

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Macugen 0,3 mg injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte indeholder en mængde, der gør det muligt at levere en enkeltdosis på 90 mikroliter indeholdende pegaptanibnatrium svarende til 0,3 mg af den fri syre af oligonukleotidet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Macugen er indiceret til behandling af neovaskulær (våd) aldersbetinget maculadegeneration (AMD) hos voksne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Macugen bør kun indgives af øjenlæger, der har erfaring med intravitreale injektioner.

Dosering

Før den intravitreale procedure skal patientens anamnese omhyggeligt evalueres med hensyn til overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

Den anbefalede dosis er 0,3 mg pegaptanib, svarende til 90 mikroliter, administreret hver 6. uge (9 injektioner pr. år) ved intravitreal injektion i det sygedomsramte øje.

Efter injektionen ses forbigående stigning af det intraokulære tryk hos patienter behandlet med Macugen. Derfor bør perfusionen af det optiske nervehoved og intraokulære tryk monitoreres. Endvidere skal patienter nøje monitoreres for blødning i glaslegemet og endophthalmitis i 2 uger efter injektionen. Patienterne skal informeres om straks at indberette enhver form for symptomer, der kan pege på disse tilstande (se pkt. 4.4).

Hvis en patient ikke viser tegn på gavn af behandlingen (tab af mindre end 15 bogstaver i synsskarphed) efter 2 på hinanden følgende injektioner af Macugen ved 12-ugers-besøget, bør det overvejes, om behandlingen med Macugen skal seponeres eller midlertidigt standses.

Særlige patientgrupper:

Ældre

Det er ikke nødvendigt at tage særlige forholdsregler.

Nedsat leverfunktion

Macugen er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Der er dog ikke behov for at tage særlige forholdsregler hos denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Macugen er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Macugens sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Må kun anvendes til intravitrealt brug.

Macugen skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning forud for indgift (se pkt. 6.6).

Injektionsproceduren skal udføres under aseptiske forhold, hvilket indebærer brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt forklæde og en steril øjenlågsspekulum (eller lignende) samt sterilt punktur skal være tilgængelig (hvis påkrævet). Der skal forud for injektionen gives adækvat anæstesi og et bredspektret topikalt antibiotikum.

Den fyldte injektionssprøjte indeholder overskydende volumen. Hvis hele indholdet i den fyldte injektionssprøjte injiceres, kan det resultere i overdosering (se pkt. 4.8 og 4.9). Se pkt. 6.6 for instruktion i at fjerne det overskydende volumen inden injektion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Aktiv eller mistænkt okulær eller periokulær infektion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Endophtalmitis

Intravitreale injektionsprocedurer er forbundet med en risiko for endophtalmitis. I kliniske studier med Macugen var incidensen af endophtalmitis 0,1 % pr. injektion (se pkt. 4.2).

Øget intraokulært tryk

Der kan, som forventet ved intravitreale injektioner, ses forbigående stigninger i det intraokulære tryk. Perfusionen af det optiske nervehoved skal derfor verificeres og stigning af det intraokulære tryk skal behandles adækvat efter injektion.

I et observationstudie efter markedsføring er der også set en lille risiko for en langsom, men vedvarende stigning i det intraokulære tryk (se pkt. 4.8).

Intravitreale blødninger

Efter injektion af pegaptanib, kan der opstå øjeblikkelige (på injektionsdagen) og forsinkede intravitreale blødninger (se pkt. 4.2).

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set tilfælde af anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, inklusiv angioødem, adskillige timer efter den intravitreale administrationsprocedure med pegaptanib. Det er ikke vist om der er en direkte sammenhæng mellem disse tilfælde og Macugen eller anden type behandling, der blev givet i forbindelse med klargøringsproceduren for injektionen, eller andre faktorer.

Systemiske virkninger

Der er rapporteret om systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere, og der er en teoretisk risiko for, at disse kan være relateret til VEGF-hæmning. Der er begrænsede data vedrørende sikkerheden hos patienter med slagtilfælde eller transitorisk iskæmisk attack i anamnesen. Der bør

udvises forsigtighed ved behandling af sådanne patienter (se pkt. 4.8 under overskriften 'Bivirkninger relateret til produktklassen').

Overskudsvolumen

Hvis hele sprøjtens indhold injiceres, kan det resultere i alvorlige bivirkninger. Det overskydende volumen skal derfor fjernes inden injektion (se pkt. 4.8 og 6.6).

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Macugen. Pegaptanib metaboliseres af nucleaser, og derfor er cytochrom P450 medierede lægemiddelinteraktioner usandsynlige.

2 tidlige kliniske studier udført på patienter, der fik Macugen alene og i kombination med PDT (fotodynamisk terapi) viste ingen synlige forskelle i plasmafarmakokinetikken for pegaptanib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af pegaptanib til gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige, men har vist reproduktionstoksicitet ved høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Den systemiske eksponering af pegaptanib forventes at være meget lav efter okulær indgift. Ikke desto mindre bør Macugen kun gives under graviditet, hvis den gavnlige effekt af behandlingen klart overstiger risikoen for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om Macugen udskilles i humanmælk. Macugen bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data fra mennesker vedrørende Macugens indvirkning på fertiliteten. I dyrestudier blev der ikke set nogen virkninger på fertiliteten hos han- eller hunmus. Se pkt. 5.3.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Macugen påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af potentielt forbigående sløret syn efter intravitreal injektion. Patienterne bør informeres om ikke at køre bil eller betjene maskiner, før denne virkning er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Størstedelen af de bivirkninger, der er indberettet efter administration af Macugen, er relateret til den intravitreale injektionsprocedure.

I kliniske studier er de hyppigst indberettede okulære bivirkninger efter injektion af Macugen: inflammation i forreste øjenkammer, øjensmerter, øget intraokulært tryk, punktat keratitis, flyvende myg og uklarer i glaslegemet. Mindre hyppigt indberettede alvorlige okulære bivirkninger omfatter endophthalmitis, retinablødning, glaslegemeblødning og retinaløsning.

Tabel over bivirkninger

De nedenfor beskrevne sikkerhedsdata opsummerer alle mulige procedure- og bivirkninger hos de 295 patienter, der var i 0,3 mg behandlingsgruppen. Bivirkningerne er angivet efter klasse og frekvens: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er anført i kursiv.

MedDRA organklasse	Bivirkning
Immunsystemet	
Ikke kendt	<i>anafylaktisk reaktion*</i>
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig	mareridt, depression
Nervesystemet	
Almindelig	hovedpine
Øjne	
Meget almindelig	inflammation i forreste kammer, øjensmerter, øget intraokulært tryk, punktat keratitis, glaslegeme "floaters", glaslegemeopaciteter
Almindelig	unormal fornemmelse i øjet, katarakt, konjunktival blødning, konjunktival hyperæmi, konjunktival ødem, konjunktivitis, korneal dystrofi, korneal epitelfekt, lidelse i det korneale epitel, kornealt ødem, tørre øjne, endophthalmitis, pusafgang fra øjet, øjenbetændelse, irritation af øjet, kløe i øjet, røde øjne, hævelse af øjet, øjenlågs ødem, øget tåreflåd, makuladegeneration, mydriasis, okulært ubehag, okulær hypertension, periorbitalt hæmatom, fotofobi, fotopsi, retinal blødning, slørret syn, nedsat synsskarphe, synsforstyrrelser, glaslegemeløsning, lidelser i glaslegemet
Ikke almindelig	astenopi, blepharitis, allergisk konjunktivit, korneal aflejring, blødning i øjet, kløe på øjenlåget, keratitis, blødning i glaslegemet, nedsat pupilrefleks, korneal abrasio, retinal eksudater, ptose af øjenlåget, retinalt ar, chalazion, korneal erosion, nedsat intraokulært tryk, reaktion på injektionsstedet, blærer på injektionsstedet, retinaløsning, lidelser i cornea, retinal arterieokklusion, retinaløsrivning, ektropion, forstyrrelser i øjenbevægelser, irritation af øjenlåg, hyphaema, pupilforstyrrelser, sygdomme i iris, okulær icterus, anterior uveitis, aflejring i øjet, iritis, synsnerve ekskavation, pupildeformitet, retinal veneokklusion, glaslegemesammenfald
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	døvhed, forværring af Menières sygdom, vertigo
Hjerte	
Ikke almindelig	palpitationer
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	hypertension, aortaaneurisme
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	næseflåd
Ikke almindelig	nasofaryngitis
Mave-tarm-kanalen	
Ikke almindelig	opkastning, dyspepsi

MedDRA organklasse	Bivirkning
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	kontaktdermatitis, eksem, ændring i hårfarve, udslæt, kløe, svedtendens om natten
Frekvens ukendt	<i>angioødem*</i>
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	rygsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	træthed, stivhed, ømhed, brystsmerte, influenzalignende symptomer
Undersøgelser	
Ikke almindelig	øget gammaglutamyltransferase aktivitet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig	abrasio

* Erfaring efter markedsføring; se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret sjældne tilfælde af anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, inklusive angioødem, adskillige timer efter at patienterne har fået pegaptanib sammen med forskellige andre lægemidler, der blev anvendt, i forbindelse med klargøringsproceduren for injektionen. (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er rapporteret alvorlig stigning i det intraokulære tryk, hvis det overskydende indhold i sprøjten ikke bliver fjernet inden injektion.

I et observationsstudie efter markedsføring er der endvidere set små stigninger i det intraokulære tryk efter gentagen intravitreal dosering. Sandsynligheden for en stigning i det intraokulære tryk blev øget med en faktor 1,128 for hver yderligere injektion ($p = 0,0003$). Der blev ikke registreret nogen statistisk forskel med hensyn til forekomst af stigning i det intraokulære tryk hos patienter, som tidligere havde fået konstateret forhøjet intraokulært tryk eller glaukom, over for patienter, som ikke tidligere havde fået konstateret forhøjet intraokulært tryk eller glaukom.

Bivirkninger relateret til produktklassen

I det kliniske studie var den samlede hyppighed af ikke-okulære blødninger, en bivirkning der potentielt kan være relateret til systemisk hæmning af VEGF (vaskulær endotel vækstfaktor), let forøget hos patienter i intravitreal behandling med VEGF-hæmmere. Der var dog ikke noget konsekvent mønster i de forskellige blødninger. Arterielle tromboemboliske hændelser (ATE'er) er bivirkninger, der potentielt kan være relateret til systemisk VEGF-hæmning. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, herunder slagtilfælde og myokardieinfarkt, efter intravitreal brug af VEGF-hæmmere.

I de kliniske studier af pegaptanib blev der observeret nogle få tilfælde af arterielle tromboemboliske hændelser hos patienter med AMD, DME, og der var ingen større forskelle mellem grupperne, der blev behandlet med pegaptanib, og kontrolgruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier i forbindelse med Macugen.

Overdosering med øget injektionsvolumen (f.eks. når det overskydende volumen i den fyldte injektionssprøjte ikke fjernes inden injektion) kan forårsage stigning i det intraokulære tryk (se pkt. 4.8). Den behandlende læge skal altid fjerne det overskydende volumen injektionsvæske i henhold til vejledningen i pkt. 6.6. I tilfælde af overdosering bør det intraokulære tryk derfor monitoreres, og hvis den behandlende læge vurderer, at det er nødvendigt, skal der iværksættes hensigtsmæssig behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øjenmidler, okulære antineovaskularisationsmidler, ATC kode: S01LA03

Virkningsmekanisme

Pegaptanib er et pegyleret modificeret oligonukleotid, der binder med høj specifitet og affinitet til den ekstracellulære vaskulære endoteliale vækstfaktor (VEGF₁₆₅) ved at hæmme dets aktivitet. VEGF er et sekretet protein, som inducerer angiogenese, vaskulær permeabilitet og inflammation, der alle bidrager til progressionen af neovaskulær (våd) form for AMD.

Farmakodynamisk virkning

VEGF₁₆₅ er den VEGF isoform, der fortrinsvis indgår i patologisk okulær neovaskularisering. Den selektive hæmning hos dyr med pegaptanib viste sig at være ligeså effektiv til supprimering af patologisk neovaskularisering som pan-VEGF hæmning, dog skånede pegaptanib den normale vaskulære struktur, hvorimod pan-VEGF hæmning ikke gjorde. Hos alle de patienter med AMD, der blev behandlet med Macugen, blev der set vækstreduktioner af gennemsnitlige totale læsionsstørrelser, størrelsen af koroidal neovaskularisering (CNV) og størrelsen af fluoresceinlækage, resulterende fra anti-angiogenetisk og anti-permeabilitets-virkninger i retina.

Klinisk virkning og sikkerhed

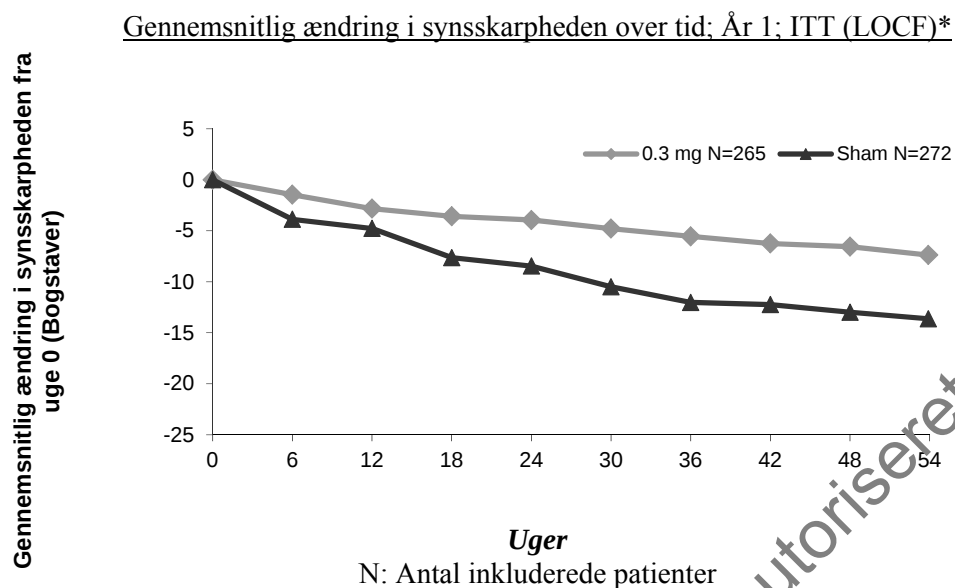
Pegaptanib blev undersøgt i 2 kontrollerede dobbeltblindede og identisk designede randomiserede studier (EOP1003, EOP1004) hos patienter med neovaskulær AMD. I alt blev 1190 patienter behandlet (892 med Macugen, 298 simuleret behandling (kontrol)) med en gennemsnitlig alder på 77 år. Patienterne fik i gennemsnit mellem 8,4 – 8,6 behandlinger ud af 9 mulige på tværs af alle behandlingsarme i det første år.

Patienterne blev randomiserede til enten at få simuleret behandling eller 0,3 mg, 1 mg eller 3 mg Macugen givet som intravitreale injektioner hver 6. uge i 48 uger. Verteporfin fotodynamisk terapi (PDT) var tilladt efter en vurdering fra investigatorene hos patienter med overvejende klassiske læsioner.

De 2 studier inkluderede patienter, af alle typer af neurovaskulære undergrupper af AMD læsioner (25% overvejende klassisk, 39% okkult, uden klassisk og 36% minimalt klassisk), læsionsstørrelser op til 12 disc områder, heraf kunne op til 50% bestå af subretinal blødning og/eller op til 25% med fibrotisk ar eller atropisk beskadigelse. Patienterne havde haft op til 1 tidligere PDT behandling og baseline synsskarphed i forsøgsøjret på mellem 20/40 og 20/320.

På ét år udviste 0,3 mg pegaptanib en statistisk signifikant behandlingsfordel for det primære effekt endepunkt, andelen af patienter der havde tabt mindre end 15 bogstaver i synsskarphed (prædefinerede

samlede analyser, 0,3 mg pegaptanib 70% versus simuleret behandling 55%, $p = 0,0001$; EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73% versus simuleret behandling 59%, $p = 0,0105$; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% versus simuleret behandling 52%, $p = 0,0031$).



0,3 mg pegaptanib viser behandlingsfordele uanset baseline læsionsundergruppe, læsionsstørrelse og synsskarphed såvel som alder, køn, irispigmentering og tidligere og/eller baseline PDT behandling.

I slutningen af det 1. år (uge 54) var omkring 1053 patienter randomiseret igen til enten at fortsætte samme behandling eller ophøre behandling efter uge 102.

I gennemsnit bevarede den positive behandlingseffekt i 102 uger med vedvarende opretholdelse af synsskarpheden hos patienter randomiseret igen til at fortsætte med pegaptanip. Patienter randomiseret igen til at ophøre med pegaptanip efter 1 år fik nedsat synsskarpheden i løbet af det 2. år.

Opsummering af gennemsnitlige ændringer i synsskarpheden fra baseline til Uge 6, 12, 54 og 102 (LOCF)						
EOP 1003				EOP 1004		
	0.3-0.3	0.3-Udgået	Simuleret behandling - Simuleret behandling / Simuleret behandling + udgået	0.3-0.3	0.3- Udgået	Simuleret behandling - Simuleret behandling / Simuleret behandling + udgået
N	67	66	54	66	66	53
Gennemsnitlig ændring i synsskarpheden, Uge 6	-1.9	-0.0	-4.4	-1.9	-2.0	-3.4
Gennemsnitlig ændring i synsskarpheden, Uge 12	-4.3	-2.0	-4.8	-2.8	-2.2	-4.7
Gennemsnitlig ændring i synsskarpheden, Uge 54	-9.6	-4.3	-11.7	-8.0	-7.6	-15.6
Gennemsnitlig ændring i synsskarpheden, Uge 102	-10.8	-9.7	-13.1	-8.0	-12.7	-21.1

Data fra en 2-års periode tyder på, at Macugen-behandling bør initieres så tidligt som muligt. Ved fremskreden sygdom bør initiering og fortsættelse med Macugen behandling overvejes i forhold til muligheden for bevaret syn på øjet.

Macugenbehandling givet samtidigt i begge øjne er ikke undersøgt.

Macugens sikkerhed og effekt udover 2 år er ikke undersøgt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Macugen i alle undergrupper af den pædiatriske population for aldersbetinget maculadegeneration (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Hos dyr absorberes pegaptanib langsomt i det systemiske kredsløb fra øjet efter intravitreal indgift. Absorptionshastigheden fra øjet er det hastighedsbegrænsende trin i dispositionen af pegaptanib hos dyr og sandsynligvis også hos mennesker. Den gennemsnitlige $\pm$ standardafvigelse af den tilsyneladende plasmahalveringstid for pegaptanib efter 3 mg (10 gange den anbefalede dosis) monokulær dosis er 10 ± 4 dage hos mennesker.

En gennemsnitlig maksimal plasmakonzentration på ca. 80 ng/ml fremkommer indenfor 1-4 dage efter en monokulær dosis på 3 mg hos mennesker. Den gennemsnitlige område under plasmakonzentrations-tidskurven (AUC) er ca. 25 $\mu\text{g t/ml}$ ved denne dosis. Pegaptanib akkumulerer ikke i plasmaet, når det gives intravitrealt hver 6. uge. Pegaptanib plasmakonzentrationerne overstiger sandsynligvis ikke 10 ng/ml ved doser under 0,5 mg/øje.

Den absolutte biotilgængelighed af pegaptanib efter intravitreal indgift er ikke vurderet hos mennesker, men er ca. 70-100% hos kaniner, hunde og aber.

Hos dyr der fik pegaptanibdoser på op til 0,5 mg/øje i begge øjne, var plasmakoncentrationerne 0,03-0,15% i forhold til koncentrationen i glaslegemevæsken.

Fordeling, biotransformation og elimination:

Hos mus, rotter, kaniner, hunde og aber, distribueres pegaptanib primært i plasmavolumen og distribueres ikke i udtalt grad til det perifere væv efter intravenøs indgift. 24 timer efter intravitreal indgift af radioaktivt mærkede doser af pegaptanib til kaniner i begge øjne var radioaktiviteten hovedsageligt distribueret til glaslegemevæske, retina og vandige væsker i øjet. Efter intravitreal og intravenøs indgift af radioaktivt mærket pegaptanib til kaniner blev de højeste koncentrationer af radioaktivitet (undtaget øjet der fik den intravitreale dosis) opnået i nyrene. Hos kaniner er komponenten nucleotid, 2-fluorouridin fundet i plasma og urin efter enkeltdoser af radioaktivt mærket Macugen i intravenøse og intravitreale doser. Pegaptanib metaboliseres via endo- og exonuklease. Hos kaniner elimineres pegaptanib som modersubstans og metabolitter primært i urinen.

Særlige patientgrupper:

Farmakokinetikken af pegaptanibnatrium er ens hos kvinder og mænd i alderen 50 til 90 år. Pegaptanibnatrium er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med kreatininclearance under 20 ml/min. Et fald i kreatininclearance ned til 20 ml/min kan associeres med en op til 2,3 gange stigning i pegaptanib AUC. Der er ikke behov for særlige forholdsregler hos patienter med kreatininclearance over 20 ml/min, der behandles med den anbefalede dosis på 0,3 mg pegaptanibnatrium.

Pegaptanibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Den systemiske eksponering forventes at være indenfor et veltolereret niveau hos patienter med nedsat leverfunktion, da en 10 gange højere dosis (3 mg/øje) var veltolereret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker, baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet. Der er ingen studier af det karcinogenetiske potentiale for pegaptanib.

Pegaptanib producerer ikke maternal toksicitet og der ses ikke tegn på toksicitet eller føtal mortalitet hos mus ved intravenøse doser på 1–40 mg/kg/døgn. Der ses reduceret kropsvægt (5%) og minimalt forsinket ossifikation i forpoteled; kun ved eksponeringsniveau baseret på AUC på over 300 gange større end det, der forventes hos mennesker. Disse fund anses derfor for at være af begrænset klinisk betydning. Hos 40 mg/kg/døgn gruppen er pegaptanibkoncentrationerne i fosterhindevæske 0,05% af de maternale niveauer. Der er ingen reproduktionstoksicitetsforsøg med kaniner.

Der foreligger ikke tilgængelige data til evaluering af han- eller hunparring eller fertilitetsindeks.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphat heptahydrat
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Injektionsvæsken bør nå stuetemperatur (under 25 °C) inden injektion.

Dette lægemiddel skal kasseres, hvis det opbevares ved stuetemperatur i mere end to uger. For at forhindre kontaminering bør sprøjten ikke fjernes fra posen, før patienten er klargjort til injektionen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver pakning indeholder en pose med en 1 ml fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med en elastomer (brombutylgummi) stempelstopper samt isat stempel. Sprøjten sidder i et hylster holdt fast af en plastikklip. Sprøjten har en plastik (polycarbonat) luer lock adaptor og spidsen er forseglet med en elastomerhætte (brombutyl/syntetisk isopren).

Hvert fyldt injektionssprøjte indeholder cirka 0,25-0,27 ml injektionsvæske.

Hver karton indeholder én fyldt injektionssprøjte i en pose (enkeltdosispakning).

Pakningen indeholder ingen nål.

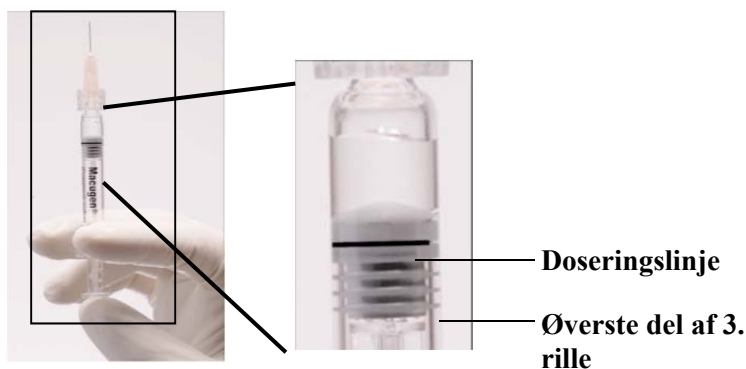
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Macugen er kun beregnet til enkeltdosis. Hvis opløsningen er uklar, der observeres partikler, der er tegn på beskadigelse af injektionssprøjten eller hvis plastikklippen mangler eller ikke er fastgjort til sprøjten, må denne dosis Macugen ikke anvendes.

Inden administration skal sprøjten fjernes fra plastikklippen og hættten fjernes. En 27 eller 30 G x ½ inch nål sættes fast på luer lock adaptoren, så medicinen kan administreres (se figur 1 nedenfor).

ADVARSEL: Da den fyldte injektionssprøjte indeholder mere lægemiddel (250-270 mikroliter) end den anbefalede dosis (90 mikroliter), skal en del af indholdet i sprøjten kasseres inden administration. Følg vejledningen nedenfor for at fjerne det overskydende volumen inden injektion.

Figur 1. Før luftboblen og det overskydende volumen presses ud af sprøjten

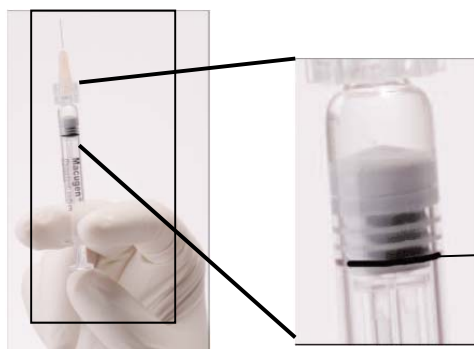


(Luftboblens faktiske udseende kan variere.)

Injektionssprøjten skal undersøges, med nålen pegende opad, for evt. tilstedeværelse af luftbobler. Hvis der er luftbobler, skal der forsigtigt bankes på sprøjten med en finger, indtil luftboblerne stiger til vejrs i sprøjten.

Stemplet presses LANGSOMT ned for at fjerne alle bobler og for at fjerne overskydende volumen således, at den øverste kant af den 3. rille på stemplet er lige ud for den sorte doseringslinje (se figur 2 nedenfor). Stemplet må ikke trækkes tilbage.

Figur 2. Efter luftboblen og det overskydende volumen er drevet ud af sprøjten



Øverste del af 3. rille og doseringslinjen er ud for hinanden

Nu kan det tilbageværende volumen injiceres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/325/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. januar 2006
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILBEHØR**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS- TILLADELSEN

• Periodisk opdaterede sikkerhedsindberetninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

Der skal fremsendes en opdateret RMP årligt indtil fornyelse.

Når tidsfristen for fremsendelse af en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) er sammenfaldende med tidsfristen for opdatering af en RMP, skal de fremsendes samtidig.

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden markedsføring skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) have undervisningsmateriale godkendt af de relevante myndigheder i det enkelte medlemsland.

MAH skal sørge for, at alle øjenklinikker, hvor Macugen forventes at blive anvendt, får udleveret opdateret undervisningsmateriale. Undervisningsmaterialet skal være godkendt af de nationale myndigheder i det enkelte medlemsland og skal indeholde følgende:

- Produktresumé

- Sikkerhedsbrochure til lægen
- Video med gennemgang af procedure for intravitreal injektion
- Skematisk gennemgang (piktogram) af procedure for intravitreal injektion
- Patientinformation

Sikkerhedsbrochuren til lægen skal indeholde følgende:

- a) Den intravitreale procedure, som den blev udført i de pivotale kliniske studier, samt eventuelle tekniske forbedringer
- b) Brug af povidoniodid
- c) Det at foretage øjenlåsprocedure
- d) Brug af anæstetika for at sikre patientkomfort
- e) Sterile teknikker for at minimere risikoen for infektion
- f) Brug af antibiotika
- g) Teknikker for den intravitreale injektion
- h) Vigtigste tegn og symptomer på bivirkninger i forbindelse med intravitreal injektion, herunder endophthalmitis, forhøjet intraokulært tryk, retinaskade, intraokulær blødning, traumatisk katarakt, overfølsomhed samt bivirkninger i forbindelse med injektion uden fjernelse af overskydende volumen
- i) Monitorering af intraokulært tryk
- j) Behandling af endophthalmitis
- k) Forståelse af de risikofaktorer, der er for udvikling af endophthalmitis
- l) Indberetning af alvorlige bivirkninger (hjælp til påmindelse)

Patientinformationen skal indeholde følgende:

- m) Vigtigste tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger i forbindelse med den intravitreale injektionsprocedure, herunder endophthalmitis, forhøjet intraokulært tryk, retinaskade, intraokulær blødning, traumatisk katarakt, overfølsomhed samt bivirkninger i forbindelse med injektion uden fjernelse af overskydende volumen
- n) Hvornår der omgående skal søges lægehjælp

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Macugen 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
Pegaptanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En fyldt injektionssprøjte indeholder en mængde, der gør det muligt at levere en enkelt dosis på 90 mikroliter indeholdende pegaptanibnatrium svarende til 0,3 mg af den fri syre af oligonukleotidet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatheptahydrat, natriumhydroxid og saltsyre (til pH-justering), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
Leverer en enkeltdosis på 0,3 mg i 90 mikroliter.
Pakning med en fyldt injektionssprøjte, en stempelstopper og et stempel. Leveres uden nål.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravitrealt brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Fjern overskydende volumen inden injektion.
Den øverste kant af den 3. rille på stemplet skal være lige ud for den sorte doseringslinje.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/05/325/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLÆVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Fylدت injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Macugen 0,3 mg
Pegaptanib

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO****4. BATCHNUMMER****5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

Enkeltdosis: 0,3 mg/90 µl

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Pose indeholdende fyldt injektionssprøjte, en stempelstopper og isat stempel

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Macugen 0,3 mg injektionsvæske, opløsning
Pegaptanibnatrium
Intravitreal brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Enkeltdosis: 0,3 mg/90 µl

6. ANDET

Posen må ikke åbnes, før patienten er blevet gjort klar til injektion.

ADVARSEL: Fjern overskydende volumen inden injektion.

Den øverste kant af den 3. rille på stemplet skal være lige ud for den sorte doseringslinje.

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Macugen 0,3 mg injektionsvæske, opløsning Pegaptanib

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De bliver behandlet med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Macugen
3. Sådan får De Macugen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Macugen er en opløsning, der sprøjtes ind i øjet. Pegaptanib, som er det aktive stof i dette lægemiddel, hæmmer aktiviteten af den faktor, der er involveret i abnorm dannelse af nye blodkar i øjet, og som kaldes for vaskulær endotelvækstfaktor₁₆₅ (VEGF₁₆₅).

Macugen bruges til behandling af den våde form for aldersbetinget maculadegeneration (AMD). Denne sygdom giver synstab, på grund af beskadigelse af den centrale del af nethinden (kaldet macula) i den bageste del af øjet. Macula skaber det fine centrale syn, der er brug for ved aktiviteter såsom bilkørsel, læsning af lille skrift eller lignende.

Ved den våde form for AMD, vokser unormale blodkar under nethinden og macula. Disse nye blodkar kan give blødning og væskeudsving, der får macula til at bule ud eller løfte sig, og som følge heraf fordrejes eller ødelægges det centrale syn. Under disse omstændigheder kan der komme et hurtigt og alvorligt synstab. Macugen virker ved at hæmme væksten af disse unormale blodkar og ved at hindre blødning og udsivning. Lægemidlet bruges til behandling af alle former for unormal vækst af blodkar hos voksne AMD-patienter.

2. Det skal De vide, før De får Macugen

De må ikke få Macugen

- hvis De er allergisk over for pegaptanib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Macugen (angivet i afsnit 6).
- hvis De aktuelt har, eller der er mistanke om, at De har en infektion i eller omkring øjet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Macugen.

Af og til kan der opstå infektion eller blødning i øjet efter injektion af Macugen (i de følgende 2 uger). Det er vigtigt at konstatere og behandle disse tilstande så hurtigt som muligt. Fortæl straks lægen, hvis De oplever en eller flere af følgende symptomer: øjensmerter eller øget ubehag, forværring af røde øjne, sløret eller nedsat syn, øget lysfølsomhed, øget antal små partikler i synsfeltet. Hvis De af en eller anden grund ikke kan få fat i Deres læge, skal De straks søge lægehjælp et andet sted.

Hos nogle patienter kan trykket øges i det behandlede øje for en kort periode direkte efter injektion. Deres læge bør kontrollere dette efter hver injektion.

Alvorlige allergiske reaktioner kan indtræde kort tid efter injektionen. Der findes en beskrivelse af de symptomer, De kan opleve, og en vejledning i, hvad De i så tilfælde skal gøre, i afsnit 4 i denne indlægsseddel.

Børn og unge

Macugen bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Macugen

Fortæl altid lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De bruger nogen form for medicin.

- Der er ingen erfaring med brug af Macugen hos gravide kvinder. Macugen bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn. Drøft dette med lægen, inden De bliver behandlet med Macugen, hvis De er gravid.
- Macugen anbefales ikke til kvinder, der ammer, da det ikke vides, om Macugen går over i mælken hos mennesker. Spørg Deres læge eller apotek til råds, inden De starter behandling med Macugen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De kan opleve midlertidig sløring af synet efter at have fået Macugen. De må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før synet er normalt igen.

Macugen indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. at den er i det væsentlige natriumfri (se afsnit 6).

3. Sådan får De Macugen

Alle injektioner af Macugen vil blive givet af Deres læge.

Macugen gives som én enkelt injektion (0,3 mg) i øjet med et interval på 6 uger (dvs. 9 gange om året). Injektionen gives i øjets glaslegeme, som er den geléagtige substans i øjet. Deres læge vil kontrollere Dem og bestemme behandlingsvarigheden.

Før behandlingen gives, kan Deres læge bede Dem om at bruge øjendråber der indeholder antibiotika eller at vaske Deres øjne omhyggeligt. Deres læge vil også give Dem lokalbedøvende medicin. Dette vil nedsætte eller forebygge smerter i forbindelse med injektionen.

Husk at fortælle det til lægen, hvis De ved, at De lider af nogen form for allergi.

Efter hver injektion vil De måske blive bedt om at bruge øjendråber, der indeholder antibiotika (eller en anden type antibiotikabehandling) som beskyttelse mod øjeninfektion.

Hvis De har fået for meget Macugen

Hvis der bliver indsprøjet for meget Macugen, kan det resultere i en alvorlig stigning i trykket i øjet. Hvis De oplever synsforstyrrelser, smerter/gener i øjet, røde øjne eller kvalme og opkastning, skal De omgående kontakte lægen og fortælle om symptomerne.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der er set tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner og angioødem, lige efter indsprøjtningen. Symptomerne herpå er beskrevet nedenfor. Søg straks læge, hvis De lige efter indsprøjtningen oplever følgende: Pludselig opstået vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning, opsvulmet mund, ansigt, hænder eller fødder, kløende hud, besvimelsesanfald, hurtig puls, mavekrampe, kvalme, opkastning eller diarré. Hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke fastslås på baggrund af de tilgængelige data.

Ikke almindelige bivirkninger er, at der kan opstå infektion i det indre øje i 2 uger efter behandling med Macugen. De symptomer, De eventuelt oplever, er beskrevet under afsnit 2 i denne indlægsseddel. Her står der, hvad De skal gøre, hvis De eventuelt får nogle af disse symptomer.

Der er følgende andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Disse bivirkninger er højst sandsynligt forårsaget af den måde, indsprøjtningen er foretaget på, fremfor af selve lægemidlet og omfatter:

- øjenbetændelse
- øjensmerter
- øget tryk i øjet
- små prikker i øjenoverfladen (punktatkeratitis)
- små partikler eller prikker i Deres synsfelt (glaslegemeflydere eller opaciteter).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Andre almindelige øjenrelaterede bivirkninger indberettet, som muligvis at være forårsaget af lægemidlet eller indsprøjtningens måde, omfatter:

- sløret syn
- synsforstyrrelser
- ubehag i øjet
- nedsat syn
- øget lysfølsomhed, lysglimt
- blødning der opstår rundt omkring øjet (periorbital blødning)
- blodskudt øje (konjunktival blødning)
- forstyrrelser i den guleagtige del af øjet, f.eks. løsrivning eller flænge (glaslegemeløsning)
- sløring af linsen (grå stær)
- forstyrrelser i øjets overflade (hornhinden)
- hævelse af eller betændelse i øjenlåg, hævelse af området indvendigt på øjenlåget eller øjets ydre overflade (bindehinde)
- øjenbetændelse, tåreflåd, bindehindebetændelse, tørhed, pusafgang fra øjet, irritation af øjet, kløe i øjet, røde øjne eller pupilforstørrelse.

Andre almindelige ikke-øjenrelaterede bivirkninger indberettet som muligvis at være forårsaget af lægemidlet eller indsprøjtningens måde omfatter:

- hovedpine
- næseflåd.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Ikke almindelige øjenrelaterede bivirkninger indberettet som muligvis at være forårsaget af medicinen eller indsprøjtningens måde omfatter:

- betændelse i øjet eller øjets ydre overflade
- blødning i øjet eller den centrale del af øjet (glaslegemet)
- belastning af øjet
- betændelse i den centrale del af øjet (keratitis)

- små aflejringer på øjet eller i øjets overflade (hornhinden), aflejring i den bageste del af øjet
- kløe af øjenlåg
- forstyrrelser i øjets reaktion overfor lys (nedsat pupilrefleks)
- lille afslidning i den centrale af øjets overflade (hornhinden)
- hængende øjenlåg
- ar på indersiden af øjet (nethindear)
- lille bule på øjenlåget på grund af betændelse (chalazion)
- fald i trykket i øjet
- reaktion på injektionsstedet, blærer på injektionsstedet
- deplacering eller løsrivning af et lag i den bageste del af øjet (nethinden)
- forstyrrelser i pupillen, i den farvede del af øjet (regnbuehinden)
- tilstopning af kar i nethinden
- udkrængning af øjenlåget, forstyrrelser i øjenbevægelser, irritation af øjenlåg
- blod i øjet, misfarvning af øjet, aflejring i øjet
- betændelse i øjet (iritis)
- defekter på synsnerven
- pupildeformering
- tilstopning af vener i den bageste del af øjet
- pusafgang af det indre gelé fra øjet.

Ikke almindelige ikke-øjenrelaterede bivirkninger indberettet som muligvis at være forårsaget af medicinen eller indsprøjtningens måden omfatter:

- mareridt, depression, døvhed, svimmelhed
- hjertebanken, højt blodtryk, udvidelse af aorta (de store blodkar)
- betændelse i de øvre luftveje, opkastning, fordøjelsesbesvær
- irritation og betændelse af huden, ændring i hårfarve, udslæt, kløe
- nattesved, rygsmerter, træthed, skælven, ømhed, brystsmerte, pludselig feber og influenzalignende symptomer (ømhed og smerter i hele kroppen)
- stigning i leverenzzymer, afskrabning.

Der er en lille risiko for permanent let forhøjet tryk i øjet efter gentagen injektion.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfrys.

Dette lægemiddel skal kasseres, hvis det har været opbevaret i mere end 2 uger ved stuetemperatur.

Spørg på apoteket hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Macugen indeholder

- Aktivt stof: pegaptanib. Hver enkeltdosis fyldt injektionssprøjte giver en dosis på 0,3 mg pegaptanib i 90 mikroliter.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatheptahydrat, natriumhydroxid og saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker. Yderligere oplysninger vedrørende natriumindholdet i Macugen findes i afsnit 2.

Udseende og pakningstørrelse

Macugen opløsning til indsprøjtning leveres i en enkeltdosis pakning.

Hver pakning indeholder en pose med en fyldt injektionssprøjte (type 1 glas), der er fyldt med 0,25-0,27 ml injektionsvæske, med en elastomer stempelstopper samt et isat stempel, der holdes af en plasticklip. Sprøjten har en plastik (polycarbonat) luer lock adaptor, og spidsen er forseglet med en elastomerhætte.

Pakningen indeholder ingen nål.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva

PharmaSwiss UAB
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

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

Italia

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

Κύπρος

Kypropharm Ltd.
Τηλ: + 357 22 43 46 99

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

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

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 utomlands: +46 8 616 95 85

United Kingdom

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

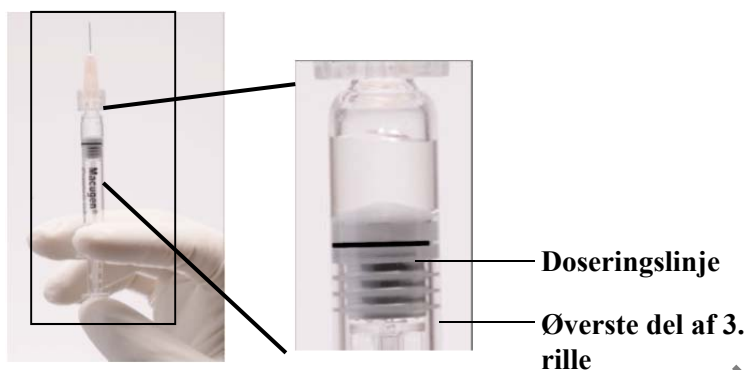
Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Macugen på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.eme.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

ADVARSEL: Da den fyldte injektionssprøjte indeholder mere lægemiddel (250-270 mikroliter) end den anbefalede dosis (90 mikroliter), skal en del af indholdet i sprøjten kasseres inden administration. Følg vejledningen nedenfor for at fjerne det overskydende volumen inden injektion.

Figur 1. Før luftboblen og det overskydende volumen presses ud af sprøjten

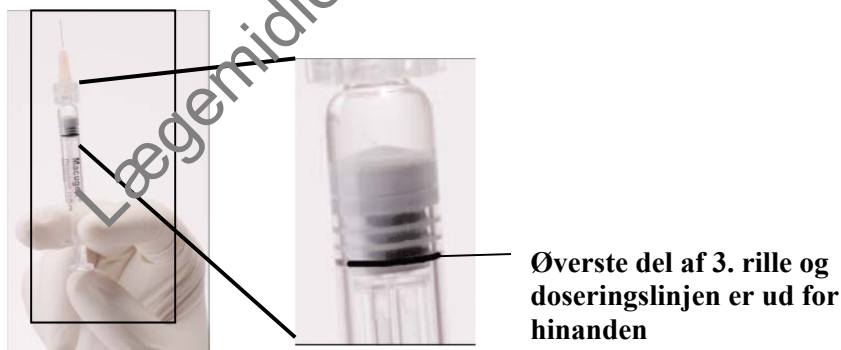


(Luftboblens faktiske udseende kan variere.)

Injektionssprøjten skal undersøges, med nålen pegende opad, for evt. tilstedeværelse af luftbobler. Hvis der er luftbobler, skal der forsigtigt bankes på sprøjten med en finger, indtil luftboblerne stiger til vejrs i sprøjten.

Stemplet presses **LANGSOMT** ned for at fjerne alle bobler og for at fjerne overskydende volumen således, at den **øverste kant af den 3. rille på stemplet er lige ud for den sorte doseringslinje** (se **figur 2** nedenfor). Stemplet må ikke trækkes tilbage.

Figur 2. Efter luftboblen og det overskydende volumen er drevet ud af sprøjten



Nu kan det tilbageværende volumen injiceres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.