară crescută

Cum este de așteptat în cazul injecțiilor intravitroase, pot fi observate creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare.

De asemenea, un studiu observațional desfășurat după punerea pe piață a medicamentului a raportat existența unui mic risc de creștere lentă, continuă, a presiunii intraoculare (vezi pct. 4.8).

De aceea, irigarea papilei optice trebuie monitorizată, iar creșterea presiunii intraoculare trebuie abordată terapeutic în mod adecvat după injecție.

Hemoragii intravitroase

În urma injecțiilor cu pegaptanib pot apărea hemoragii intravitroase imediate (în ziua injectării) și tardive (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilitate

În experiența de după punerea pe piață au fost observate cazuri de anafilaxie/reacții anafilactoide, inclusiv angioedem, la câteva ore după procedura administrării intravitroase a pegaptanibului. O legătură directă cu Macugen sau cu oricare altul dintre diferitele tratamente administrate ca parte a procedurii de pregătire a injectării, sau cu alți factori, nu a fost stabilită în aceste cazuri.

Efecte sistemice

Au fost raportate evenimente adverse sistemice, incluzând hemoragie non-oculară și evenimente tromboembolice arteriale, după injecția intravitroasă a inhibitorilor VEGF, existând un risc teoretic

ca acestea să poată fi asociate cu inhibarea VEGF. Sunt disponibile date limitate privind siguranța pacienților cu antecedente de accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii. Trebuie procedat cu atenție la tratarea unor astfel de pacienți (vezi pct. 4.8, pct. „Reacții adverse specifice clasei de medicamente”).

Exces de volum

Notă: Injectarea întregului volum din seringă preumplută poate determina reacții adverse grave; prin urmare, excesul de volum trebuie eliminat înainte de injectare (vezi pct. 4.8 și 6.6).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, și anume, practic, nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentelor cu Macugen. Pegaptanib este metabolizat de nucleaze și prin urmare interacțiunile medicamentoase mediate de citocromul P450 sunt puțin probabile.

Două din primele studii clinice, efectuate la pacienți la care s-a administrat Macugen în monoterapie și în asociere cu TFD (tratament fotodinamic) nu au evidențiat nicio diferență vizibilă în parametri farmacocinetici plasmatici ai pegaptanibului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pegaptanib nu a fost studiat la femei gravide. Studiile la animale sunt insuficiente, dar au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la concentrații ridicate de expunere sistemică (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Este de așteptat ca expunerea sistemică la pegaptanib să fie foarte redusă în urma administrării oculare.

Totuși, Macugen nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă Macugen se excretă în laptele uman. Macugen nu este recomandat în perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul Macugen asupra fertilității. În studiile la animale, nu au fost observate efecte asupra fertilității la șoareci, masculi sau femele. Vezi pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Macugen are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje din cauza posibilității încheșării temporare a vederii în urma administrării Macugen prin injectare intravitroasă. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se rezolvă aceasta.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai multe reacții adverse raportate după administrarea Macugen sunt asociate procedurii de injectare intravitroasă.

În studiile clinice, cel mai frecvent raportate reacții adverse oculare în urma injectării Macugen sunt: inflamație a camerei anterioare a ochiului, durere la nivelul ochiului, presiune intraoculară crescută, keratită punctată, flocoane vitroase și opacitate vitroasă. Reacții adverse oculare grave mai puțin

frecvent raportate au inclus endoftalmită, hemoragie retiniană, hemoragie vitroasă și dezlipire de retină.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță descrise mai jos rezumă toate procedurile și reacțiile adverse de la 295 pacienți din grupul la care s-a administrat tratament cu 0,3 mg. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme și frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Raportările din experiența după punerea pe piață sunt incluse cu litere italice.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului imunitar Cu frecvență necunoscută	<i>reacție anafilactică*</i>
Tulburări psihice Mai puțin frecvente	coșmaruri, depresie
Tulburări ale sistemului nervos Frecvente	cefalee
Tulburări oculare Foarte frecvente	Inflamare a camerei anterioare, durere oculară, creștere a presiunii intraoculare, keratită punctiformă, flocoane și opacități vitroase;
Frecvente	senzație anormală în ochi, cataractă, hemoragie conjunctivală, hiperemie conjunctivală, edem conjunctival, conjunctivită, distrofie corneană, defect epitelial cornean, tulburare epitelială corneană, edem cornean, xeroftalmie, endoftalmită, scurgeri oculare, inflamație oculară, iritație oculară, prurit ocular, roșeață a ochilor, umflare a ochilor, edem palpebral, lăcrimare crescută, degenerare maculară, midriază, disconfort ocular, hipertensiune oculară, hematom periorbital, fotofobie, fotopsie, hemoragie retiniană, vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă, tulburări vizuale, dezlipire vitroasă și tulburare vitroasă.
Mai puțin frecvente	astenopie, blefarită, conjunctivită alergică, depozite corneene, hemoragie oculară, prurit palpebral, keratită, hemoragie vitroasă, reflex pupilar alterat, abraziuni corneene, exudate retiniene, ptoză palpebrală, cicatrice retiniană, șalazion, eroziune corneană, scădere a presiunii intraoculare, reacție la nivelul locului de injectare, vezicule la nivelul locului de injectare, dezlipire de retină, tulburare corneană, ocluziune arterială retiniană, ruptură retiniană, ectropion, tulburări motorii oculare, iritație palpebrală, hifemă, tulburare pupilară, tulburări iridiene, icter ocular, uveită anterioară, depozite oculare, irită, excavație a discului nervului optic, deformare pupilară, ocluzie a venei retiniene și prolaps vitros.
Tulburări acustice și vestibulare Mai puțin frecvente	hipoacuzie, agravare a bolii Meniere, vertij
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente	palpitații

Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială, anevrism aortic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	rinoree
Mai puțin frecvente	rinofaringită
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	vărsături, dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	dermatită de contact, eczemă, modificări ale culorii părului, erupții cutanate, prurit, transpirații nocturne
Cu frecvență necunoscută	angioedem*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	dorsalgii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	fatigabilitate, rigiditate, sensibilitate, dureri toracice, sindrom gripal
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	activitate crescută a gama-glutamyl-transferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Mai puțin frecvente	abraziuni

*Experiență după punerea pe piață; vezi „Descrierea anumitor reacții adverse”

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate la pacienți cazuri de anafilaxie/reacții anafilactoide, inclusiv angioedem, la câteva ore după administrarea pegaptanibului concomitent cu diferite medicamente, ca parte a procedurii de pregătire a injectării (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Au fost raportate cazuri de creștere gravă a presiunii intraoculare atunci când excesul de volum din seringă preumplută nu a fost eliminat înainte de injectare.

De asemenea, dintr-un studiu observațional desfășurat după punerea pe piață s-a raportat o creștere lentă, continuă, a presiunii intraoculare (PIO) după administrarea intravitroasă repetată. Șansele de creștere a PIO s-au mărit cu un factor de 1,128 pentru fiecare injecție suplimentară ($p=0,0003$). Nu s-a remarcat nicio diferență statistică a incidenței PIO crescute între pacienții cu antecedente de PIO crescută sau glaucom, în comparație cu pacienții fără astfel de afecțiuni.

Reacții adverse specifice clasei de medicamente

În studiul clinic, frecvența totală a hemoragiilor non-oculare, un eveniment advers care poate fi legat de inhibarea VEGF (factorul de creștere vasculară endotelială), a fost ușor crescută la pacienții tratați cu inhibitor VEGF cu administrare intravitroasă. Totuși, nu a existat un model constant la nivelul

diverselor hemoragii. Evenimentele tromboembolice arteriale (ATE) sunt reacții adverse posibil asociate cu inhibarea sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de apariție a evenimentelor tromboembolice arteriale, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitroase a inhibitorilor VEGF.

Au fost observate câteva cazuri de evenimente tromboembolice arteriale în studiile clinice cu pegaptanib la pacienții cu DMV și EMD și nu au existat diferențe majore între grupurile la care s-a administrat pegaptanib comparativ cu grupurile la care s-a administrat martor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu s-a raportat niciun caz de supradozaj cu Macugen

Supradozajul cu un volum crescut de injectare (de exemplu, atunci când volumul în exces din seringă preumplută nu este eliminat înainte de injectare) poate crește presiunea intraoculară (vezi pct. 4.8). Medicul curant trebuie să elimine întotdeauna volumul de soluție în exces conform instrucțiunilor de la pct. 6.6.

Prin urmare, în caz de supradozaj, presiunea intraoculară trebuie monitorizată și, dacă medicul curant consideră că este necesar, trebuie inițiat tratament adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Oftalmologice, medicament pentru tulburări vasculare oculare, codul ATC: S01LA03.

Mecanism de acțiune

Pegaptanib este un oligonucleotid pegilat modificat care se leagă cu specificitate și afinitate crescută la Factorul de Creștere Endotelial Vascular (VEGF₁₆₅), inhibându-i activitatea. VEGF este o proteină secretată care induce angiogeneza, permeabilitatea vasculară și inflamația, considerându-se că toate acestea contribuie la evoluția formei neovasculare (umede) a DMV.

Efecte farmacodinamice

VEGF₁₆₅ este izoforma VEGF implicată preferențial în neovascularizația oculară patologică. Inhibarea selectivă la animale cu pegaptinib s-a dovedit la fel de eficientă în suprimarea neovascularizării patologice ca și inhibarea pan-VEGF, totuși pegaptinib-ul nu a afectat vascularizația normală, pe când inhibarea pan-VEGF a afectat-o.

La pacienții cu DMV tratați cu Macugen s-au evidențiat reduceri ale creșterii dimensiunii lezionale totale medii, a neovascularizației coroidale (dimensiunea NVC) și a dimensiunii ariei de scurgere a fluoresceinei.

Eficacitate și siguranță clinică

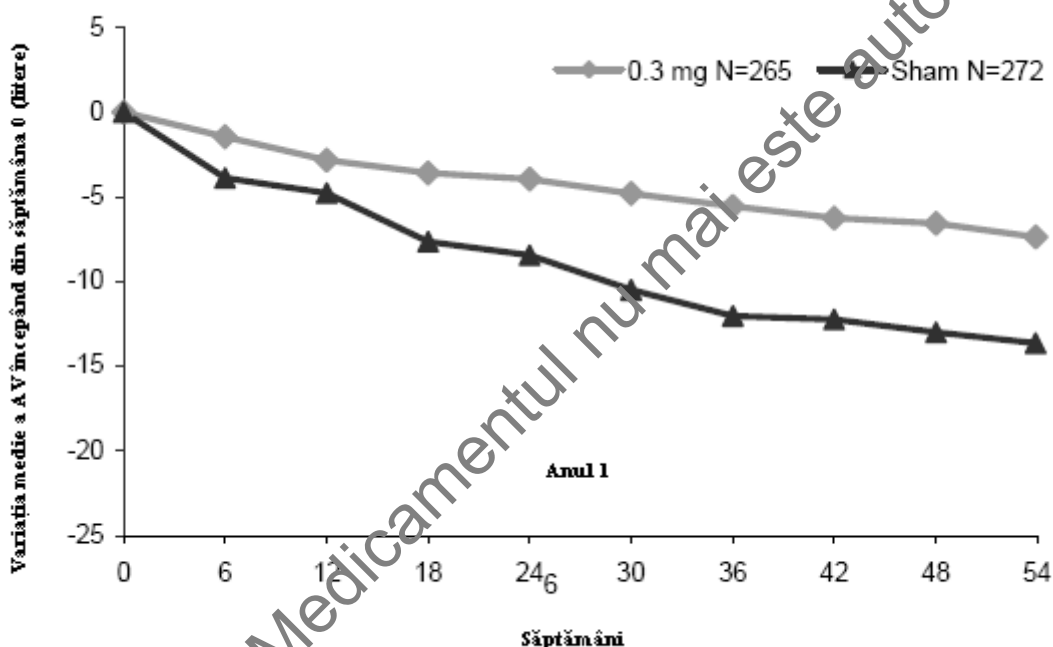
Pegaptanib a fost studiat în două studii controlate, dublu-mascate și identic proiectate randomizat (EOP1003; EOP 1004) la pacienți cu DMV neovasculară. Un total de 1190 de pacienți au fost tratați (892 pegaptanib, 298 sham (martori) cu o vârstă mediană de 77 ani. Pacienților li s-au administrat în medie între 8,4-8,6 tratamente dintr-un total posibil de 9, pentru toate grupurile de tratament din primul an.

Pacienții au fost randomizați să li se administreze sham sau 0,3 mg sau 1 mg sau 3 mg pegaptinib sub formă de injecții intravitroase la fiecare 6 săptămâni, timp de 48 de săptămâni. Tratamentul fotodinamic cu verteporfină (PDT) a fost permis la pacienții cu leziuni predominant clasice la discreția investigatorilor.

Cele două studii au înrolat pacienți, inclusiv cu toate subtipurile de leziuni DMV neovasculară, dimensiunea leziunilor de până la 12 zone de disc, din care până la 50% puteau fi compromise de hemoragia subretiniană și/sau până la 25% cicatrici fibroase sau leziuni atrofice. Pacienții au avut cel mult o PDT anterioară și o acuitate vizuală bazală în ochiul studiat între 20/40 și 20/320.

La un an, pegaptinib 0,3 mg a demonstrat un beneficiu de tratament semnificativ statistic pentru obiectivele finale de eficacitate primare; proporția de pacienți care au pierdut mai puțin de 15 litere acuitate vizuală (analiza prespecificată a datelor reunite, pegaptanib 0,3 mg 70% versus Sham 55% $p = 0,0001$; EOP1003 pegaptanib 0.3 mg 73% versus Sham 59%, $p = 0,0105$; EOP1004 pegaptanib 0.3 mg 67% versus Sham 52%, $p = 0,0031$).

Variația medie a acuității vizuale în timp; Anul 1; ITT (LOGE)



N: număr de pacienți înrolați

Pegaptanib 0,3 mg a demonstrat un beneficiu de tratament indiferent de subtipul leziunii inițiale, dimensiunea leziunii și acuitatea vizuală, precum și de vârstă, gen, pigmentarea irisului și utilizarea PDT anterioară sau inițială.

La sfârșitul primului an (săptămâna 54), 1053 de pacienți au fost re-randomizați pentru a continua sau a întrerupe tratamentul până în săptămâna 102.

În medie, beneficiul tratamentului a fost menținut la 102 săptămâni cu păstrarea continuă a acuității vizuale pentru pacienții re-randomizați să continue cu pegaptanib. Pacienții care au fost re-randomizați să întrerupă tratamentul după un an, au pierdut acuitatea vizuală în timpul celui de-al doilea an.

Rezumatul Variației Medii a Acuității Vizuale față de valorile inițiale în Săptămânile 6, 12, 54 și 102 (LOCF)

	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3- întrerupt	Sham- sham/sham+ întrerupt	0,3-0,3	0,3-întrerupt	Sham- sham/sham+ întrerupt
N	67	66	54	66	66	53
Variația medie a AV Săptămâna 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Variația medie AV Săptămâna 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Variația medie AV Săptămâna 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Variația medie AV Săptămâna 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Datele pe o perioadă de 2 ani indică faptul că tratamentul cu Macugen trebuie inițiat cât mai precoce posibil. În boala avansată inițierea și continuarea tratamentului cu Macugen trebuie să ia în considerare potențialul de ameliorare a vederii la nivelul ochiului afectat.

Tratamentul cu Macugen administrat concomitent la ambii ochi nu a fost studiat.

Siguranța și eficacitatea Macugen după mai mult de doi ani nu au fost demonstrate.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Macugen la toate subgrupele de copii și adolescenți în degenerescență maculară legată de vârstă (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

La animale, pegaptanib se absoarbe lent de la nivelul ochiului în circulația sistemică, în urma administrării intravitroase. Rata de absorbție din ochi este etapa limitantă de viteză în eliminarea pegaptanibului la animale și probabil același fenomen se întâmplă și la om. La om, media \pm deviația standard pentru timpul de înjumătățire plasmatică aparent al pegaptanibului după o doză monoculară de 3 mg (de 10 ori doza recomandată) este de 10 ± 4 zile.

La om se obține o valoare medie a concentrației plasmatice de cca 80 ng/ml în 1 până la 4 zile după o doză monoculară de 3 mg. Aria medie de sub curba concentrație-timp (ASC) este de cca. 25 μ g oră/ml la această doză. Pegaptanib nu se acumulează în plasmă atunci când este administrat intravitros la fiecare 6 săptămâni. La doze mai mici de 0,5 mg/ochi, concentrațiile plasmatice ale pegaptanibului este puțin probabil să depășească 10 ng/ml.

Biodisponibilitatea absolută a pegaptanib după administrarea intravitroasă nu a fost evaluată la om, dar este de cca 70-100% la iepuri, câini și maimuțe.

La animalele la care s-au administrat doze de pegaptanib de până la 0,5 mg/ochi, concentrațiile plasmatică au fost de 0,03% până la 0,15% din cele din umoarea vitroasă.

Distribuție, metabolizare și eliminare:

La șoareci, șobolani, câini și maimuțe, pegaptanib se distribuie în principal în volumul plasmatic și nu se distribuie extensiv în țesuturile periferice după administrarea intravenoasă. La douăzeci și patru de ore după administrarea intravenoasă a unei doze radiomarcate de pegaptanib în ambii ochi ai iepurilor, radioactivitatea s-a distribuit în principal în umoarea vitroasă, retină și umoare apoasă. După administrările intravitroasă și intravenoasă a pegaptanibului radiomarcant la iepuri, valorile cele mai mari de radioactivitate (excluzând ochiul pentru doza intravitroasă) au fost obținute în rinichi. La iepuri, nucleotida componentă, 2'-fluorouridina se găsește în plasmă și urină după doze unice intravenoase și intravitroase de pegaptanib radiomarcant. Pegaptanibul este metabolizat de endo și exo-nucleaze. La iepuri, pegaptanib este eliminat ca medicament nebiotransformat și metabolizată în principal în urină.

Populații speciale:

Farmacocinetica pegaptanib este similară la bărbați și femei și în intervalul de vârstă de la 50 la 90 de ani.

Pegaptanib sodic nu a fost studiat în mod adecvat la pacienți cu clearance-ul creatininei sub 20 ml/min. O diminuare a clearance-ului creatininei sub 20 ml/min poate fi asociată cu o creștere de până la 2,3 ori a ASC a pegaptanib. Nu sunt necesare considerații speciale la pacienții cu clearance-ul creatininei peste 20 ml/min care sunt tratați cu doza recomandată de pegaptanib sodic 0,3 mg.

Farmacocinetica pegaptanib nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Expunerea sistemică este de așteptat să se afle între limite bine tolerate la pacienții cu insuficiență hepatică, întrucât o doză de zece ori mai mare (3 mg/ochi) a fost bine tolerată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Nu există studii privind potențialul carcinogenic al pegaptanib.

Pegaptanib nu a determinat toxicitate maternă și nu s-au observat manifestări de teratogenicitate sau de mortalitate fetală la șoareci în cazul administrării intravenoase de 1 până la 40 mg/kg și zi. Diminuarea greutateii (5%) și efecte minime de întârziere a osificării în falangele membrilor anterioare au fost observate doar la valori de expunere bazate pe ASC de peste 300 de ori mai mari decât cele estimate la om. De aceea, aceste date sunt considerate a fi de o relevanță clinică limitată. În grupul cu 40mg/kg și zi, concentrațiile de pegaptanib din lichidul amniotic au fost de 0,05% din concentrațiile plasmatică maternelă. Nu există studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la iepuri. Nu există date disponibile pentru evaluarea indicilor de fertilitate sau a copulării la masculi ori femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Soluția ce va fi injectată trebuie să atingă temperatura camerei (sub 25°C) înainte de injectare.

Acest medicament trebuie eliminat dacă este ținut la temperatura camerei timp de peste două săptămâni. Pentru a evita contaminarea, seringă nu trebuie scoasă din pungă decât după ce pacientul a fost pregătit pentru administrarea injecției.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare ambalaj conține o pungă într-o cutie de carton conținând o seringă de 1 ml preumplută, din sticlă de Tip 1, închisă cu un dop al pistonului (cauciuc bromobutil) elastomeric și un piston preatașat susținut de o clemă din plastic. Seringa are un adaptor preatașat din polycarbonat plastic de tip „luer lock” iar vârful este protejat cu un capac elastomeric (izopren bromobutil/sintetic).

Fiecare seringă preumplută conține aproximativ 0,25-0,27 ml de soluție.

Fiecare cutie conține o seringă preumplută într-o pungă (ambalajul dozei unice).

Ambalajul este furnizat fără ac.

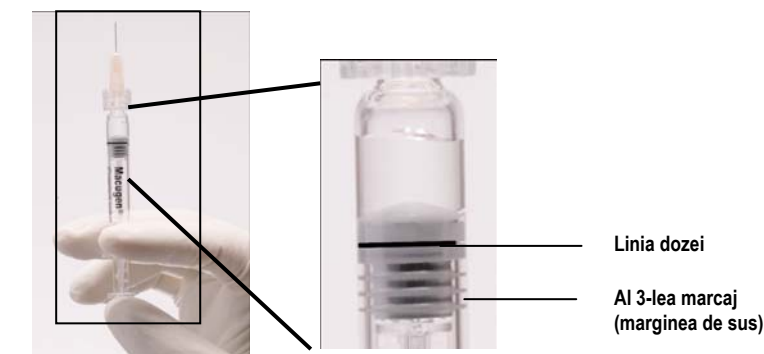
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Macugen este destinat unei singure administrări. Dacă soluția pare tulbure, se observă particule sau există dovada unei deteriorări a seringii sau clema de plastic lipsește sau nu este atașată de seringă, acea doză de Macugen nu trebuie utilizată.

Anterior administrării, seringă trebuie scoasă din clema de plastic iar capacul din plastic trebuie îndepărtat pentru a permite administrarea produsului. Trebuie atașat un ac de 27-30G x ½ inci la adaptorul de tip „luer lock” pentru a permite administrarea medicamentului (vezi Fig. 1, mai jos).

ATENȚIONARE: Deoarece seringă preumplută conține mai mult volum de medicament (250-270 microlitri) decât doza recomandată (90 microlitri), parte din volumul conținut în seringă trebuie aruncată anterior administrării. Urmați instrucțiunile de mai jos pentru a elimina excesul de volum înainte de injectare.

Figura 1. Înainte de eliminarea bulelor de aer și a excesului de medicament

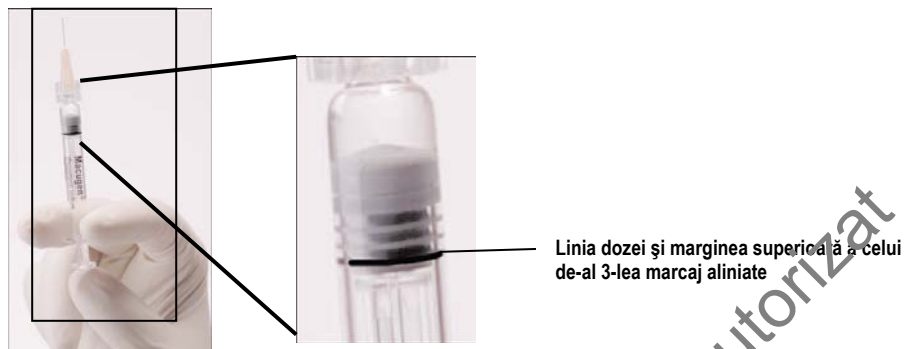


(Formarea bulelor de aer inițiale poate să varieze)

Seringa trebuie verificată cu acul îndreptat în sus, pentru prezența bulelor de aer. Dacă există bule de aer, seringă trebuie lovită ușor cu un deget până când bulele se ridică în vârful seringii.

Apăsați **UȘOR** pistonul pentru a elimina toate bulele și excesul de medicament, astfel încât **marginea de sus a celui de-al 3-lea marcaj de pe dopul pistonului să fie aliniată cu linia neagră a dozei pre-imprimată pe seringă (vezi Fig. 2, mai jos). Dopul pistonului nu trebuie tras înapoi.**

Figura 2. După eliminarea bulelor de aer și a excesului de medicament



La acest moment, conținutul rămas în seringă trebuie injectat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/325/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31/01/2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19/11/2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de punerea pe piață în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni împreună cu Autoritatea Națională Competentă, asupra materialului educațional final.

Ca urmare a discuțiilor și acordului cu Autoritatea Națională Competentă din fiecare Stat Membru în care Macugen este comercializat, DAPP se va asigura că la lansare și după lansarea pe piață, toate clinicile de oftalmologie unde este de așteptat să se utilizeze Macugen, să fie dotate cu un set de informații pentru medici actualizate care să conțină următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Broșura pentru medici
- Procedura de injectare intravitroasă -video
- Procedura de injectare intravitroasă –pictograme
- Informații pentru pacient

Broșura pentru medici, cu informații privind siguranța va conține următoarele elemente-cheie:

- Procedura intravitroasă așa cum a fost realizată în studiile clinice pivot, împreună cu toate îmbunătățirile privind tehnica
- Utilizarea iodurii de povidonă
- Efectuarea periajului pleoapei
- Utilizarea anestezicelor pentru asigurarea confortului pacientului
- Tehnici sterile pentru minimizarea riscului de infecție
- Utilizarea antibioticelor
- Tehnici pentru injectarea intravitroasă
- Semne și simptome-cheie ale reacțiilor adverse legate de injectarea intravitroasă incluzând endoftalmită, presiune intraoculară crescută, afectarea retinei, hemoragie intraoculară, cataractă traumatică, hipersensibilitate și injectarea de volum în exces
- Controlarea presiunii intraoculare
- Tratamentul endoftalmităi
- Înțelegerea factorilor de risc implicați în dezvoltarea endoftalmităi
- Raportarea reacțiilor adverse grave (îndrumar de notificare)

Informațiile pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Semne și simptome cheie ale evenimentelor adverse grave asociate cu procedura de administrare intravitroasă, incluzând endoftalmită, presiune intraoculară crescută, afectarea retinei, hemoragie intraoculară, cataractă traumatică, hipersensibilitate și injectarea de volum în exces
- Solicitarea de urgență a consultației din partea personalului sanitar

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Macugen 0,3 mg soluție injectabilă
pegaptanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută asigură administrarea unei doze unice de 90 microlitri conținând pegaptanib sodic, echivalent cu 0,3 mg din forma acidă liberă a oligonucleotidului.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
Asigură administrarea unei doze unice de 0,3 mg în 90 microlitri
Ambalaj cu o seringă preumplută, un dop al pistonului și un piston pre-atașat. Acul nu este inclus.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravitrăoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Eliminați excesul de volum înainte de injectare.
Aliniați marginea celui de-al 3-lea marcaj de pe dopul pistonului, cu linia neagră a dozei pre-impriată pe seringă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/325/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Macugen 0,3 mg injectabil
pegaptanib

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Doză unică: 0,3 mg/90 μ l

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ conținând seringă preumplută, un dop al pistonului și un piston pre-atașat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Macugen 0,3 mg soluție injectabilă
pegaptanib
Administrare intravitroasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Doză unică: 0,3 mg/90 μl

6. ALTE INFORMAȚII

Punga nu trebuie deschisă până când pacientul nu a fost pregătit pentru injectare.

ATENȚIONARE: Eliminați excesul de volum înainte de injectare

Aliniați marginea celui de-al 3-lea marcaj de pe dopul pistonului, cu linia neagră a dozei pre-imprimată pe seringă

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Macugen 0,3 mg soluție injectabilă Pegaptanib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe tratamentul cu acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Macugen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Macugen
3. Cum se administrează Macugen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Macugen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Macugen și pentru ce se utilizează

Macugen este o soluție care se injectează în ochi. Pegaptanib, substanța activă din acest medicament, inhibă activitatea factorului implicat în formarea anormală de noi vase de sânge la nivelul ochiului, cunoscut sub denumirea de factor de creștere endotelial vascular ₁₆₅ (VEGF₁₆₅).

Macugen este utilizat pentru tratamentul formei umede a degenerescenței maculare induse de vârstă (DMV). Această boală duce la pierderea vederii din cauza lezării părții centrale a retinei (numită maculă) situată în partea posterioară a ochiului. Macula permite ochiului să asigure vederea fină centrală necesară pentru activități cum sunt conducerea autovehiculelor, citirea unor litere mărunte sau alte activități asemănătoare.

În forma umedă a DMV, sub retină și maculă cresc vase de sânge anormale. Aceste noi vase de sânge pot să sângereze și să permită scurgeri de lichid, determinând macula să se umfle sau să se ridice, distorsionând astfel sau întrerupând vederea centrală. În aceste circumstanțe pierderea vederii poate fi rapidă și severă. Macugen acționează prin inhibarea creșterii vaselor anormale de sânge și prin oprirea sângerării și a scurgerii de lichid. Medicamentul este utilizat pentru tratamentul creșterii tuturor tipurilor de vase de sânge anormale la pacienții adulți cu DMV.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Macugen

Nu trebuie să vi se administreze Macugen:

Dacă sunteți alergic la pegaptanib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă aveți o infecție activă sau posibilă la nivelul ochiului în sau în zona din jurul acestuia.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Macugen, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Ocazional, poate să apară o infecție sau o sângerare în ochi în urma injectării Macugen (în următoarele două săptămâni). Este important ca aceste tipuri de afecțiuni să fie identificate și tratate cât mai curând

posibil. Vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă remarcați oricare dintre simptomele următoare: durere în ochi sau disconfort crescut, roșeață a ochiului care se înrăutățește, vedere încețoșată sau diminuată, sensibilitate crescută la lumină, număr crescut de particule mici în câmpul dumneavoastră vizual. Dacă nu puteți ajunge la medicul dumneavoastră indiferent de motiv, trebuie să contactați imediat un alt medic.

La unii pacienți presiunea din interiorul ochiului poate crește pentru o scurtă perioadă în urma injectării. Medicul dumneavoastră poate monitoriza aceasta după fiecare injectare.

Imediat după administrarea injecției, pot apărea reacții alergice grave. Simptomele pe care le puteți prezenta și instrucțiunile privind cum trebuie procedat în aceste cazuri sunt prezentate la pct. 4 al acestui prospect.

Copii și adolescenți

Macugen nu trebuie administrat la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Macugen împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistul dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua tratamentul cu Macugen.

- Nu există experiență privind utilizarea Macugen la gravide. Macugen nu trebuie administrat în timpul sarcinii dacă beneficiile nu depășesc riscurile posibile pentru făt. Dacă sunteți gravidă, spuneți acest lucru medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Macugen.
- Macugen nu este recomandat în timpul alăptării deoarece nu se știe dacă Macugen trece în laptele uman. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru consiliere înainte de a începe tratamentul cu Macugen.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După administrarea Macugen, puteți observa încețoșarea temporară a vederii. Dacă sunteți afectat de aceasta, nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje până când nu dispăre acest simptom.

Informații importante privind unele componente ale Macugen

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 90 microlitri, adică este practic „fără sodiu” (vezi pct. 6).

3. Cum se administrează Macugen

Toate injecțiile de Macugen vor fi administrate de către medicul dumneavoastră.

Macugen este administrat prin injecție unică (0,3 mg) în ochiul dumneavoastră la intervale de 6 săptămâni (adică de 9 ori pe an). Injecția se efectuează în corpul vitros al ochiului, care este substanța asemănătoare cu un jelu din interiorul ochiului. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea și vă va recomanda cât de mult timp trebuie să fiți tratat cu Macugen.

Înainte de administrarea tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate solicita să utilizați picături pentru ochi cu antibiotice sau să vă spălați cu grijă ochii. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va administra un anesteziec local (medicament pentru amorțire). Acesta vă va reduce sau preveni durerea pe care o puteți avea din cauza injecției.

Vă rugăm să nu uitați să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți alergic la orice substanță.

După fiecare injectare se poate să vi se ceară să utilizați picături pentru ochi cu antibiotice (sau un alt tip de tratament antibiotic) pentru a vă proteja împotriva infectării ochiului.

Dacă vi s-a administrat mai mult Macugen decât trebuie

În cazul în care vi s-a injectat un volum mai mare de Macugen, poate apărea o creștere gravă a presiunii la nivelul ochiului. Oricând prezentați tulburări ale vederii, disconfort/durere la nivelul ochiului, înroșire a ochilor sau greață și vărsături, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și informați-l cu privire la simptomele dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cazuri rare de reacții alergice severe, incluzând reacție anafilactică și angioedem, ale căror simptome sunt descrise mai jos, au fost raportate curând după injectare. Cereți imediat ajutorul medicului dacă simțiți curând după injectare oricare dintre următoarele manifestări: instalare bruscă a dificultății de respirație sau șuierături, umflare a gurii, a feței, mâinilor sau picioarelor, mâncărimi la nivelul pielii, leșin, bătăi rapide ale inimii, crampe la nivelul stomacului, greață, vărsături sau diaree. Frecvența acestor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile.

Mai puțin frecvent, poate apărea o infecție în porțiunea internă a ochiului, în următoarele două săptămâni după tratamentul cu Macugen. Simptomele pe care le puteți simți sunt descrise la pct. 2 al acestui prospect („Atenționări și precauții”). Vă rugăm să citiți pct. 2. Acolo vi se spune ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Alte reacții adverse posibile sunt următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Aceste reacții adverse sunt cel mai probabil determinate de procedura de injectare decât de medicament, și includ:

- Inflamarea ochiului
- durere la nivelul ochiului
- presiune crescută în interiorul ochiului
- mici semne pe suprafața ochiului (keratită punctiformă)
- particule mici sau pete în câmpul vizual (flocoane sau opacități vitroase).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Alte reacții adverse frecvent raportate și posibil determinate de medicament sau de procedura de injectare includ:

- vedere încetoșată
- perturbare a vederii
- disconfort la nivelul ochiului
- vedere diminuată
- sensibilitate crescută la lumină, apariție de lumini fulgerătoare
- sângerare care apare în jurul ochiului (hemoragie periorbitală)
- ochi congestionat (hemoragie conjunctivală)

- afectare a porțiunii gelatinoase din interiorul ochiului (afectare vitroasă) cum este dezlipirea sau ruperea (dezlipire vitroasă)
- opacifiere a cristalinului (cataractă)
- afectare a suprafeței ochiului (corneea)
- umflare a sau inflamare a pleoapei, umflare a zonei din interiorul pleoapei sau a suprafeței exterioare a ochiului (conjunctiva)
- inflamație a ochiului, lăcrimare, inflamare a conjunctivei (conjunctivită), uscăciune, secreții la nivelul ochiului, iritare a ochiului, mâncărime a ochiului, înroșire a ochiului sau mărire a pupilei

Alte reacții adverse non-vizuale raportate și posibil cauzate de medicament sau de procedura de injectare includ:

- dureri de cap
- scurgeri de la nivelul nasului.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Reacții adverse la nivelul ochiului mai puțin frecvente raportate ca fiind posibil determinate de medicament sau de procedura de injectare includ:

- inflamație a ochiului sau a suprafeței exterioare a ochiului
- sângerare la nivelul ochiului sau în porțiunea internă a ochiului (corpul vitros)
- oboseală a ochiului
- inflamație a părții centrale a suprafeței ochiului (keratită)
- mici depozite în ochi sau pe suprafața ochiului (corneea), depozite în spatele ochiului
- mâncărime a pleoapelor
- perturbare a reacției ochiului la lumină (reflex pupilar afectat)
- mică eroziune în partea centrală a suprafeței ochiului (corneea)
- cădere a pleoapei
- cicatrice în interiorul ochiului (cicatrice retiniană)
- o mică umflătură pe pleoapă din cauza inflamației (șalazion)
- presiune scăzută în interiorul ochiului
- reacție la locul de injectare, vezicule la locul de injectare
- dezlipire sau rupere a stratului din partea posterioară a ochiului (retină)
- tulburări ale pupilei, ale părții colorate a ochiului (iris)
- ocluzie a arterei retiniene
- răsfrângere a pleoapei, tulburări ale mișcărilor ochiului, iritare a pleoapei
- sânge în ochi, ochi decolorat, depozite la nivelul ochiului
- inflamație a ochiului (irită)
- excavație a discului nervului optic
- deformare a pupilei
- ocluzie a venei din spatele ochiului
- scurgere a substanței gelatinoase din interiorul ochiului.

Reacții adverse non-vizuale mai puțin frecvente raportate ca fiind posibil determinate de medicament sau de procedura de injectare includ:

- coșmar, depresie, surditate, vertij
- palpitații, tensiune arterială crescută, dilatare a aortei (principalul vas de sânge)
- inflamație a tractului respirator superior, vărsături, indigestie
- iritație și inflamație a pielii, modificări ale culorii părului, erupție
- transpirații nocturne care dau mâncărimi, durere de spate, oboseală, frisoane, sensibilitate, febră bruscă și simptome asemănătoare gripei (dureri generalizate)
- creștere a enzimelor ficatului, abraziune.

Există un risc mic de creștere, de scurtă durată, a presiunii în interiorul ochilor, după fiecare injecție repetată.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Macugen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela.

Medicamentul trebuie aruncat dacă se păstrează la temperatura camerei mai mult de două săptămâni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Macugen

- Substanța activă este pegaptanib. Fiecare seringă preumplută unidoză asigură administrarea unei doze de 0,3 mg pegaptanib în 90 microlitri.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile. Pentru informații suplimentare privind conținutul de sodiu din Macugen, vezi pct. 2

Cum arată Macugen și conținutul ambalajului

Macugen soluție injectabilă este furnizat sub forma unui ambalaj unidoză.

Fiecare ambalaj conține o pungă într-o cutie de carton, conținând o seringă preumplută din sticlă de Tip I, conținând 0,25-0,27 ml de soluție, închisă cu un dop elastomeric și un piston pre-atașat susținut de o clemă din plastic. Seringa are un adaptor preatașat din policarbonat plastic de tip „luer lock” iar vârful este protejat cu un capac elastomeric.

Ambalajul este furnizat fără ac.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Republica Cehă

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Belgium NV.

Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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): +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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel. + 370 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 and Lomb Nordic AB
Tlf: 800 19 841
From Abroad Tel: +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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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 utomlands: +46 8 616 95 85

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

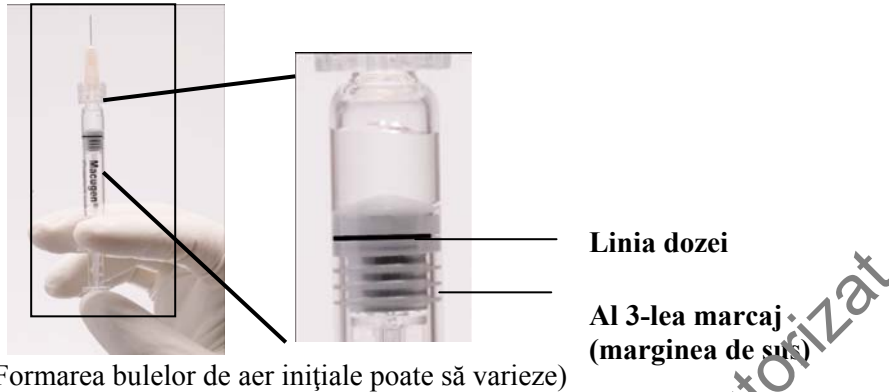
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamentul nu mai este autorizat

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

ATENȚIONARE: Deoarece seringă preumplută conține mai mult volum de medicament (250-270 microlitri) decât doza recomandată (90 microlitri), parte din volumul conținut în seringă trebuie aruncată anterior administrării. Urmați instrucțiunile de mai jos pentru a elimina excesul de volum înainte de injectare.

Figura 1. Înainte de eliminarea bulelor de aer și a excesului de medicament



Seringa trebuie verificată cu acul îndreptat în sus, pentru prezența bulelor de aer. Dacă există bule de aer, seringă trebuie lovită ușor cu un deget până când bulele se ridică în vârful seringii.

Apăsați **UȘOR** pistonul pentru a elimina toate bulele și excesul de medicament, astfel încât **marginea de sus a celui de-al 3-lea marcaj de pe dopul pistonului să fie aliniată cu linia neagră a dozei pre-imprimată pe seringă** (vezi Figura 2, mai jos). **Dopul pistonului nu trebuie tras înapoi.**

Figura 2. După eliminarea bulelor de aer și a excesului de medicament



La acest moment, conținutul rămas în seringă trebuie injectat.

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat conform cerințelor locale.