

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Macugen 0,3 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Fertigspritze ergibt eine Einzeldosis von 90 Mikrolitern. Eine Einzeldosis enthält Pegaptanib-Natrium, entsprechend 0,3 mg der freien Säure des Oligonukleotids.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Macugen ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Macugen muss von Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen verabreicht werden.

Dosierung

Vor dem intravitrealen Eingriff sollte die Anamnese des Patienten sorgfältig auf Überempfindlichkeitsreaktionen geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosis beträgt 0,3 mg Pegaptanib, entsprechend 90 Mikrolitern, alle 6 Wochen (9 Injektionen pro Jahr) mittels intravitrealer Injektion in das betroffene Auge verabreicht.

Nach der Injektion wurde bei mit Macugen behandelten Patienten ein vorübergehend erhöhter Augeninnendruck beobachtet. Deshalb müssen die Durchblutung der Papille und der Augeninnendruck überwacht werden. Darüber hinaus müssen die Patienten in den 2 Wochen nach der Injektion im Hinblick auf eine Glaskörperblutung und Endophthalmitis engmaschig überwacht werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, den Arzt über alle Symptome der genannten Reaktionen sofort zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient nach zwei aufeinanderfolgenden Macugen-Injektionen bei der 12-Wochen-Kontrolle keinen Therapieerfolg aufweist (Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel), sollte ein Abbruch oder ein Aussetzen der Behandlung mit Macugen erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Macugen ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Macugen ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht ausreichend untersucht worden. Es sind keine Dosisanpassungen bei Patienten mit leichten bis mäßigen Einschränkungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 18 Jahren wurden die Verträglichkeit und die Wirksamkeit von Macugen nicht untersucht. Hierfür liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravitrealen Injektion bestimmt.

Macugen muss vor der Verabreichung auf Ablagerungen und Verfärbungen geprüft werden (siehe Abschnitt 6.6).

Das Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen, d. h. nach chirurgischer Händedesinfektion und unter Verwendung steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls notwendig) durchgeführt werden. Eine adäquate Anästhesie und ein lokales Breitbandantibiotikum müssen vor der Injektion verabreicht werden.

Die Fertigspritze wird mit einem Volumenüberschuss geliefert.

Die Anwendung des gesamten Inhalts einer Fertigspritze kann zur Überdosierung führen (siehe Abschnitte 4.8. und 4.9).

Siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise, wie das überschüssige Volumen vor der Injektion zu entfernen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende okuläre bzw. periokuläre Infektion oder Verdacht darauf.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Endophthalmitis

Bei der intravitrealen Injektion besteht das Risiko einer Endophthalmitis: In klinischen Studien mit Macugen betrug die Inzidenz 0,1 % pro Injektion (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhung des Augeninnendrucks

Erwartungsgemäß kann bei intravitrealer Injektion eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks auftreten. Daher muss die Durchblutung der Papille überprüft und ein Anstieg des Augeninnendrucks nach der Injektion kontrolliert und bei Bedarf entsprechend behandelt werden.

Eine Beobachtungsstudie nach der Markteinführung hat zudem ein geringfügiges Risiko für eine langsame, aber anhaltende Zunahme des Augeninnendrucks gezeigt (siehe Abschnitt 4.8).

Intravitreale Blutungen

Akute (am Tag der Injektion) und spätere intravitreale Blutungen können nach Injektionen von Pegaptanib auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

Anaphylaktischem Schock/ anaphylaktoiden Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischem Schock/ anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödemen einige Stunden nach der intravitrealen Anwendung von Pegaptanib berichtet. Ein direkter Zusammenhang mit Macugen bzw. einer der anderen Maßnahmen, die bei der Vorbereitung der Injektion angewendet wurden, oder sonstigen Faktoren konnte in diesen Fällen nicht festgestellt werden.

Über systemische Nebenwirkungen wie nicht-okulare Blutungen und arterielle thromboembolische Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF Inhibitoren berichtet. Es gibt ein theoretisches Risiko, dass diese mit der VEGF Hemmung im Zusammenhang stehen.

Die Datenlage bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Schlaganfällen oder vorübergehenden ischämischen Zuständen ist begrenzt. Eine Behandlung solcher Patienten sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8, Überschrift Produktklassenbezogene Nebenwirkungen).

Volumenüberschuss

Eine Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze könnte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen; das überschüssige Volumen muss daher vor der Injektion entfernt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 6.6).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Macugen durchgeführt. Pegaptanib wird durch Nukleasen metabolisiert. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Cytochrom P 450 metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Zwei frühe klinische Studien bei Patienten, die Macugen allein oder in Kombination mit PDT (photodynamische Therapie) erhielten, ergaben keine ersichtlichen Unterschiede der Plasmapharmakokinetik von Pegaptanib.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Studien von Pegaptanib mit schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend, haben aber eine Reproduktionstoxizität bei hohen systemischen Konzentrationen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Nach okulärer Verabreichung ist die systemische Pegaptanib-Exposition vermutlich sehr gering. Trotzdem darf Macugen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Macugen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Macugen bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

Fertilität

Es sind keine Studien an Menschen zu den Auswirkungen von Macugen auf die Fertilität verfügbar. In Studien an weiblichen und männlichen Mäusen konnte kein Effekt auf die Fertilität gezeigt werden. Siehe Abschnitt 5.3.

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

Macugen hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Anschluss an die intravitreale Injektion mit Macugen kann vorübergehend verschwommenes Sehen auftreten. Patienten sollten angewiesen werden keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, solange dieses Symptom nicht abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Mehrheit von Nebenwirkungen, über die berichtet wurde nach der Anwendung von Macugen, steht in Zusammenhang mit dem Injektionsverfahren.

Die häufigsten Nebenwirkungen am Auge, die in klinischen Studien berichtet wurden nach Anwendung von Macugen waren: Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenschmerzen, erhöhter Augeninnendruck, Keratitis punctata, Mouches volantes und Glaskörpertrübungen.

Weniger häufig berichtete Nebenwirkungen:

Schwere Nebenwirkungen am Auge waren u. a. Endophthalmitis, Retinalblutungen, Glaskörperblutungen sowie Netzhautablösungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Sicherheitsdaten beschreiben alle Vorkommnisse und Nebenwirkungen bei den 295 Patienten in der Behandlungsgruppe mit 0,3 mg. Die Nebenwirkungen werden nach Organsystemen und Häufigkeiten getrennt aufgelistet sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen nach der Markteinführung sind *kursiv* dargestellt.

MedDRA-Organsystem	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	<i>anaphylaktische Reaktionen*</i>
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Albtraum, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenschmerzen, erhöhter Augeninnendruck, Keratitis punctata, Mouches volantes und Glaskörpertrübungen
Häufig	Missempfindung im Auge, Katarakt, Bindehautblutung, Bindehauthyperämie, Bindehautödem, Konjunktivitis, Hornhautdystrophie, Defekt des Hornhautepithels, Störung des Hornhautepithels, Hornhautödem, trockene Augen, Endophthalmitis, Augenausfluss, Augenentzündung, Augenreizung, Augenjucken, Augenrötung, Augenschwellung, Augenlidödeme, verstärkte Tränensekretion, Makuladegeneration, Mydriasis, Augenbeschwerden, okuläre Hypertension, periorbitale Hämatome, Photophobie, Photopsie, Netzhautblutungen, verschwommenes Sehen, verringerte Sehschärfe, Sehstörungen, Glaskörperablösung und -funktionsstörung

Gelegentlich	Asthenopie, Blepharitis, allergische Konjunktivitis, Hornhautablagerungen, Augenblutungen, Juckreiz am Augenlid, Keratitis, Glaskörperblutung, gestörte Pupillenreflexe, Hornhautabschürfung, retinale Exsudate, Ptosis des Augenlids, Netzhautnarbe, Chalazion, Hornhauterosion, herabgesetzter Augeninnendruck, Reaktion an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle, Netzhautablösung, Erkrankung der Hornhaut, retinaler Arterienverschluss, Netzhautriss, Ektropium, Störung der Augenbewegung, Augenlidreizung, Hyphämie, Pupillenerkrankung, Iriserkrankung, okulärer Ikterus, vordere Uveitis, Augenablagerungen, Iritis, Sehnervenexkavation, Deformierung der Pupillen, retinaler Venenverschluss und Glaskörperprolaps
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Taubheit, Verschlechterung eines Morbus Menière, Schwindel
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie, Aortenaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Rhinorrhoe
Gelegentlich	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Kontaktdermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, Ausschlag, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche
Häufigkeit nicht bekannt	<i>Quincke-Ödem*</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Fatigue, Schüttelfrost, Druckempfindlichkeit, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Gelegentlich	erhöhte Aktivität der Gamma-Glutamyltransferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich	Hautabschürfungen

*Erfahrung nach Markteinführung: siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödem wurden berichtet; sie traten bei Patienten, die Pegaptanib zusammen mit anderen Arzneimitteln im Rahmen der Injektionsvorbereitung erhalten hatten, in einem Zeitraum von einigen Stunden nach der Verabreichung auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es traten Fälle von starker Erhöhung des intraokularen Drucks auf, wenn das überschüssige Volumen nicht vor der Injektion aus der Fertigspritze entfernt wurde.

Zudem wurde im Rahmen einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung über Fälle von anhaltender geringfügiger Zunahme des Augeninnendrucks (IOD) nach wiederholter intravitrealer Verabreichung berichtet. Die Wahrscheinlichkeit für die geringfügige Zunahme des IOD stieg mit jeder weiteren

Injektion ($p = 0,0003$) um den Faktor 1,128. Hinsichtlich der Inzidenz des erhöhten IOD gab es keine statistischen Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhtem IOD oder Glaukom in der Anamnese sowie solchen, die davon nicht betroffen waren.

Produktklassenbezogene Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie war die Gesamthäufigkeit von nicht-okularen Blutungen, einer Nebenwirkung die potentiell im Zusammenhang steht mit der Verabreichung von VEGF (vascular endothelial growth factor) Inhibitoren, leicht erhöht bei Patienten unter der Behandlung mit intravitreal verabreichten VEGF Inhibitoren. Dennoch gab es kein einheitliches Muster beim Auftreten von verschiedenen Blutungen. Arterielle thromboembolische Ereignisse sind Nebenwirkungen, die potentiell mit der systemischen VEGF Inhibition in Zusammenhang stehen. Es gibt ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt nach intravitrealer VEGF Inhibition.

Einige wenige Fälle von arteriellen thromboembolischen Ereignissen wurden beobachtet in klinischen Studien mit Pegaptanib bei Patienten mit AMD und DME. Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen in der Gruppe, die mit Pegaptanib behandelt wurde, und der Kontrollgruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Macula in klinischen Studien berichtet. Überdosierungen mit dem Volumenüberschuss der Fertigspritze (zum Beispiel, wenn der Volumenüberschuss der Fertigspritze vor der Injektion nicht entfernt wurde) können zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks führen (siehe Abschnitt 4.8). Behandelnde Ärzte sollten stets darauf achten den Volumenüberschuss, wie in Abschnitt 6.6. erklärt, vor der Injektion zu entfernen. Bei Überdosierung muss der Augeninnendruck überwacht werden, und wenn vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet, eine entsprechende Behandlung begonnen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, ATC-Code: S01EA03

Wirkmechanismus

Pegaptanib ist ein pegyliertes modifiziertes Oligonukleotid, das sich hochspezifisch und mit einer hohen Affinität an den extrazellulären vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF₁₆₅) bindet und dessen Wirkung hemmt. VEGF ist ein Protein, das zur Angiogenese und vaskulärer Gefäßpermeabilität führt sowie Entzündungen verursachen kann. Man nimmt an, dass diese Vorgänge zum Fortschreiten der neovaskulären (feuchten) Form der AMD beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Isoform VEGF₁₆₅ ist hauptsächlich an der pathologischen Neovaskularisation des Auges beteiligt. Im Hinblick auf die Unterdrückung der pathologischen Neovaskularisation zeigte sich die selektive Hemmung durch Pegaptanib bei Tieren gleich wirksam wie eine pan-VEGF-Hemmung, wobei Pegaptanib – im Gegensatz zur pan-VEGF-Hemmung – das normale Gefäßsystem nicht beeinträchtigte.

Wachstumsreduktionen der durchschnittlichen Größe der Gesamtläsion, der Größe der choroidalen Neovaskularisation (CNV) und der Fluorescein-Austrittsstelle wurden bei den mit Macugen behandelten Patienten mit AMD beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

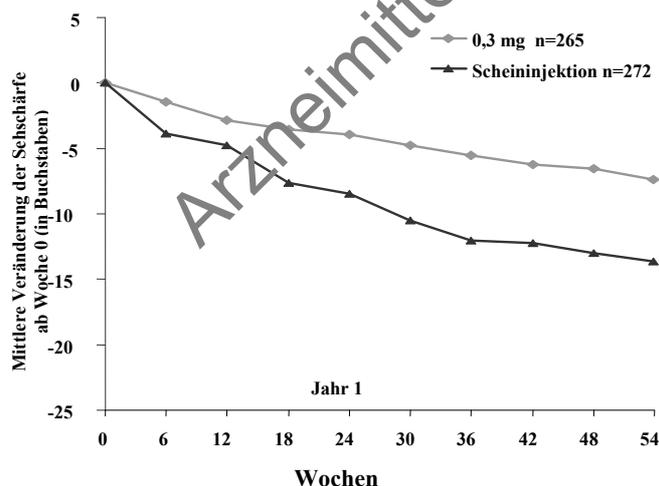
Pegaptanib wurde in 2 kontrollierten, doppelblinden und identisch angelegten randomisierten Studien (EOP1003; EOP1004) bei Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht. Insgesamt wurden 1 190 Patienten mit einem Medianalter von 77 Jahren behandelt (892 Pegaptanib, 298 Scheininjektionen [Kontrolle]). Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten im 1. Jahr durchschnittlich zwischen 8,4 und 8,6 von insgesamt 9 möglichen Behandlungen.

Die Patienten erhielten randomisiert alle 6 Wochen entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg, 1 mg bzw. 3 mg Pegaptanib mittels intravitrealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Wochen. Eine photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischen Läsionen war erlaubt und lag im Ermessen des Prüfarztes.

In beide Studien wurden Patienten mit neovaskulärer AMD aufgenommen, wobei alle angiographischen Subtypen (25 % vorwiegend klassisch, 39 % okkult ohne klassischen Anteil und 36 % minimal klassisch) und Läsionsgrößen bis zu 12 Papillenflächen eingeschlossen werden konnten, darunter bis zu 50% mit dem Risiko einer subretinalen Blutung bzw. bis zu 25% mit der Gefährdung durch fibrotische Narben oder atrophische Schädigungen. Die Patienten konnten zuvor einmal mit photodynamischer Therapie (PDT) behandelt worden sein und wiesen am untersuchten Auge Ausgangswerte der Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/320 auf.

Nach 1 Jahr zeigte sich in beiden Studien für Pegaptanib 0,3 mg ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts: Prozentsatz von Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel (im Voraus spezifizierte gepoolte Analyse für Pegaptanib 0,3 mg: 70 % versus 55 % bei den Scheininjektionen, $p = 0,0001$; Studie EOP 1003: Pegaptanib 0,3 mg 73 % versus Scheininjektionen 59 %, $p = 0,0105$; Studie EOP1004: Pegaptanib 0,3 mg 67 % versus Scheininjektionen 52 %, $p = 0,0031$).

Mittlere Veränderung der Sehschärfe im Zeitverlauf, Jahr 1, ITT (LOCF)



n: Anzahl der eingeschlossenen Patienten
ITT: Intention to treat
LOCF: Last observation carried forward

Für Pegaptanib 0,3 mg zeigte sich ein Behandlungsnutzen ungeachtet des angiographischen Subtyps, der Läsionsgröße und Sehschärfe zu Beginn der Behandlung sowie unabhängig von Alter, Geschlecht, Irispigmentierung und einer vorherigen und/ oder bei Studienbeginn durchgeführten PDT.

Am Ende des 1. Jahres (Woche 54) wurden 1 053 der Patienten erneut randomisiert, um entweder die Behandlung fortzusetzen oder keine Weiterbehandlung bis zur 102. Woche mehr zu erhalten.

Im Durchschnitt konnte der Behandlungsnutzen bis zur 102. Behandlungswoche aufrechterhalten werden, wobei die Sehschärfe bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit Pegaptanib randomisiert wurden, konstant blieb. Bei den Patienten, die nach 1 Jahr für eine Beendigung der Therapie mit Pegaptanib randomisiert wurden, zeigte sich ein Verlust der Sehschärfe im 2. Jahr.

Übersicht der mittleren Veränderung der Sehschärfe zwischen Ausgangswert und Woche 6, 12, 54 und 102 (LOCF)

1. Jahr/ 2. Jahr	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3 mg/ 0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Scheininj./Sc heininj. oder keine Therapie	0,3 mg/ 0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Scheininj./S cheininj. oder keine Therapie
n	67	66	54	66	66	53
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Die Daten über 2 Jahre zeigten, dass die Behandlung mit Macugen so früh wie möglich begonnen werden sollte. Bei fortgeschrittener Erkrankung sollte vor Einleitung und Fortsetzung der Behandlung mit Macugen der zu erwartende Therapienutzen im Hinblick auf die Sehschärfe berücksichtigt werden.

Eine gleichzeitige Behandlung von beiden Augen mit Macugen wurde bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macugen über 2 Jahre hinaus wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Macugen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit altersabhängiger Makuladegeneration gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Tieren unterliegt Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge. Die Resorptionsrate aus dem Auge ist beim Tier und vermutlich auch beim Menschen der limitierende Faktor für die Verfügbarkeit von Pegaptanib. Beim Menschen beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit von Pegaptanib \pm Standardabweichung nach Verabreichung einer Dosis von 3 mg in ein Auge (10-Faches der empfohlenen Dosis) 10 ± 4 Tage.

Mittlere Spitzenkonzentrationen im Plasma von etwa 80 Nanogramm/ml werden beim Menschen 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung einer Dosis von 3 mg in ein Auge erreicht. Die mittleren AUC-Werte betragen bei dieser Dosis etwa $25 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Bei intravitrealer Verabreichung in 6-wöchigen Abständen kumuliert Pegaptanib nicht im Plasma. Bei Dosierungen unter 0,5 mg/Auge sind die Plasmakonzentrationen von Pegaptanib wahrscheinlich nicht höher als 10 ng/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung wurde beim Menschen nicht untersucht. Sie beträgt bei Kaninchen, Hunden und Affen jedoch ca. 70 bis 100 %.

Bei Tieren, die Pegaptanib-Dosen bis zu 0,5 mg/Auge an beiden Augen erhielten, betragen die jeweiligen Plasmakonzentrationen 0,03 % bis 0,15 % der Konzentration in der Glaskörperflüssigkeit.

Verteilung/ Biotransformation/ Elimination

Bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen verteilt sich Pegaptanib nach intravenöser Verabreichung hauptsächlich im Plasma und nicht in größerem Ausmaß in die peripheren Gewebe. 24 Stunden nach der intravitrealen Injektion von radioaktiv markiertem Pegaptanib in beide Augen von Kaninchen verteilte sich die Radioaktivität hauptsächlich in die Glaskörperflüssigkeit, in die Netzhaut und ins Kammerwasser. Nach intravitrealer und intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Pegaptanib an Kaninchen wurden die höchsten radioaktiven Konzentrationen (außer am Auge nach intravitrealer Verabreichung) in der Niere gefunden. Bei Kaninchen wird die Nukleotidkomponente 2'-Fluorouridin nach einer intravenösen und intravitrealen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Pegaptanib im Blutplasma und im Harn gefunden. Pegaptanib wird mittels Endo- und Exonukleasen metabolisiert. Bei Kaninchen wird Pegaptanib als unveränderte Substanz und in Form von Metaboliten hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib ist bei Männern und Frauen im Alter von 50 bis 90 Jahren vergleichbar.

Pegaptanib-Natrium wurde bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min nicht ausreichend untersucht. Eine Abnahme der Kreatinin-Clearance auf 20 ml/min kann mit einem 2,3-fachen Anstieg der AUC-Werte von Pegaptanib verbunden sein. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 20 ml/min, die mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg Pegaptanib-Natrium behandelt werden, sind keine besonderen Vorkehrungen erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die systemische Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in einem gut verträglichen Bereich liegt, da eine 10-fach höhere Dosis (3 mg/Auge) gut vertragen wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zum karzinogenen Potenzial von Pegaptanib gibt es keine Untersuchungen.

Nach intravenöser Verabreichung von 1 bis 40 mg/kg/Tag Pegaptanib wurden bei Mäusen keine maternale Toxizität und kein Hinweis auf Teratogenität bzw. fötale Mortalität festgestellt. Ein verringertes Körpergewicht (5 %) und eine minimal verzögerte Knochenbildung in den Gliedern der Vorderpfoten wurden nur bei einem Expositionslevel von mehr als dem 300-Fachen der zu erwartenden Exposition beim Menschen (basierend auf AUC) beobachtet. Diese Befunde werden deshalb nur als begrenzt klinisch relevant angesehen. Darüber hinaus betrug in der Gruppe, die 40 mg/kg/Tag erhielt, die Konzentrationen von Pegaptanib im Fruchtwasser 0,05 % der maternalen Werte im Plasma. Bei Kaninchen wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Untersuchungen zur Paarung von männlichen und weiblichen Tieren bzw. zur Fertilität sind nicht vorhanden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 bis 8 °C). Nicht einfrieren.

Vor der Injektion sollte die zu injizierende Lösung Raumtemperatur erreicht haben (unter 25 °C). Nach 2 Wochen Aufbewahrung bei Raumtemperatur ist das Arzneimittel zu entsorgen. Um eine Kontamination zu vermeiden, sollte die Fertigspritze mit Macugen erst aus dem Beutel entnommen werden, wenn der Patient für die Injektion vorbereitet wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält einen Beutel mit einer 1-ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas in einem Halter aus Plastik. Die Spritze ist mit einem Elastomerstopfen (aus Brombutylgummi) und einem eingesetzten Spritzenkolben versehen. Sie hat einen aufgesetzten Luer-Lock-Adapter aus Polycarbonat, der mit einer Elastomerkappe (aus Brombutyl / synthetischem Isopren) verschlossen ist.

Jede Fertigspritze enthält ungefähr 0,25-0,27 ml Lösung.

Jeder Fertigungskarton enthält eine Fertigspritze in einem Beutel (Einzeldosis).

Die Packung wird ohne Kanüle abgegeben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

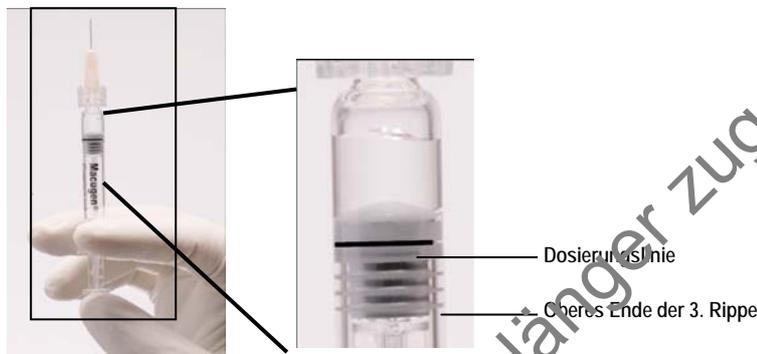
Macugen ist nur zur einmaligen Anwendung. Die betroffene Macugen-Dosis sollte nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit Trübungen oder Partikel aufweist, die Spritze nachweislich beschädigt ist und wenn der Plastikhalter fehlt oder nicht an der Spritze befestigt ist.

Vor der Anwendung muss die Spritze aus dem Plastikhalter genommen und die Elastomerkappe entfernt werden. Für die Anwendung dieses Arzneimittels wird eine 27- oder 30-Gauge-x-12,7-mm-Nadel empfohlen, die auf den Luer-Lock-Adapter aufgesetzt wird (siehe unten, Abbildung 1).

VORSICHT: Die Fertigspritze enthält mehr Arzneimittel-Lösung (250-270 Mikroliter) als die empfohlene Dosis (90 Mikroliter). Ein Teil des enthaltenen Volumens muss vor der Anwendung entfernt werden.

Befolgen Sie die untenstehenden Anleitungen, um das überschüssige Volumen vor der Injektion zu entfernen.

Abbildung 1: Vor Entfernung von Luftblasen und überschüssigem Arzneimittel

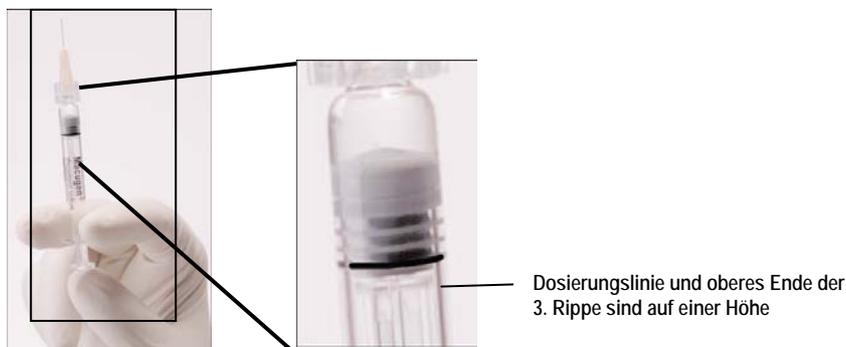


(Das tatsächliche Ausmaß der Bildung von Luftblasen kann variieren)

Die Spritze sollte mit der Nadel nach oben zur Bläschen geprüft werden. Wenn Bläschen zu sehen sind, sollte mit einem Finger leicht an die Spritze geklopft werden, bis die Bläschen an das obere Ende der Spritze aufsteigen.

Drücken Sie den Kolben **LANGSAM** hinein, um alle Luftblasen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, sodass das **obere Ende der 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausgerichtet ist (siehe unten, Abbildung 2). Der Kolbenstopfen darf nicht zurückgezogen werden.**

Abbildung 2: Nach Entfernung von Luftblasen und überschüssigem Arzneimittel



Jetzt sollte der verbliebene Spritzeninhalt injiziert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/325/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Januar 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1 & 2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung mit der nationalen zuständigen Behörde das endgültige Schulungsmaterial vereinbaren.

Nach Diskussion und Vereinbarung mit den nationalen zuständigen Behörden in jedem Mitgliedsstaat, in dem Macugen vermarktet wird, muss der Inhaber der Genehmigung sicherstellen, dass bei und nach

der Markteinführung allen ophthalmologischen Kliniken, in denen die Anwendung von Macugen erwartet wird, ein überarbeitetes Informationspaket mit folgenden Elementen zur Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Ärztebroschüre zur Sicherheit
- Video zum intravitrealen Injektionsverfahren
- Piktogramm zum intravitrealen Injektionsverfahren
- Patienteninformation

Die Ärztebroschüre zur Sicherheit muss folgende wesentliche Elemente enthalten:

- a) Das intravitreale Verfahren, wie es in den klinischen Studien durchgeführt wurde, zusammen mit jeglichen technischen Verbesserungen
- b) Die Anwendung von Polyvidon Jod
- c) Die Durchführung der Liddeinfektion
- d) Die Anwendung von Anästhetika zur Sicherstellung des Wohlbefindens der Patienten
- e) Sterile Techniken zur Minimierung des Infektionsrisikos
- f) Die Anwendung von Antibiotika
- g) Techniken der intravitrealen Injektion
- h) Hauptmerkmale und Symptome von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer intravitrealen Injektion einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Verletzung der Retina, intraokularer Blutung, traumatischer Katarakt, Überempfindlichkeit, Injektion von überschüssigem Volumen
- i) Die Behandlung des Augeninnendrucks
- j) Die Behandlung einer Endophthalmitis
- k) Der Kenntnisse über die Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer Endophthalmitis verbunden sind
- l) Der Berichterstattung von schweren Nebenwirkungen (Erinnerungshilfe)

Die Patienteninformation muss folgende wesentliche Elemente enthalten:

- m) Hauptmerkmale und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Verfahren der intravitrealen Injektion einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Verletzung der Retina, intraokularer Blutung, traumatischer Katarakt, Überempfindlichkeit, Injektion von überschüssigem Volumen
- n) Wann dringend Hilfe vom medizinischen Personal eingeholt werden muss

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Macugen 0,3 mg Injektionslösung
Pegaptanib

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze ergibt eine Einzeldosis von 90 Mikrolitern. Eine Einzeldosis enthält Pegaptanib-Natrium, entsprechend 0,3 mg der freien Säure des Oligonukleotids.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumhydroxid und Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Ergibt eine Einzeldosis von 0,3 mg in 90 Mikrolitern.
Enthält: Fertigspritze mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben.
Keine Kanüle enthalten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravitrealen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

VORSICHT: Überschüssiges Volumen vor der Injektion entfernen.
Die 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausrichten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/325/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Macugen 0,3 mg Injektion
Pegaptanib

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Einzeldosis: 0,3 mg/90 µl

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Beutel der Fertigspritze mit Stopfen und eingesetztem Spritzenkolben

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Macugen 0,3 mg Injektionslösung
Pegaptanib
Zur intravitrealen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Einzeldosis: 0,3 mg/90 µl

6. WEITERE ANGABEN

Der Beutel darf erst geöffnet werden, wenn der Patient zur Injektion vorbereitet wurde.

VORSICHT: Überschüssiges Volumen vor der Injektion entfernen.

Die 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausrichten.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Macugen 0,3 mg Injektionslösung Pegaptanib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Macugen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Macugen durch Ihren Arzt beachten?
3. Wie wird Macugen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Macugen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Macugen und wofür wird es angewendet?

Macugen ist eine Lösung, die ins Auge injiziert wird. Pegaptanib, der Wirkstoff dieses Arzneimittels, hemmt die Aktivität des Wachstumsfaktors, der an der krankhaften Ausbildung neuer Blutgefäße im Auge, beteiligt ist. Dieser Wachstumsfaktor wird als Vascular Endothelial Growth Factor₁₆₅ bezeichnet (VEGF₁₆₅).

Macugen wird zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration (AMD) angewendet. Diese Krankheit führt zu einem Sehverlust, der durch eine Schädigung der Netzhautmitte (Makula genannt) am hinteren Augenabschnitt verursacht wird. Die Makula enthält die Stelle des schärfsten Sehens, die das Auge z. B. zum Autofahren, Lesen von kleinen Buchstaben und anderen ähnlichen Aufgaben befähigt.

Bei der feuchten Form der AMD bilden sich krankhafte Blutgefäße unter der Netzhaut und Makula. Aus diesen neuen Blutgefäßen kann Blut und Flüssigkeit austreten, wodurch die Makula sich vorwölbt bzw. angehoben wird. Dadurch wird der Bereich des schärfsten Sehens verzerrt bzw. zerstört. Unter diesen Bedingungen kann es zu einem raschen und schwerwiegenden Sehverlust kommen. Macugen wirkt, indem es das Wachstum dieser krankhaften Blutgefäße hemmt und die Blutung und den Flüssigkeitsaustritt eindämmt. Dieses Arzneimittel wird bei erwachsenen Patienten mit AMD zur Behandlung aller Arten krankhaften Wachstums der Blutgefäße verwendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Macugen durch Ihren Arzt beachten?

Macugen darf bei Ihnen nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Pegaptanib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine Infektion oder einen Verdacht auf Infektion im oder um das Auge haben

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Ihnen Macugen injiziert wird.

Gelegentlich kann nach der Injektion von Macugen (in den folgenden 2 Wochen) eine Infektion oder eine Blutung im Inneren des Auges auftreten. Es ist wichtig, diese Fälle sobald wie möglich zu erkennen und zu behandeln. Bitte benachrichtigen Sie Ihren Augenarzt sofort, falls Sie folgende Symptome feststellen: Augenschmerzen oder verstärkte Augenbeschwerden, Verschlechterung einer Augenrötung, verschwommenes oder verschlechtertes Sehen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, größere Anzahl kleiner Teilchen in Ihrem Sehfeld. Wenn Ihr Augenarzt nicht erreichbar ist, sollten Sie unverzüglich einen anderen Arzt zu Rate ziehen.

Bei einigen Patienten kann der Augeninnendruck im behandelten Auge unmittelbar nach der Injektion für kurze Zeit ansteigen. Ihr Augenarzt kann dies nach jeder Injektion prüfen.

Kurze Zeit nach der Injektion können schwere allergische Reaktionen auftreten. Die Symptome, die auftreten können, sowie was in einem solchen Fall zu tun ist, sind in Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Macugen sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Macugen zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Macugen bei Schwangeren. Macugen sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind übersteigt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind und Macugen bei Ihnen angewendet werden soll.
- Macugen wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Macugen in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor einer Behandlung mit Macugen Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung von Macugen kann es sein, dass Sie vorübergehend verschwommen sehen. Falls dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und Maschinen bedienen, bis dieses Symptom abgeklungen ist.

Wichtige Informationen zu einem Bestandteil von Macugen

Dieses Arzneimittel enthält in einer 90 Mikroliter-Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ (siehe Abschnitt 6).

3. Wie wird Macugen angewendet?

Alle Injektionen von Macugen werden von Ihrem Augenarzt verabreicht.

Macugen wird Ihnen alle 6 Wochen als einmalige Injektion (0,3 mg) in das Auge verabreicht (d. h. neunmal pro Jahr). Die Injektion erfolgt in den Glaskörper des Auges, welches die gallertartige Masse im Augenninneren ist. Ihr Augenarzt wird Ihren Zustand überwachen und eine Entscheidung über die Dauer der Behandlung treffen.

Vor der Behandlung wird Ihr Augenarzt Sie möglicherweise anweisen, antibiotische Augentropfen anzuwenden oder Ihre Augen sorgfältig zu waschen.

Des Weiteren wird Ihr Arzt bei Ihnen ein Lokalanästhetikum (örtliches Betäubungsmittel) anwenden. Dies verringert oder verhindert mögliche Schmerzen während der Injektion. Vergessen Sie nicht Ihren Arzt zu informieren, falls Sie auf irgendwelche Substanzen allergisch reagieren.

Nach jeder Behandlung müssen Sie unter Umständen antibiotische Augentropfen (oder eine andere antibiotische Behandlung) anwenden, damit keine Augeninfektion auftritt.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von Macugen angewendet wurde

Falls der Volumenüberschuss der Fertigspritze injiziert wurde, kann es zu einer schwerwiegenden Erhöhung des Augeninnendruckes kommen. Wenn bei Ihnen Einschränkungen beim Sehen, Unwohlgefühl im Augenbereich / Augenschmerzen, Augenrötung, Übelkeit und Erbrechen auftreten, kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und setzen ihn über Ihre Symptome in Kenntnis.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es wurde kurz nach der Injektion über das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen, wie anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödem, berichtet. Bitte suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen kurz nach einer Injektion die folgenden Beschwerden auftreten: plötzliche Atembeschwerden oder keuchender Atem, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an Händen oder Füßen, Hautjucken, plötzliche Ohnmachtsanfälle, schneller Puls, Magenkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen sind auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Gelegentlich kann innerhalb von 2 Wochen nach der Behandlung mit Macugen eine Infektion im Inneren des Auges auftreten. Die Beschwerden, die Sie dabei haben können, sind im Abschnitt 2 dieser Gebrauchsinformation unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ beschrieben. Bitte beachten Sie diesen Abschnitt. Er erläutert Ihnen, was Sie beim Auftreten derartiger Beschwerden tun müssen.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):

Diese Nebenwirkungen wurden wahrscheinlich eher durch das Injektionsverfahren als durch das Arzneimittel verursacht. Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

- Entzündung der Augen
- Augenschmerzen
- erhöhter Augeninnendruck
- kleine Unregelmäßigkeiten auf der Augenoberfläche (Keratitis punctata)
- kleine Teilchen oder Punkte im Sehfeld (Mückensehen oder Trübungen)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Andere häufige Nebenwirkungen im Bereich des Auges, die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind:

- verschwommenes Sehen
- Sehstörungen
- Augenbeschwerden
- verringerte Sehfähigkeit
- erhöhte Lichtempfindlichkeit, Wahrnehmung von Lichtblitzen
- Blutungen um das Auge herum (periorbitale Blutung)
- blutunterlaufenes Auge (Blutung der Bindehaut)
- Störung der gallertartigen Masse im Auge (Funktionsstörung des Glaskörpers), wie etwa Verschiebung oder Riss (Ablösung des Glaskörpers)
- Trübung der Linse (Katarakt),
- Störung im Bereich der Augenoberfläche (Hornhaut)
- Schwellung oder Entzündung des Augenlids, Schwellung im Bereich des inneren Augenlids oder der äußeren Oberfläche des Auges (Bindehaut)
- Entzündung der Augen, tränende Augen, Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Trockenheit, Augenausfluss, Augenreizung, Augenjucken, Augenrötung oder Pupillenerweiterung

Andere häufige Nebenwirkungen nicht im Bereich des Auges, die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind:

- Kopfschmerzen
- Nasenlaufen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Gelegentliche Nebenwirkungen im Bereich des Auges, die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind:

- Entzündung des Auges oder der äußeren Oberfläche des Auges
- Blutung im Auge oder im Inneren des Auges (Glaskörper)
- Spannung im Auge
- Entzündung des mittleren Teils der Augenoberfläche (Keratitis)
- kleine Ablagerungen auf dem Auge oder auf der Augenoberfläche (Hornhaut), Ablagerungen im hinteren Auge
- Jucken der Augenlider
- Störungen der Augenreaktion auf Licht (gestörte Pupillenreflexe)
- kleine Erosion auf dem mittleren Teil der Augenoberfläche (Hornhaut)
- herabhängendes Augenlid
- Narbe im Augennieren (Netzhautnarbe)
- Knötchen auf dem Augenlid aufgrund einer Entzündung (Hagelkorn)
- verringerter Augeninnendruck
- Reaktion an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle
- Verschiebung oder Riss der Schicht im hinteren Augenabschnitt (Netzhaut)
- Pupillenstörung, Störung des farbigen Teils des Auges (Iris)
- Verschluss einer Netzhautarterie
- Ausstülpung des Augenlids, Störung der Augenbewegung, Augenlidreizungen
- Blutung im Auge, Veränderung der Augenfarbe, Augenablagerungen
- Augenentzündung (Iritis)
- Exkavation (Aushöhlung) des Sehnervenkopfes,
- Deformierung der Pupillen
- Venenverschluss am hinteren Augenabschnitt
- Austreten der inneren gallertartigen Masse des Auges

Gelegentliche Nebenwirkungen, die nicht das Auge betreffen und die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind:

- Alptraum, Depression, Taubheit, Schwindel
- Herzklopfen, hoher Blutdruck, Erweiterung der Aorta (der Hauptschlagader)
- Entzündung der oberen Atemwege, Erbrechen, Verdauungsbeschwerden,
- Reizungen und Entzündungen der Haut, Veränderungen der Haarfarbe, Ausschlag, Juckreiz
- nächtliche Schweißausbrüche, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost, Druckempfindlichkeit, Schmerzen im Brustbereich, plötzliches Fieber und grippeähnliche Symptome (Gliederschmerzen)
- Erhöhung der Leberenzyme, Abschürfungen

Nach mehreren Injektionen ins Auge besteht ein kleines Risiko für eine geringfügige, aber dauerhafte Zunahme des Augeninnendrucks.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Macugen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Beutel nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C bis 8°C).
Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel muss nach mehr als 2 Wochen Lagerung bei Raumtemperatur entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Macugen enthält

- Der Wirkstoff ist Pegaptanib. 1 Fertigspritze zur Einmalgabe enthält eine Dosis von 0,3 mg Pegaptanib in 90 Mikrolitern.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumhydroxid und Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Für weitere Informationen betreffend den Natriumgehalt von Macugen siehe Abschnitt 2.

Wie Macugen aussieht und Inhalt der Packung

Macugen Injektionslösung ist als Packung mit einer Einzeldosis erhältlich.

Jede Packung enthält einen Beutel mit einer Fertigspritze aus Typ-I-Glas in einem Halter aus Plastik. Die Spritze enthält 0,25-0,27 ml Lösung und ist mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben versehen. Sie hat einen aufgesetzten Luer-Lock-Adapter aus Polycarbonat, der mit einer Elastomerkappe verschlossen ist.

Die Packung wird ohne Kanüle abgegeben.

Pharmazeutischer Unternehmer
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Tschechische Republik

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Lietuva
PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 07621

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 6 827 400

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

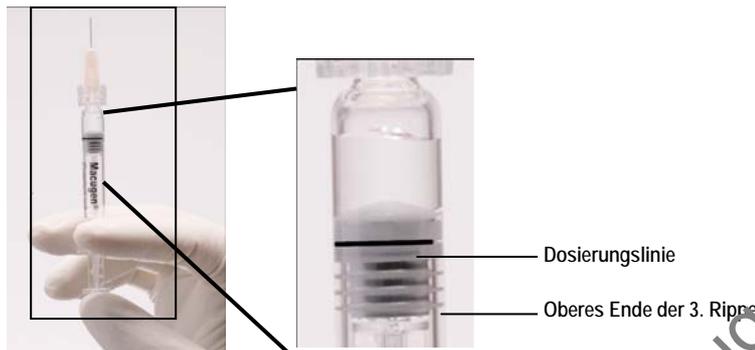
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die nachfolgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

VORSICHT: Die Fertigspritze enthält mehr Arzneimittel-Lösung (250-270 Mikroliter) als die empfohlene Dosis (90 Mikroliter). Ein Teil des enthaltenen Volumens muss vor der Anwendung entfernt werden.

Befolgen Sie die untenstehenden Anleitungen, um das überschüssige Volumen vor der Injektion zu entfernen.

Abbildung 1: Vor Entfernung von Luftblasen und überschüssigem Arzneimittel

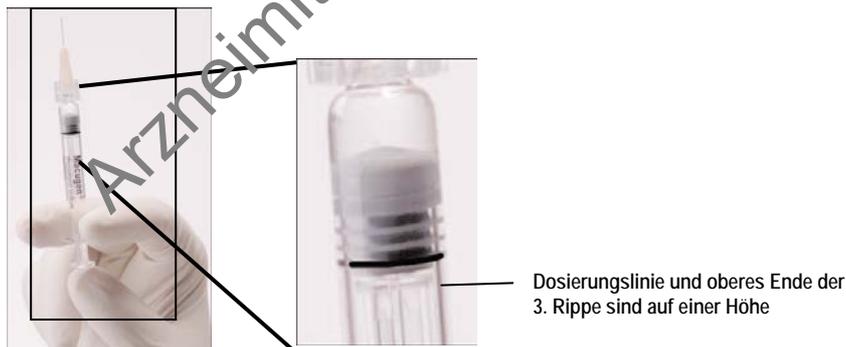


(Das tatsächliche Ausmaß der Bildung von Luftblasen kann variieren)

Die Spritze sollte mit der Nadel nach oben auf Bläschen geprüft werden. Wenn Bläschen zu sehen sind, sollte mit einem Finger leicht an die Spritze geklopft werden, bis die Bläschen an das obere Ende der Spritze aufsteigen.

Drücken Sie den Kolben **LANGSAM** hinein, um alle Luftblasen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, sodass das **obere Ende der 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausgerichtet ist (siehe unten, Abbildung. 2)**. Der Kolbenstopfen darf nicht zurückgezogen werden.

Abbildung 2: Nach Entfernung von Luftblasen und überschüssigem Arzneimittel



Jetzt sollte der verbliebene Spritzeninhalt injiziert werden.

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