

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macugen 0,3 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää riittävän määrän lääkettä yhteen 90 mikrolitran kerta-annokseen, joka sisältää pegaptanibinatriumia vastaten 0,3 mg:aa oligonukleotidin vapaata happoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Macugen on tarkoitettu uudissuonitteisen, nesteisen, ikääntymiseen liittyvän makulan rappeuman hoitoon aikuisilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Macugen-injektion antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaisen sisään annettavista injektioista.

Annostus

Potilaan anamneesissa mahdollisesti olevat yliherkkyystiedot on arvioitava tarkoin ennen silmän lasiaiseen kohdistuvaa toimenpidettä (ks. kohta 4.4).

Suositusannos on 0,3 mg pegaptanibia, vastaten 90 mikrolitraa, injisoituna kuuden viikon välein (9 injektioa/vuosi) sairaan silmän lasiaiseen.

Silmänpaineen on havaittu nousevan injektion jälkeen ohimenevästi Macugenilla hoidetuilla potilailla. Siksi näköhermon pään perfuusiota ja silmänpainetta on seurattava. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti myös lasiaisen verenvuodon ja endoftalmiitin varalta kahden viikon ajan injektioista. Potilasta on kehotettava ilmoittamaan viipymättä kaikista edellä mainittuihin viittaavista oireista (ks. kohta 4.4).

Jos kahden perättäisen Macugen-injektion jälkeen viikon 12 käynnillä näöntarkkuus on heikentynyt vähintään 15 kirjainta, Macugen-hoidon lopettamista tai keskeyttämistä on harkittava.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Mitään erityistoimia ei tarvita.

Heikentynyt maksan toiminta

Vaikka Macugenia ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ei tämän potilasryhmän suhteen kuitenkaan tarvita erityisiä varotoimenpiteitä (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Macugenin käyttöä ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt vaikeasti. Annosmuutoksia ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Macugenin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain injektiona silmän lasiaiseen.

Macugen-liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta (ks. kohta 6.6).

Injektio on annettava aseptisissä olosuhteissa, joihin sisältyy kirurgian vaatimustason mukainen käsien desinfiointi, steriilien suojakäsineiden, steriilin suojatakin ja steriilien luomenlevittimien (tai vastaavan suojavarusteen) käyttö sekä (tarvittaessa) mahdollisuus steriiliin etukammiopestoon. Ennen injektiota silmä on puudutettava riittävällä tavalla ja potilaalle on annettava paikallisesti annosteltavaa laajakirjoista mikrobilääkettä.

Esitäytetyssä ruiskussa on valmistetta ylimäärin. Esitäytetyn ruiskun sisältämän kokonaistilavuuden injisointi voi johtaa yliannostukseen (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet koskien ylimääräisen nestetilavuuden poistamista ennen injektion antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Aktiivinen silmän tai silmää ympäröivän alueen tulehdus tai epäily tällaisesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Endoftalmiitti

Lasiaiseen annettavaan injektioihin liittyy endoftalmiitin riski: kliinisissä Macugen-tutkimuksissa endoftalmiitin ilmaantuvuus oli 0,1 % injektiota kohti (ks. kohta 4.2).

Silmänpaineen nousu

Lasiaiseen annettu injektio voi nostaa silmänpainetta ohimenevästi. Siksi injektion jälkeen on varmistettava näköhermon pään perfuusio ja hoidettava silmänpaineen nousu asianmukaisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa on myös raportoitu pieni riski silmänsisäisen paineen hitaaseen pysyvään nousuun (ks. kohta 4.8).

Verenvuoto lasiaiseen

Pegaptanibi-injektion jälkeen voi ilmetä verenvuotoja lasiaiseen heti (injektion antopäivänä) tai myöhemmin (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyysreaktiot

Pegaptanibin markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa on havaittu anafylaksi / anafylaksia muistuttavia reaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, useiden tuntien sisällä lasiaiseen annettusta pegaptanibi-injektioista. Näissä tapauksissa ei ole osoitettu suoraa yhteyttä Macugeniin, injektion valmistelussa käytettyihin muihin hoitomuotoihin tai mihinkään muuhunkaan tekijään.

Systeemiset vaikutukset

Silmän lasiaiseen annettujen VEGF:n estäjäinjektioiden jälkeen on raportoitu systeemisiä haittatapahtumia, mm. verenvuotoa muualla kuin silmässä ja tromboembolisia valtimotapahtumia. On teoriassa mahdollista, että niillä on yhteys VEGF:n estoon. Hoidon turvallisuudesta potilailla, joilla on

anamneesissa aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, on rajallisesti tietoa. Tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8, Valmisteryhmään liittyvät haittavaikutukset).

Ylimääräinen nestetilavuus

Esitetytyn ruiskun koko tilavuuden injisointi voi johtaa vakaviin haittatapahtumiin; siksi ylimääräinen nestetilavuus on poistettava ennen injektion antoa (ks. kohdat 4.8 ja 6.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Macugenilla ei ole tehty lääkeyhteisvaikutustutkimuksia. Pegaptanibi metaboloituu nukleaasien välityksellä, ja siksi sytokromi P450 -välitteiset lääkeyhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Kahdessa varhaisvaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaat saivat joko pelkkää Macugenia tai Macugenia yhdessä fotodynaamisen hoidon kanssa, pegaptanibin farmakokinetiikassa plasmassa ei todettu eroja ryhmien välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pegaptanibin käyttöä raskausaikana ei ole tutkittu. Eläintutkimukset ovat riittämättömiä, mutta niissä on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun systeemiset altistustasot ovat olleet korkeita (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Silmään annettaessa systeeminen altistus pegaptanibille on odotettavasti erittäin vähäinen. Tästä huolimatta Macugenia tulee käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Macugen ihmisen rintamaitoon. Macugenia ei suositella käytettäväksi imetysaikana.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa Macugen-valmisteiden vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläintutkimuksissa ei havaittu mitään vaikutusta uros- eikä naarashiirten hedelmällisyyteen. Ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Macugen-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska lasiaiseen annettun Macugen-injektion jälkeen näkökyky voi hämärtyä ohimenevästi. Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkökyky normalisoituu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valtaosa Macugen-valmisteiden annon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista liittyy toimenpiteeseen eli lasiaiseen annettavaan injektioon.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja Macugen-injektion jälkeen esiintyneitä silmähaittoja olivat etukammion inflammaatio, silmäkipu, silmänpaineen nousu, keratitiis punctata, lasiaiskellujat ja lasiaisen samentumat. Harvemmin ilmoitettuja vakavia silmään kohdistuneita haittatapahtumia olivat endoftalmiitti, verenvuoto verkkokalvoon, verenvuoto lasiaiseen ja verkkokalvon irtauma.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat turvallisuustiedot ovat yhteenveto kaikista mahdollisesti toimenpiteeseen ja lääkkeeseen liittyneistä haittatapahtumista 295 potilaalla, joiden annos oli 0,3 mg. Haittavaikutukset on lueteltu

elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin: erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on kursivoitu.

MedDRA elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	<i>anafylaktinen reaktio*</i>
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	painajaiset; masennus
Hermosto	
Yleiset	päänsärky
Silmät	
Hyvin yleiset	silmän etukammion tulehdus; silmäkipu; silmänpaineen nousu; pinnallinen, epäspesifinen sarveiskalvotulehdus (keratitis punctata); ”liikkuvat roskat” lasiaisessa; lasiaisen samentumat
Yleiset	epänormaali tunne silmässä; kaihi; sidekalvon verenvuoto; sidekalvon verokkyys; sidekalvon turvotus; sidekalvotulehdus; sarveiskalvon dystrofia; sarveiskalvon epiteelin vaurio; sarveiskalvon epiteelin häiriö; sarveiskalvon turvotus; silmän kuivuus; endoftalmiitti; silmän eritevuoto; silmätulehdus; silmän ärsytys; silmän kutina; silmän punoitus; silmän turvotus; silmäluomen turvotus; lisääntynyt kyynelmuodostus; makulan rappeuma; mydriaasi; epämiellyttävä tunne silmässä; silmän hypertensio; periorbitaalinen hematooma; valonarkuus; fotopsia; verkkokalvon verenvuoto; näkökyvyn hämärtyminen; näöntarkkuuden heikkeneminen; näköhäiriö; lasiaisen irtauma; lasiaisen häiriö.
Melko harvinaiset	silmien väsyminen; luomitulehdus; allerginen sidekalvotulehdus; sarveiskalvon keräytymät; silmän verenvuoto; silmäluomien kutina; sarveiskalvotulehdus; lasiaisen verenvuoto; pupillirefleksin heikkeneminen; sarveiskalvon hiertymä; verkkokalvon eksudaatit; silmäluomen ptoosi; verkkokalvon arpeuma; luomirakkula; sarveiskalvon eroosio; silmänpaineen aleneminen; reaktio pistokohdassa; vesikellomuodostus pistokohdassa; verkkokalvon irtauma; sarveiskalvon häiriö; verkkokalvoaltimon tukkeuma; verkkokalvon repeämä; luomenreunan uloskääntymä; silmän liikehäiriö; silmäluomen ärsytys; verenvuoto etukammioon; pupillin häiriö; värikanalon häiriö; silmän keltaisuus; anteriorinen uveiitti; silmän keräytymät; värikanalvotulehdus; näköhermon pään kovertuminen; pupillin epämuotoisuus; verkkokalvolaskimon tukkeuma; lasiaisen prolapsi

Kuulo ja tasapainoelin Melko harvinaiset	kuuroutuminen; Ménièren taudin paheneminen; kiertohuimaus
Sydän Melko harvinaiset	sydämentykytys
Verisuonisto Melko harvinaiset	kohonnut verenpaine; aortan aneurysma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleiset Melko harvinaiset	rinorrea nenänielun tulehdus
Ruoansulatuselimistö Melko harvinaiset	oksentelu; ruoansulatushäiriöt
Iho ja ihonalainen kudος Melko harvinaiset	kosketusihottuma; ekseema; hiusten värimuutokset; ihottuma; kutina; yöhikoilu <i>angioedeema*</i>
Tuntematon	
Luusto, lihakset ja sidekudos Melko harvinaiset	selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Melko harvinaiset	väsytys; jäykkyys; kosketusarkuus; rintakipu; influenssaa muistuttavat sairaudet
Tutkimukset Melko harvinaiset	gammaglutamyyliintransferraasiaktiivisuuden lisääntyminen
Vammat ja myrkytykset Melko harvinaiset	silmän pinnan naarmuuntuminen

*Kokemukset markkinoille tulon jälkeen; ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Anafylaksi / anafylaksia muistuttavia reaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, on ilmoitettu esiintyneen useiden tuntien sisällä siitä, kun pegaptanibia on annettu yhdessä erilaisten injektion valmistelussa käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vakavaa silmänsisäisen paineen nousua on raportoitu, kun esitetyssä ruiskussa olevaa ylimääräistä nestetilavuutta ei ole poistettu ennen injektion antoa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa on myös raportoitu silmänsisäisen paineen pientä pysyvää nousua toistuvien silmän lasiaisinjektioiden jälkeen. Silmänsisäisen paineen nousun todennäköisyys lisääntyi kertoimella 1,128 jokaisen lasiaisinjektion myötä (p=0,0003). Silmänsisäisen paineen nousun esiintyvyydessä ei havaittu tilastollista eroa silmänsisäisestä paineen noususta tai glaukoomasta aikaisemmin kärsineiden potilaiden ja ilman näitä tekijöitä olleiden potilaiden välillä.

Valmisteryhmään liittyvät haittavaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa muualla kuin silmässä esiintyneiden verenvuotojen kokonaisfrekvenssi oli hieman suurentunut potilailla, jotka saivat endoteelikasvutekijä VEGF:n estäjähoitoa silmän lasiaiseen. Tällä haittatapahtumalla saattaa olla yhteys systeemiseen VEGF:n estoon. Eri verenvuototyypeissä ei kuitenkaan havaittu johdonmukaista kaavaa. Tromboemboliset valtimotapahtumat (ATE) ovat systeemiseen VEGF:n estoon mahdollisesti liittyviä haittatapahtumia. On teoriassa mahdollista, että VEGF:n estäjien lasiaisensisäisen käytön jälkeen esiintyy tromboembolisia valtimotapahtumia kuten aivohalvaus- ja sydäninfarktitapahtumia.

Pegaptanibin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli silmänpohjan ikärappeuma tai diabeettinen makulaturvotus, todettiin joitakin tromboembolisia valtimotapahtumia. Pegaptanibi- ja verrokkiryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Macugenilla ei ole raportoitu yliannostustapauksia kliinisissä tutkimuksissa.

Liian suuren tilavuuden injisoinnista johtuva yliannostus (esim. kun esitäytetyssä ruiskussa olevaa ylimääräistä nestetilavuutta ei poisteta ruiskusta ennen injektiota) voi aiheuttaa silmänpaineen nousua (ks. kohta 4.8). Hoitavan lääkärin on aina poistettava ylimääräinen liuos ruiskusta kohdan 6.6 ohjeiden mukaisesti.

Yliannostustilanteessa on siis seurattava silmänpainetta, ja asianmukainen hoito on aloitettava, jos hoitava lääkäri katsoo sen aiheelliseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, silmän verisuonisairauksien lääkkeet, ATC-koodi: S01LA03

Vaikutusmekanismi

Pegaptanibi on pegyloitu muunneltu oligonukleotidi, joka sitoutuu spesifisesti ja suurella affiniteetilla ekstrasellulaariseen endoteelikasvutekijään (vascular endothelial growth factor, VEGF₁₆₅) ja estää sen toiminnan. VEGF on erittyvä proteiini, joka indusoi angiogeneesiä, verisuonen läpäisevyyttä ja tulehdusta, joiden kaikkien arvellaan vaikuttavan uudissuonitteisen, nesteisen, ikääntymiseen liittyvän makulan rappeuman etenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

VEGF₁₆₅ on VEGF:n isoformeista se, joka ensisijaisena osallistuu patologisen uudissuonituksen muodostumiseen silmässä. VEGF₁₆₅:n selektiivinen esto pegaptanibilla suppressoi eläimillä patologistista uudissuonittumista yhtä tehokkaasti kuin kokonaisvaltainen VEGF:n esto. Toisin kuin kokonaisvaltainen VEGF:n esto, pegaptanibi kuitenkin säästi normaalin verisuoniston.

Kaikilla Macugenilla hoidetuilla potilailla, joilla oli nesteinen, ikääntymiseen liittyvä makulan rappeuma, leesio keskimmäisen kokonaisuuden kasvu pieneni, suonikalvoston uudissuonittuminen väheni ja fluoreseiinilla värjäytynyt alue pieneni.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pegaptanibia on tutkittu uudissuonitteisen, nesteisen, ikääntymiseen liittyvän makulan rappeuman hoidossa kahdessa kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (EOP1003; EOP1004), joiden tutkimusasetelmat olivat identtiset. Tutkimuksissa hoidettiin yhteensä 1 190:tä potilasta (892 potilasta sai Macugenia, 298 näennäisinjektion vertailuhoitona). Potilaiden mediaani-ikä oli 77 vuotta. Kaikissa hoitoryhmissä hoitokertoja potilasta kohti oli keskimäärin 8,4–8,6 yhdeksästä mahdollisesta kerrasta.

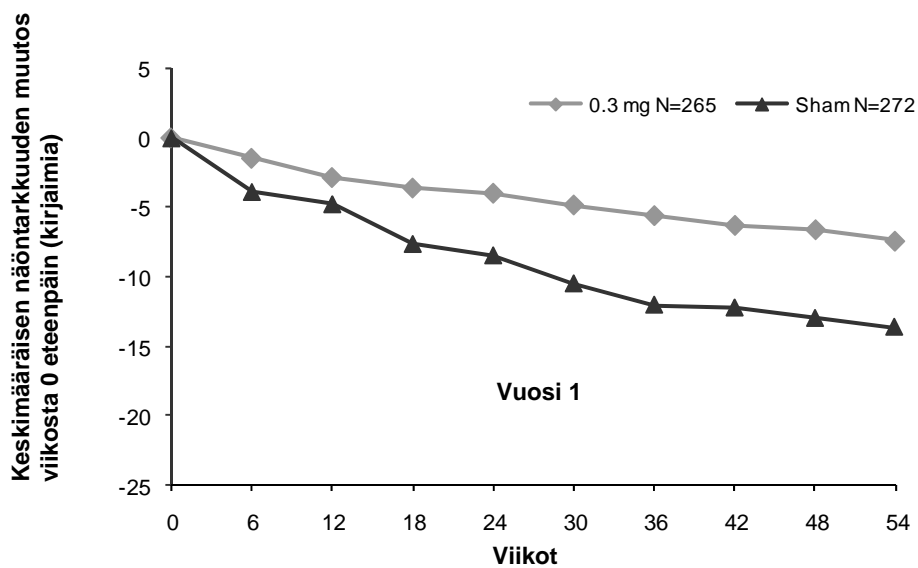
Potilaat satunnaistettiin saamaan joko näennäisinjektion tai 0,3 mg, 1 mg tai 3 mg Macugenia lasiaisensisäisenä injektiona kuuden viikon välein 48 viikon ajan. Tutkijat saivat harkintansa mukaan antaa fotodynaamista hoitoa verteporfiinilla potilaille, joiden leesio oli pääasiassa klassinen.

Näihin kahteen tutkimukseen otettiin mukaan mm. potilaita, joilla oli kaikkia uudissuonitteisen, nesteisen, ikääntymiseen liittyvän makulan rappeuman alatyyppejä (25 %:lla vallitsevasti klassinen, 39 %:lla piilevä ilman klassisia leesioita ja 36 %:lla minimaalisen klassinen); leesioita, joiden koko oli ≥ 12 -kertainen papillan mittaan nähden; joissa enintään 50 %:n alueella oli verkkokalvonalaista

verenvuotoa ja/tai enintään 25 %:n alueella sidekudosarpi tai atrofinen vaurio. Potilaat olivat saaneet fotodynaamista hoitoa enintään kerran ennen Macugenia, ja tutkittavan silmän näöntarkkuus lähtötilanteessa oli 20/40–20/320.

Yhden vuoden kuluttua pegaptanibi 0,3 mg -hoidolla saavutettu hyöty todettiin tilastollisesti merkitseväksi tehon ensisijaisen päätapahtuman (niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus heikkeni alle 15 kirjainta logaritmisella asteikolla) suhteen (ennalta suunnitellussa yhdistetyssä analyysissä: pegaptanibi 0,3 mg 70 % vs näennäisinjektio 55 %, $p = 0,0001$; EOP1003: pegaptanibi 0,3 mg 73 % vs näennäisinjektio 59 %, $p = 0,0105$; EOP1004: pegaptanibi 0,3 mg 67 % vs näennäisinjektio 52 %, $p = 0,0031$).

Keskimääräinen näöntarkkuus



N = tutkimukseen otetut potilaat

Pegaptanibi 0,3 mg -hoidon hyöty osoitettiin riippumatta lähtötilanteen leesion alatyypistä, leesion koosta, näöntarkkuudesta, iästä, sukupuolesta, värikalvon pigmentaatiosta ja/tai aiemmin tai lähtötilanteessa annetusta fotodynaamisesta hoidosta.

Ensimmäisen vuoden lopussa (vk 54) 1 053 potilasta satunnaistettiin uudelleen joko lopettamaan hoito tai jatkamaan sitä viikon 102 loppuun asti.

Hoitohyöty säilyi keskimäärin 102 viikkoa; näöntarkkuus säilyi potilailla, jotka uudelleensatunnaistettiin jatkamaan pegaptanibi-hoitoa. Niillä potilailla, jotka vuoden hoidon jälkeen uudelleensatunnaistettiin lopettamaan pegaptanibi-hoito, näöntarkkuus heikkeni toisen vuoden aikana.

Yhteenveto keskimääräisistä näöntarkkuuden muutoksista lähtötilanteesta viikoille 6, 12, 54 ja 102						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3 - 0,3	0,3- keskeyttäneet	Näennäis-näennäis/näennäis+ keskeyttäneet	0,3 - 0,3	0,3- keskeyttäneet	Näennäis-näennäis/näennäis+ keskeyttäneet
n	67	66	54	66	66	53
Keskimääräinen näöntarkkuuden muutos vk 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Keskimääräinen näöntarkkuuden muutos vk 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Keskimääräinen näöntarkkuuden muutos vk 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Keskimääräinen näöntarkkuuden muutos vk 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Tutkimustiedot kahden vuoden ajalta osoittavat, että Macugen-hoito olisi aloitettava mahdollisimman varhain. Pitkälle edenneessä sairaudessa on Macugen-hoitoa aloitettaessa ja jatkettaessa arvioitava mahdollisuudet säilyttää käyttökelpoinen näkökyky sairaassa silmässä.

Samanaikaisesti molempiin silmiin annettavaa Macugen-hoitoa ei ole tutkittu.

Macugen-hoidon turvallisuus ja teho on osoitettu kahteen vuoteen asti.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Macugenin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien ikääntymiseen liittyvän makulan rappeuman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eläimen lasiaiseen annettu pegaptanibi imeytyy silmästä hitaasti systeemiverenkiertoon. Imeytymisnopeus silmästä on pegaptanibin eliminaation ja kudoksiin uudelleenjakautumisen nopeuteen eniten vaikuttava tekijä eläimillä ja todennäköisesti myös ihmisellä. Ihmisellä pegaptanibin keskimääräinen \pm SD puoliintumisaika plasmassa oli yhteen silmään annetun 3 mg annoksen (10 kertaa suositusannos) jälkeen 10 ± 4 vuorokautta.

Enimmäispitoisuus ihmisen plasmassa on keskimäärin 80 ng/ml, ja se saavutetaan 1–4 vuorokauden kuluessa yhteen silmään annetusta 3 mg:n annoksesta. Tällä annoksella plasman keskimääräinen AUC-arvo on noin 25 mikrog·h/ml. Lasiaiseen annettu pegaptanibi ei kerry plasmaan, kun antoväli on kuusi viikkoa. Jos annos on alle 0,5 mg/silmä, plasman pegaptanibipitoisuus ei todennäköisesti ylitä arvoa 10 ng/ml.

Lasiaiseen annetun pegaptanibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole arvioitu ihmisellä, mutta kanilla, koiralla ja apinalla se on noin 70–100 %.

Eläimillä, joille pegaptanibia annettiin enintään 0,5 mg/silmä molempiin silmiin, plasman pegaptanibipitoisuudet olivat 0,03–0,15 % lasiaisnesteen pitoisuudesta.

Jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio

Laskimoon annettu pegaptanibi jakautuu hiirellä, rotalla, kanilla, koiralla ja apinalla ensisijaisesti plasmaan; se ei jakaudu laajalti perifeerisiin kudoksiin. Kun kanin kummankin silmän lasiaiseen annettiin radioaktiivisesti merkitty pegaptanibi-annos, se oli 24 tunnin kuluttua jakautunut pääasiassa lasiaisnesteeseen, verkkokalvoon ja kammionesteeseen. Kun kanille annettiin lasiaiseen ja laskimoon radioaktiivisesti merkitty pegaptanibi-annos, suurimmat radioaktiivisuuspitoisuudet (lukuun ottamatta silmää, jonka lasiaiseen annos injisoitiin) todettiin munuaisissa. Kun kanille annetaan laskimoon ja lasiaiseen radioaktiivisesti merkitty Macugenin kerta-annos, plasmasta ja virtsasta todetaan nukleotidia, 2'-fluorouridiinia. Pegaptanibi metaboloituu endo- ja eksonukleaasien välityksellä. Kanilla pegaptanibi eliminoituu kanta-aineena ja metaboliitteina ensisijaisesti virtsaan.

Erityisryhmät

Pegaptanibin farmakokinetiikka on samankaltainen nais- ja miespotilaille ja ikäryhmässä 50–90-vuotiaat.

Pegaptanibinatriumia ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min. Jos kreatiniinipuhdistuma pienenee määrään 20 ml/min, pegaptanibin AUC-arvo voi jopa 2,3-kertaistua. Mitään erityistoimia ei tarvita potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 20 ml/min ja jotka saavat pegaptanibinatriumia 0,3 mg:n suositusannoksella.

Pegaptanibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Näillä potilailla systeeminen altistus on kuitenkin odotettavasti hyvin siedetyllä vaihteluvälillä, koska 10-kertainenkin pegaptanibiannos (3 mg/silmä) oli hyvin siedetty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Pegaptanibin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Hiirelle laskimoon annettu 1–40 mg/kg/vrk pegaptanibia ei aiheuttanut emotoksisuutta eikä viitteitä teratogeenisuudesta tai sikiökuolleisuudesta. Ruumiinpainon pienenemistä (5 %) ja etukäpälien varvasluiden luutumisen erittäin lievää viivästyistä havaittiin altistustasoilla, joilla AUC-arvo oli yli 300-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan AUC-arvoon. Siksi näiden löydösten kliinistä merkitystä pidetään vähäisenä. Ryhmässä, jonka annos oli 40 mg/kg/vrk, pegaptanibipitoisuudet lapsivedessä olivat 0,05 % pitoisuuksista emon plasmassa. Lisääntymistoksisuutta kaneilla ei ole tutkittu. Saatavilla ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin arvioida urosten tai naaraiden pariutumista tai hedelmällisyysindeksejä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumfosfaattimonohydraatti, yksiemäksinen
Natriumfosfaattiheptahydraatti, kaksiemäksinen
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Injisoitavan liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (alle 25 °C) ennen injisointia.

Tämä lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä yli kahden viikon ajan.
Kontaminaation estämiseksi ruiskua ei saa ottaa pois pussista ennen kuin potilas on valmisteltu injektiota varten.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi pahvipakkaus sisältää pussin, jossa on 1 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia). Ruisku on suljettu elastomeerisella (bromobutylikumisella) männän tiivistetulpalla, männänvarrella ja liikkumisen estävällä muoviklipsillä. Ruiskussa on valmiina polykarbonaatista tehty muovinen luer lock -sovitin, jossa on elastomeerinen kärkisuojuus (bromobutyylili / syntettilinen isopreeni).

Yksi esitäytetty ruisku sisältää noin 0,25–0,27 ml liuosta.
Yksi pahvipakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun pussissa (kerta-annospakkaus).
Pakkaus ei sisällä neulaa.

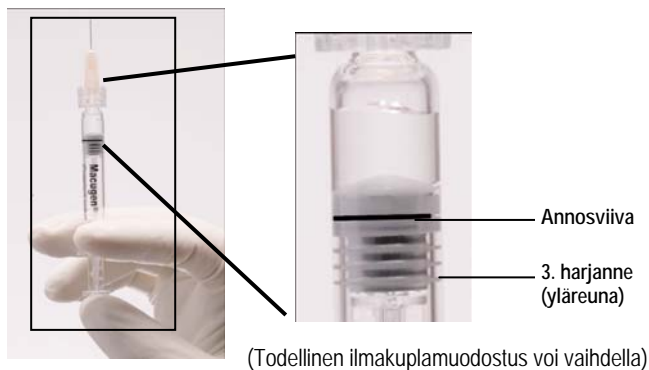
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Macugen on tarkoitettu vain kerta-antoon. Jos injektioeste näyttää samealta, siinä on hiukkasia tai ruiskussa näkyy viitteitä vaurioitumisesta tai jos muoviklipsi puuttuu tai se ei ole kiinni ruiskussa, älä käytä kyseistä Macugen-annosta.

Irrota ruiskusta ennen injektion antoa muoviklipsi ja poista kärkisuojuus. Kiinnitä luer lock -sovittimeen 27 tai 30 gaugen x 1/2 tuuman injektioneula lääkevalmisteen annostelemiseksi (ks. kuva 1 alla).

VAROITUS: Esitäytetyssä ruiskussa on 250–270 mikrolitraa lääkevalmistetta, mikä ylittää suositusannoksen tilavuuden (90 mikrolitraa). Osa ruiskussa olevasta nestetilavuudesta on siis poistettava ennen lääkkeen antoa. Noudata seuraavia ohjeita ylimääräisen nestetilavuuden poistamiseksi ennen injektion antoa.

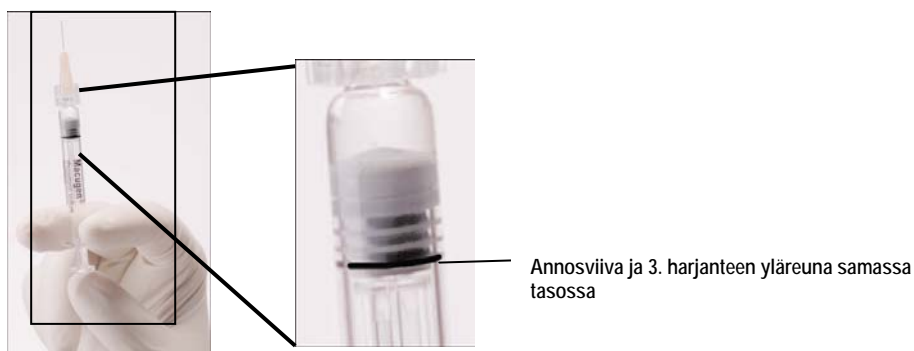
Kuva 1. Ennen ilmakuplan ja lääkkeen ylimäärän poistoa



Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja tarkista, ettei ruiskussa ole ilmakuplia. Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, niin että ilmakuplat nousevat ruiskun yläpäähän.

Paina mäntää **HITAASTI** kaikkien ilmakuplien ja ylimääräisen lääkkeen poistamiseksi siten, että **tiivistetulpan 3. harjanteen yläreuna on samassa linjassa ruiskuun painetun mustan annosviivan kanssa (ks. kuva 2. alla). Älä vedä mäntää enää takaisinpäin.**

Kuva 2. Ilmakuplan ja lääkkeen ylimäärän poiston jälkeen



Injisoi sitten ruiskussa oleva jäljellä oleva sisältö.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/05/325/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31/01/2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19/11/2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa sovittava lopullisista koulutusmateriaaleista jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa jokaisessa jäsenvaltiossa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Macugen tuodaan markkinoille tai on markkinoilla, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa käytyjen keskustelujen jälkeen ja heidän kanssaan sovitun mukaisesti kaikki mahdollisesti Macugen-valmistetta käyttävät silmäklinikat saavat päivitetyn lääkäreiden koulutuspaketin, joka sisältää seuraavat osat:

- valmisteyhteenvedo
- turvallisuuseseite lääkäreille
- video injektion annosta lasiaiseen
- kuvallinen ohje injektion annosta lasiaiseen

- tietoa potilaalle.

Lääkäreille tarkoitetun turvallisuusesitteen on sisällettävä seuraavat pääkohdat:

- a) lääkkeen anto lasiaiseen samalla tavalla kuin kliinisissä päätutkimuksissa, myös tehdyt tekniset parannukset
- b) povidonijodin käyttö
- c) luomien puhdistus
- d) anestesian käyttö kivun estoon
- e) steriilin tekniikan käyttö infektioriskin minimoimiseksi
- f) antibioottien käyttö
- g) lasiaiseen annettavan injektion pistotekniikka
- h) lasiaisensisäiseen injisointiin liittyvien haittatapahtumien tärkeimmät merkit ja oireet mukaan lukien endoftalmiitti, silmänsisäisen paineen nousu, verkkokalvovaurio, silmänsisäinen verenvuoto, traumaattinen kaihi, yliherkkyys ja ylimääräisen tilavuuden injisointi
- i) silmänpaineen hoito
- j) endoftalmiitin hoito
- k) ymmärrys endoftalmiitin kehittymiseen myötävaikuttavista riskitekijöistä
- l) vakavien haittatapahtumien ilmoittaminen (muistutusapuväline).

Potilasinformaation on sisällettävä seuraavat pääkohdat:

- m) lasiaisensisäiseen injisointiin liittyvien vakavien haittatapahtumien tärkeimmät merkit ja oireet mukaan lukien endoftalmiitti, silmänsisäisen paineen nousu, verkkokalvovaurio, silmänsisäinen verenvuoto, traumaattinen kaihi, yliherkkyys ja ylimääräisen tilavuuden injisointi
- n) milloin on heti hakeuduttava lääketieteelliseen hoitoon.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macugen 0,3 mg injektioneste, liuos

pegaptanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää riittävän määrän lääkettä yhteen 90 mikrolitran kerta-annokseen, joka sisältää pegaptanibinatriumia vastaten 0,3 mg:aa oligonukleotidin vapaata happoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, yksiemäksinen natriumfosfaattimonohydraatti, kaksiemäksinen natriumfosfaattiheptahydraatti, natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

Riittää 0,3 mg:n kerta-annokseen 90 mikrolitran nestetilavuudessa.

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun, jossa on valmiina männän tiivistetulppea ja männänvarsi.

Pakkaus ei sisällä neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain silmän lasiaiseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Poista ylimääräinen nestetilavuus ennen injektion antoa.

Tällöin tiivistetulpun 3. harjanteen yläreuna on samassa linjassa ruiskuun painetun mustan annosviivan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/325/002

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Macugen 0,3 mg injektioneste

pegaptanibi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Kerta-annos: 0,3 mg/90 µl

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Suojapussi, jossa on esitäytetty ruisku, männän tiivistetulppa ja valmiiksi kiinnitetty männänvarsi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macugen 0,3 mg injektioneste, liuos

Pegaptanibi

Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Kerta-annos: 0,3 mg/90 µl

6. MUUTA

Avaa suojapussi vasta kun potilas on valmisteltu injektiota varten.

VAROITUS: Poista ylimääräinen nestetilavuus ennen injektion antoa.

Tällöin tiivistetulpan 3. harjanteen yläreuna on samassa linjassa ruiskuun painetun mustan annosviivan kanssa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Macugen 0,3 mg injektioneste, liuos pegaptanibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat hoidon tällä lääkkeellä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Macugen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Macugenia
3. Miten saat Macugenia
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Macugenin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Macugen on ja mihin sitä käytetään

Macugen on silmään pistettävä liuos. Lääkkeen vaikuttava aine, pegaptanibi, estää endoteeli-kasvutekijä 165:n (VEGF₁₆₅) eli erään silmän poikkeavaan uudissuonimuodostukseen osallistuvan tekijän toimintaa.

Macugenilla hoidetaan silmänpohjan rappeumaa, jonka riski lisääntyy iän myötä. Tämä sairaus johtaa näönmenetykseen, joka johtuu silmän takaosassa olevan verkkokalvon keskeisen osan (makula) vaurioitumisesta. Makula mahdollistaa tarkan keskeisen näön, jota tarvitaan autoa ajettaessa, pienikokoista tekstiä luettaessa ja muissa samantyyppisissä tehtävissä.

Makulan rappeumassa verkkokalvon ja sen keskeisen osan (makulan) alle kasvaa epänormaaleja verisuonia (tätä nimitetään suonikalvoston uudissuonittumiseksi). Näistä uusista verisuonista voi vuotaa verta ja nestettä, mikä aiheuttaa makulan pullistumisen tai työntymisen ylöspäin. Tällöin keskeinen näöntarkkuus vääristyy tai tuhoutuu. Jos näin käy, potilas voi menettää näkönsä nopeasti ja vaikeaa-asteisesti. Macugen estää epänormaalien verisuonten kasvamista ja vuotamista. Lääkettä käytetään kaikenlaisen suonikalvoston uudissuonittumisen hoitoon aikuispotilailla, joilla on nesteinen, ikääntymiseen liittyvä makulan rappeuma.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Macugenia

Sinulle ei saa antaa Macugenia

- jos olet allerginen pegaptanibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen tai epäilty silmän tai silmää ympäröivän alueen tulehdus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Macugenia.

Toisinaan silmässä voi esiintyä tulehdusta tai verenvuotoa Macugen-ruiskeen annon jälkeen (injektiota seuraavien kahden viikon kuluessa). On tärkeää, että nämä vaivat havaitaan ja hoidetaan mahdollisimman pian. Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista: silmäkipu tai epämiellyttävän tunteen voimistuminen silmässä, silmän punoituksen paheneminen, näkökyvyn hämärtyminen tai heikkeneminen, lisääntynyt valonarkuus, näkökentässäsi näkyvien pienten pilkkujen

lisääntyminen. Jos et jostakin syystä saa yhteyttä omaan lääkäriisi, käänny heti toisen silmälääkärin puoleen.

Joskus paine hoidetussa silmässä kohoaa hetkellisesti heti ruiskeen annon jälkeen. Siksi lääkäri saattaa mitata silmänpaineesi jokaisen ruiskeen jälkeen.

Pian lääkeruiskeen jälkeen voi esiintyä vakavia allergiareaktioita. Mahdolliset oireet kuvataan tämän selosteen kohdassa 4, jossa on myös toimintaohjeet tällaisten tilanteiden varalta.

Lapset ja nuoret

Macugenia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Macugen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Macugenin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Macugenia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ylitä sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä. Jos olet raskaana, keskustele asiasta hoitavan lääkärin kanssa ennen Macugen-hoitoa.
- Macugenin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko Macugen ihmisen rintamaitoon. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen Macugen-hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Macugenin annon jälkeen näkökykysi voi hämärtyä ohimenevästi. Jos näin käy, älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin näkökykysi on normalisoitunut.

Tärkeää tietoa Macugenin sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 90 mikrolitran annos eli se on olennaisesti natriumiton (ks. kohta 6).

3. Miten saat Macugenia

Kaikki Macugen-ruiskeet antaa silmälääkäri.

Macugen annetaan yhtenä ruiskeena (0,3 mg) silmään kuuden viikon välein (eli 9 kertaa vuodessa). Lääke ruiskutetaan silmän lasiaiseen, joka on silmän sisällä olevaa hyytelöistä ainetta. Lääkäri seuraa tilaasi ja päättää Macugen-hoidon kestosta.

Lääkäri voi pyytää sinua käyttämään silmään annosteltavia antibioottitippoja tai pesemään silmäsi huolellisesti ennen hoitoa. Lääkäri antaa sinulle myös paikallisuudutetta. Se estää tai vähentää ruiskeeseen mahdollisesti liittyvää kipua.

Muista kertoa lääkärillesi, jos sinut on todettu allergiseksi jollekin aineelle.

Sinua voidaan pyytää käyttämään silmään annosteltavia antibioottitippoja (tai muunlaisia antibioottivalmisteita) kunkin ruiskeen jälkeen silmätulehduksen estämiseksi.

Jos sinulle on annettu enemmän Macugenia kuin pitäisi

Jos silmään pistetään liian suuri tilavuus Macugen-lääkettä, silmänpaine voi suurentua vakavasti. Jos sinulla on milloin tahansa näköhäiriöitä, epä mukava tunne silmässä, silmäkipua, silmän punoitusta tai pahoinvointia tai oksentelua, ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin ja kerro hänelle oireista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu vakava allerginen reaktio kuten anafylaksi tai angioedeema (oireet, ks. kuvaus jäljempänä) pian ruiskeen annon jälkeen. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista pian ruiskeen jälkeen: äkillinen hengitysvaikeus tai hengityksen vinkuna, suun, kasvojen, käsien tai jalkojen turpoaminen, ihon kutina, pyörtäminen, pulssin nopeutuminen, mahakouristukset, pahoinvointi, oksentelu tai ripuli. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei pystytä arvioimaan saatavilla olevien tietojen pohjalta.

Toisinaan silmän sisäosa voi tulehtua Macugenin antoa seuraavien kahden viikon kuluessa. Sinulla mahdollisesti ilmenevät oireet on kuvailtu tämän pakkausselosteen kohdassa 2 ("Varoitukset ja varotoimet"). Ole hyvä ja lue kohta 2. Siinä kerrotaan, mitä sinun tulee tehdä, jos sinulla ilmenee jokin mainituista oireista.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

Nämä haittavaikutukset johtuvat todennäköisemmin ruiskeen annosta kuin itse lääkkeestä, ja niitä ovat

- silmätulehdus
- silmäkipu
- kohonnut silmänpaine
- pienet jäljet silmäpinnassa (pinnallinen sarveiskalvotulehdus)
- pienet hiukkaset tai pilkut näkökentässäsi (roskat tai samentumat lasiaisessa).

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

Muita silmään kohdistuneita yleisiä haittavaikutuksia, joiden ilmoitettiin mahdollisesti liittyneen lääkkeeseen tai ruiskeen antoon:

- näön hämärtyminen
- näköhäiriö
- epämiellyttävä tunne silmässä
- näkökyvyn heikkeneminen
- lisääntynyt valonarkuus, välähdykset silmissä
- verenvuoto silmän (silmaukuopan) ympärillä
- silmien verekyys (sidekalvon verenvuoto)
- silmän sisällä olevan hyytelömäisen aineen (lasiainen) häiriö, kuten siirtyminen pois paikoiltaan tai repeäminen (lasiaisen irtauma)
- mykiön samentuminen (kaihi)
- silmän pintakerroksen (sarveiskalvon) häiriö
- silmäluomen turvotus tai tulehdus, silmäluomen sisäosan tai silmän ulkopinnan (sidekalvon) turvotus
- silmätulehdus, kyynelvuoto, sidekalvotulehdus (konjunktiviitti), silmän kuivuminen, eritevuoto silmästä, silmän ärsytys, silmän kutina, silmän punoitus tai pupillin laajeneminen.

Muita yleisiä haittavaikutuksia, jotka eivät kohdistuneet näkökykyyn, mutta joiden ilmoitettiin luultavasti johtuneen joko lääkkeestä tai ruiskeen annosta:

- päänsärky
- nuhamainen vuoto nenästä.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta)

Melko harvinaisia silmään kohdistuneita haittavaikutuksia, joiden ilmoitettiin luultavasti johtuneen joko lääkkeestä tai ruiskeen annosta:

- silmän tai silmän ulkopinnan tulehdus
- verenvuoto silmässä tai silmän sisäosassa (lasiaisessa)
- silmien väsyminen
- silmänpinnan keskusosan tulehdus (keratiitti)
- pienet keräytymät silmässä tai silmänpinnalla (sarveiskalvossa), keräytymät silmän takaosassa
- silmäluomien kutina
- silmän häiriintynyt reaktio valolle (pupillirefleksin heikkeneminen)
- pieni eroosio silmän keskusosan pinnalla (sarveiskalvossa)
- silmäluomen riippuminen
- arpeuma silmän sisällä (verkkokalvossa)
- tulehduksesta johtuva pieni pullistuma silmäluomessa (luomirakkula)
- silmänpaineen aleneminen
- reaktio pistokohdassa, vesirakkula pistokohdassa
- silmän takaosan kerroksen (verkkokalvon) siirtyminen pois paikoiltaan tai repeäminen
- pupillin tai värikalvon häiriö
- verkkokalvoaltimon tukkeuma
- luomenreunan uloskääntymä, silmän liikehäiriö, silmäluomen ärsytys
- verta silmässä, silmän värjäytyminen, keräytymät silmässä
- silmätulehdus (värikalvotulehdus)
- näköhermon pään kovertuminen
- pupillin epämuotoisuus
- silmän takaosan laskimon tukkeutuma
- silmän sisällä olevan hyytelömäisen aineen vuoto.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia, jotka eivät kohdistuneet näkökykyyn, mutta joiden ilmoitettiin luultavasti johtuneen joko lääkkeestä tai ruiskeen annosta:

- painajaiset, masennus, kuuroutuminen, kiertoahuimaus
- sydämentykytys, korkea verenpaine, aortan laajeneminen
- ylähengitysteiden tulehdus, oksentelu, ruoansulatushäiriöt
- ihon ärsytys ja tulehdus, hiusten värimuutokset, ihottuma, kutina
- yöhikoilu, selkäkipu, väsymys, vapina, kosketusarkuus, rintakipu, äkillinen kuume ja flunssan kaltaiset oireet (yleistyneet säröt ja kivut)
- maksaentsyymiarvojen suureneminen, nirhaumat.

Toistuvien silmäinjektioiden jälkeen on olemassa pieni riski, että silmänsisäinen paine nousee pysyvästi vähäisessä määrin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Macugenin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.

Lääke on hävitettävä, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä yli kahden viikon ajan.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Macugen sisältää

- Vaikuttava aine on pegaptanibi. Yhdestä esitäytetystä kerta-annosuiskusta saadaan 0,3 mg pegaptanibia 90 mikrolitran nestetilavuudessa.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, yksiemäksinen natriumfosfaattimonohydraatti, kaksiemäksinen natriumfosfaattiheptahydraatti, natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn) ja injektioneisteisiin käytettävä vesi. Lisätietoa Macugenin sisältämästä natriummäärästä, ks. kohta 2.

Macugenin kuvaus ja pakkauskoko

Macugen injektioneeste, liuos toimitetaan kerta-annospakkauksessa.

Yksi pahvipakkaus sisältää pussin, jossa on esitäytetty ruisku (tyypin I lasia). Ruiskuun on esitäytetty 0,25–0,27 ml liuosta, ja se on suljettu elastomeerisellä männän tiivistetulpalla, männänvarrella ja liikkumisen estävällä muoviklipsillä. Ruiskussa on valmiina polykarbonaatista tehty muovinen luer lock -sovitin, jossa on elastomeerinen kärkisuojuus. Pakkaus ei sisällä neulaa.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 0762

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

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

Kyropharm Ltd.
Τηλ: + 357 22 43 46 99

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VAROITUS: Esitetyssä ruiskussa on 250–270 mikrolitraa lääkevalmistetta, mikä ylittää suositusannoksen tilavuuden (90 mikrolitraa). Osa ruiskussa olevasta nestetilavuudesta on siis poistettava ennen lääkkeen antoa. Noudata seuraavia ohjeita ylimääräisen nestetilavuuden poistamiseksi ennen injektion antoa.

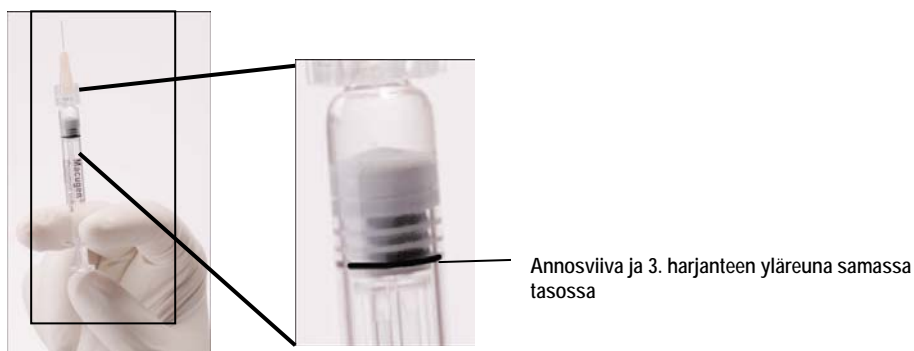
Kuva 1. Ennen ilmakuplan ja lääkkeen ylimäärän poistoa



Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja tarkista, ettei ruiskussa ole ilmakuplia. Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, niin että ilmakuplat nousevat ruiskun yläpäähän.

Paina mäntää **HITAASTI** kaikkien ilmakuplien ja ylimääräisen lääkkeen poistamiseksi siten, että **tiivistetulpan 3. harjanteen yläreuna on samassa linjassa ruiskuun painetun mustan annosviivan kanssa (ks. kuva 2 alla). Älä vedä mäntää enää takaisinpäin.**

Kuva 2. Ilmakuplan ja lääkkeen ylimäärän poiston jälkeen



Injisoi sitten ruiskussa oleva jäljellä oleva sisältö.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.