

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Macugen 0,3 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži dostatnu količinu za isporuku jedne doze od 90 mikrolitara koja sadrži pegaptanibnatrij, što odgovara 0,3 mg oligonukleotida u obliku slobodne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra i bezbojna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Macugen je indiciran za liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije u odraslih (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Macugen trebaju aplicirati samo oftalmolozi s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Prije provođenja intravitrealnoga postupka treba pažljivo ispitati postoje li reakcije preosjetljivosti u bolesnikovoj anamnezi (vidjeti dio 4.4).

Preporučena doza je 0,3 mg pegaptaniba, što odgovara 90 mikrolitara, a primjenjuje se jednom svakih šest tjedana (9 injekcija godišnje) intravitrealnom injekcijom u oboljelo oko.

Nakon injekcije su u bolesnika liječenih lijekom Macugen primijećena prolazna povišenja intraokularnog tlaka. Stoga treba kontrolirati perfuziju glave vidnog živca i intraokularni tlak. Nadalje, tijekom dva tjedna nakon injekcije bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave krvarenja u staklovinu i endoftalmitisa. Bolesnike treba uputiti da bez odlaganja prijave sve simptome koji bi mogli upućivati na navedena stanja (vidjeti dio 4.4).

Ako se nakon 2 uzastopne injekcije lijeka Macugen na kontrolnom pregledu u 12. tjednu ne primijete dobrobiti liječenja (slabljenje oštine vida za manje od 15 slova), treba razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja lijekom Macugen.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Nisu potrebne posebne mjere opreza.

Oštećenje jetrene funkcije

Macugen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Međutim, u toj skupini bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena odgovarajuća ispitivanja lijeka Macugen u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Macugen u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za intravitrealnu primjenu injekcijom.

Prije primjene Macugen treba vizualno pregledati kako bi se utvrdila eventualna prisutnost čestica i promjena boje (vidjeti dio 6.6).

Postupak injiciranja mora se provesti u aseptičkim uvjetima, što uključuje kiruršku dezinfekciju ruku, uporabu sterilnih rukavica, sterilnog pokrova i sterilnog spekulum za vjeđe (ili drugog instrumenta za istu namjenu) te dostupnost sterilne paracenteze (u slučaju potrebe). Prije injekcije treba primijeniti odgovarajuću anesteziju i antibiotik širokog spektra za topikalnu primjenu.

Napunjena štrcaljka sadrži veći volumen lijeka od potrebnog. Ubrizgavanje cijelog volumena napunjene štrcaljke može doći do predoziranja (vidjeti dio 4.8 i 4.9). Vidjeti dio 6.6 za upute o izbacivanju viška volumena prije injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedene u dijelu 6.1.
Aktivna ili suspektna okularna ili periokularna infekcija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Endoftalmitis

Postupci primjene intravitrealnih injekcija povezani su s rizikom od endoftalmitisa; u kliničkim ispitivanjima lijeka Macugen incidencija endoftalmitisa iznosila je 0,1 % po injekciji (vidjeti dio 4.2).

Povišeni intraokularni tlak

Kao što se i očekuje kod intravitrealnih injekcija, može doći do prolaznih povišenja intraokularnog tlaka. Stoga nakon injekcije treba provjeriti perfuziju glave vidnog živca i na odgovarajući način liječiti povišenje intraokularnog tlaka.

U postmarketinškim opservacijskim studijama također je zabilježen mali rizik od sporog, održanog povišenja intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.8).

Intravitrealno krvarenje

Nakon injekcija pegaptaniba može doći do intravitrealnog krvarenja koje se može pojaviti odmah (na dan injekcije) ili kasnije (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidnih reakcija, uključujući angioedem, unutar nekoliko sati nakon primjene intravitrealne injekcije pegaptaniba. U tim slučajevima nije utvrđena neposredna veza s lijekom Macugen ili bilo kojim drugim lijekom primijenjenim u sklopu pripreme za injekciju, kao ni s drugim faktorima.

Sistemske učinci

Sistemske nuspojave uključujući neokularna krvarenja i događaje arterijske tromboembolije prijavljene su nakon intravitrealne injekcije VEGF (od engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) inhibitora te postoji teoretski rizik da su one povezane s inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni

podaci o sigurnosti primjene u bolesnika s prethodnom anamnezom moždanog udara ili tranzitornih ishemijskih ataka. Potreban je oprez pri liječenju takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8, naslov 'Nuspojave povezane sa skupinom lijeka').

Prepunjeni volumen

Injiciranje cjelokupnog volumena napunjene štrcaljke može dovesti do ozbiljnih štetnih događaja. Stoga se prije injekcije mora izbaciti višak volumena (vidjeti dijelove 4.8 i 6.6).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Macugen s drugim lijekovima. Budući da se pegaptanib metabolizira posredstvom nukleaza, nisu izgledne interakcije s lijekovima u čijem metabolizmu posreduje citokrom P450.

Dva rana klinička ispitivanja u kojima su sudjelovali bolesnici liječeni lijekom Macugen samostalno ili u kombinaciji s fotodinamskom terapijom (engl. *photodynamic therapy*, PDT) nisu pokazala na primjetne razlike u farmakokinetici pegaptaniba u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pegaptanib nije ispitan u trudnica. Istraživanja na životinjama nisu dostatna, ali su pokazala na reproduktivnu toksičnost pri visokim razinama sistemske izloženosti (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude. Očekuje se vrlo niska sistemska izloženost pegaptanibu nakon okularne primjene. Međutim, Macugen se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist liječenja za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Macugen u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena lijeka Macugen u dojlja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Macugen na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci na plodnost kod mužjaka ili ženki miševa. Vidjeti dio 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Macugen malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućeg nastanka privremeno zamagljenog vida nakon intravitrealne injekcije lijeka. Bolesnike treba uputiti da ne upravljaju vozilima niti da rukuju strojevima dok se te nuspojave ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina nuspojava prijavljena nakon primjene lijeka Macugen povezana je s postupkom primjene intravitrealne injekcije.

U kliničkim ispitivanjima najčešće prijavljene očne nuspojave nakon injekcije lijeka su: upala prednje komore, bol oka, povišen intraokularni tlak, točkasti keratitis, plutajuće čestice u staklovini i замуćenje staklovine. Rjeđe prijavljene ozbiljne očne nuspojave uključivale su endoftalmitis, krvarenja mrežnice, krvarenje u staklovinu i odvajanje mrežnice.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni podaci opisani u nastavku sažeto prikazuju sve nuspojave povezane s postupkom injiciranja i s lijekom u 295 bolesnika koji su primali dozu od 0,3 mg. Nuspojave su razvrstane su

prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)).

Prijave zaprimljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

MedDRA organski sustav	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava nepoznato	<i>anafilaktička reakcija*</i>
Psihijatrijski poremećaji manje često	noćne more, depresija
Poremećaji živčanog sustava često	glavobolja
Poremećaji oka vrlo često	upala prednje očne sobice, bol u oku, povišen intraokularni tlak, točkasti keratitis, plutajuće čestice u staklovini i zamućenje staklovine
često	neuobičajen osjet u oku, katarakta, konjunktivalno krvarenje, hiperemija konjunktive, edem konjunktive, konjunktivitis, distrofija rožnice, oštećenje epitela rožnice, poremećaj epitela rožnice, edem rožnice, suho oka, endoftalmitis, iscjedak iz oka, upala oka, iritacija oka, svrbež oka, crvenilo oka, oticanje oka, edem vjeđe, pojačano suzenje, degeneracija makule, midrijaza, nelagoda u oku, očna hipertenzija, periorbitalni hematoma, fotofobija, fotopsija, krvarenja mrežnice, zamagljen vid, smanjena oštrina vida, smetnje vida, odvajanje staklovine i poremećaj staklovine
manje često	astenozija, blefaritis, alergijski konjunktivitis, talozi u rožnici, krvarenje u oko, svrbež vjeđe, keratitis, krvarenje u staklovinu, oštećenje zjeničnog refleksa, abrazija rožnice, eksudati na mrežnici, ptoza vjeđe, ožiljak na mrežnici, halazion, erozija rožnice, snižen intraokularni tlak, reakcija na mjestu injekcije, vezikule na mjestu injekcije, odignuće mrežnice, poremećaj rožnice, okluzija mrežnične arterije, razderotina mrežnice, ektropij, poremećaj očne pokretljivosti, iritacija vjeđe, hifema, poremećaj zjenice, poremećaj šarenice, očni ikterus, prednji uveitis, talozi u oku, iritis, atrofija vidnog živca, deformacija zjenice, okluzija vene mrežnice i prolaps staklovine
Poremećaji uha i labirinta manje često	gluhoća, pogoršanje Ménièreove bolesti, vrtoglavica
Srčani poremećaji manje često	palpitacije
Krvožilni poremećaji manje često	hipertenzija, aneurizma aorte
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja često	rinoreja
manje često	nazofaringitis

Poremećaji probavnog sustava

manje često

povraćanje, dispepsija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

manje često

kontaktni dermatitis, ekcem, promjene boje kose, osip, pruritus, noćno znojenje

nepoznato

angioedem*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

manje često

bol u leđima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

manje često

umor, tresavica, osjetljivost na dodir, bol u prsima, bolest nalik gripi

Pretrage

manje često

pojačana aktivnost gama-glutamiltransferaze

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

manje često

abrazija

* Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet: vidjeti „Opis odabranih nuspojava“

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika su prijavljeni slučajevi anafilaksije/anafilaktoidnih reakcija, uključujući angioedem, unutar nekoliko sati nakon primjene pegaptaniba zajedno s drugim lijekovima koji se primjenjuju u sklopu pripreme za injekciju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnog povišenja intraokularnog tlaka kad prije primjene iz napunjene štrcaljke nije izbačen višak volumena.

Održana, mala povišenja intraokularnog tlaka (IOP) također su zabilježena nakon opetovanog intravitrealnog doziranja u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju. Šanse za povišeni IOP povećale su se za čimbenik 1,128 za svaku dodatnu injekciju ($p=0,0003$). Nije uočena statistički značajna razlika u incidenciji povišenog IOP-a između bolesnika s anamnezom povišenog IOP-a ili glaukoma u usporedbi s bolesnicima bez tih poremećaja.

Nuspojave povezane sa skupinom lijeka

U kliničkim ispitivanjima, ukupna učestalost neokularnih hemoragija, štetnog događaja potencijalno povezanog sa sistemskom inhibicijom VEGF-a (vaskularnog endotelnog faktora rasta), bila je blago povišena u bolesnika liječenih intravitrealnim VEGF inhibitorom. Međutim, nije postojao dosljedan obrazac među različitim hemoragijama. Događaji arterijske tromboembolije su štetni događaji potencijalno povezani sa sistemskom VEGF inhibicijom. Postoji teoretski rizik od događaja arterijske tromboembolije uključujući moždani udar i infarkt miokarda nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora.

Nekoliko slučajeva arterijskih tromboembolijskih događaja zabilježeno je u kliničkim ispitivanjima pegaptaniba u bolesnika sa senilnom makularnom degeneracijom, dijabetičkim makularnim edemom i nije bilo velikih razlika između skupina liječenih pegaptanibom u usporedbi s kontrolom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Macugen nije prijavljeno u kliničkim ispitivanjima.

Predoziranje s povećanim volumenom injekcije (primjerice kada višak volumena u napunjenoj štrcaljki nije potisnut prije ubrizgavanja) može povisiti intraokularni tlak (vidjeti dio 4.8). Nadležni liječnik uvijek treba potisnuti višak volumena otopine prema uputama u dijelu 6.6. Stoga, u slučaju predoziranja, potrebno je pratiti intraokularni tlak te započeti odgovarajuće liječenje, ako to nadležni liječnik smatra potrebnim.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, Lijekovi za vaskularne poremećaje oka, ATK oznaka S01LA03.

Mehanizam djelovanja

Pegaptanib je pegilirani modificirani oligonukleotid koji se s visokom specifičnošću i afinitetom veže za izvanstanični vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF₁₆₅) te inhibira njegovu aktivnost. VEGF je izlučeni protein koji potiče angiogenezu, vaskularnu propusnost i upalu, za koje se smatra da pridonose progresiji neovaskularnog (vlažnog) oblika senilne makularne degeneracije.

Farmakodinamički učinci

VEGF₁₆₅ je izooblik VEGF-a prvenstveno uključen u patološku neovaskularizaciju oka. U životinja se selektivna inhibicija pegaptanibom pokazala jednako djelotvornom u supresiji patološke neovaskularizacije kao i općenita inhibicija VEGF-a međutim, pegaptanib pri tome nije oštetio normalno krvožilje, a općenita inhibicija VEGF-a jest.

U oboljelih od senilne makularne degeneracije liječenih lijekom Macugen primijećeno je smanjenje rasta srednje vrijednosti ukupne veličine lezije, veličine neovaskularizacije žilnice te opsega propuštanja fluoresceina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

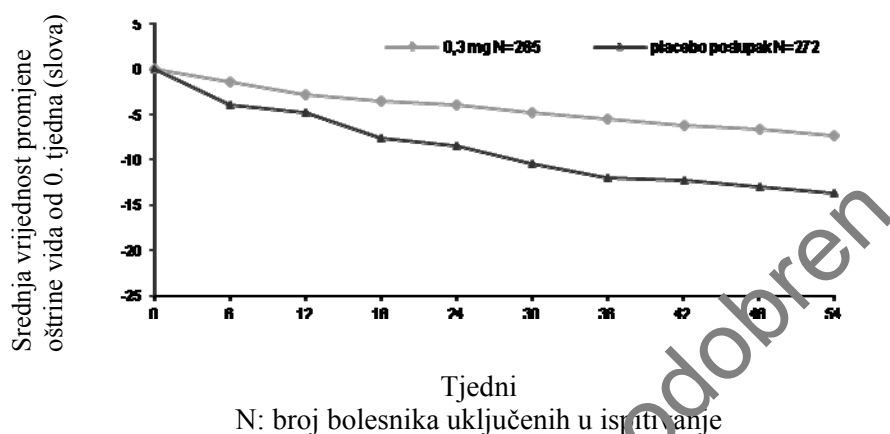
Pegaptanib je ispitivan u dva kontrolirana, dvostruko maskirana, identično dizajnirana randomizirana ispitivanja (EOP1003, EOP1004) u kojima su sudjelovali bolesnici s neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom. Ukupno je liječeno 1190 bolesnika (892 pegaptanibom, a 298 placebo postupkom (kontrola)), čiji je medijan dobi bio 77 godina. Bolesnici su tijekom prve godine u svim ispitivanim skupinama u prosjeku primili 8,4-8,6 od ukupno mogućih 9 doza.

Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala placebo postupak ili u skupine koje su primale 0,3 mg, 1 mg ili 3 mg pegaptaniba u obliku intravitrealne injekcije svakih 6 tjedana tijekom razdoblja od 48 tjedana. Prema odluci ispitivača, fotodinamska terapija (PDT) verteporfinom bila je dopuštena u bolesnika s pretežno klasičnim lezijama.

U navedenim dvama ispitivanjima sudjelovali su bolesnici sa svim podvrstama lezija kod neovaskularne senilne makularne degeneracije (25% bolesnika s pretežno klasičnim lezijama, 39% bolesnika s okultnim lezijama bez klasičnih i 36% bolesnika s minimalno klasičnim lezijama) i veličinama lezija do 12 površina diska. Pritom je njih najviše 50% moglo činiti subretinalno krvarenje i/ili najviše 25% fibrozni ožiljci ili atrofična oštećenja. Bolesnici su prethodno primili najviše jednu fotodinamsku terapiju, a početna oštrina vida ispitivanog oka kretala se u rasponu od 20/40 do 20/320.

Nakon godine dana je liječenje pegaptanibom u dozi od 0,3 mg imalo statistički značajne pozitivne učinke na primarnu mjeru ishoda djelotvornosti; udio bolesnika u kojih se oština vida smanjila za manje od 15 slova (prethodno utvrđena analiza objedinjenih podataka: pegaptanib 0,3 mg 70% naspram placebo postupka 55%, $p = 0,0001$; EOP1003: pegaptanib 0,3 mg 73% naspram placebo postupka 59%, $p = 0,0105$; EOP1004: pegaptanib 0,3 mg 67% naspram placebo postupka 52%, $p = 0,0031$).

Srednja promjena oštine vida kroz vrijeme; 1. godina: populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to treat*, ITT) (prijenos zadnje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*, LOCF))



Liječenje pegaptanibom u dozi od 0,3 mg imalo je pozitivne učinke neovisno o početnoj podvrsti lezije, veličini lezije i oštini vida, kao i o dobi, spolu, pigmentaciji šarenice te prethodnoj fotodinamskoj terapiji i/ili fotodinamskoj terapiji na početku liječenja.

Na kraju prve godine (54. tjedan) 1053 bolesnika ponovno je randomizirano da nastave ili prekinu liječenje do 102. tjedna.

U prosjeku je u bolesnika randomiziranih za nastavak liječenja pegaptanibom korist liječenja bila održana do 102. tjedna, pri čemu je kontinuirano očuvana oština vida. Bolesnici koji su nakon godinu dana randomizirani za prekid liječenja pegaptanibom u drugoj su godini izgubili na oštini vida.

Sažeti prikaz srednjih promjena oštine vida od početnih vrijednosti do 6., 12., 54. i 102. tjedna (LOCF)

	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3 prekid liječenja	0,3- prekid liječenja	placebo-placebo/ placebo + prekid liječenja	0,3-0,3 prekid liječenja	0,3- prekid liječenja	placebo-placebo/ placebo + prekid liječenja
N	67	66	54	66	66	53
Srednja promjena oštine vida u 6. tjednu	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Srednja promjena oštine vida u 12. tjednu	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Srednja promjena oštine vida u 54. tjednu	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Srednja promjena oštine vida u 102. tjednu	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Podaci prikupljeni tijekom razdoblja od dvije godine upućuju na to da liječenje lijekom Macugen treba započeti što je prije moguće. U slučaju uznapredovale bolesti, pri započinjanju i nastavku liječenja lijekom Macugen treba uzeti u obzir potencijal za postizanje upotrebljivog vida na oku.

Nije ispitivana istodobna primjena lijeka Macugen u oba oka.

Nije dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Macugen u liječenju duljem od dvije godine.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Macugen u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji senilne makularne degeneracije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija:

U životinja se nakon intravitrealne primjene pegaptanib polako apsorbira iz oka u sistemsku cirkulaciju. Brzina apsorpcije iz oka faktor je koji ograničava raspoloživost pegaptaniba u životinja; a vjerojatno je tako i u ljudi. U ljudi prosječni $\pm$ standardna devijacija prividni poluvijek pegaptaniba u plazmi nakon primjene monokularne doze od 3 mg (10 puta više od preporučene doze) iznosi 10 ± 4 dana.

U ljudi se srednja maksimalna koncentracija u plazmi od oko 80 ng/ml postiže unutar 1 do 4 dana nakon primjene monokularne doze od 3 mg. Kod te doze srednje površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) iznosi približno 25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$. Ako se primjenjuje intravitrealno svakih 6 tjedana, pegaptanib se ne nakuplja u plazmi. Kod doza manjih od 0,5 mg po oku nije vjerojatno da bi koncentracije pegaptaniba u plazmi mogle premašiti 10 ng/ml.

Apsolutna bioraspoloživost pegaptaniba nakon intravitrealne primjene nije ocijenjena u ljudi, no iznosi približno 70-100% u kunića, pasa i majmuna.

U životinja koje su primale pegaptanib u dozi do 0,5 mg po oku u oba oka koncentracije u plazmi iznosile su 0,03% do 0,15% koncentracija u staklovinu.

Distribucija, biotransformacija i eliminacija:

U miševa, štakora, kunića, pasa i majmuna pegaptanib se nakon intravenske primjene raspodjeljuje prvenstveno u volumen plazme, a ne raspodjeljuje se u velikoj mjeri u periferna tkiva. Dvadeset i četiri sata nakon intravitrealne primjene radioaktivno označene doze pegaptaniba u oba oka kunića, radioaktivnost se prvenstveno raspodijelila u staklovinu, mrežnicu i očnu vodicu. Nakon intravitrealne i intravenske primjene radioaktivno označenog pegaptaniba u kunića, najviše koncentracije radioaktivnosti (izuzevši oko kod intravitrealne primjene) postignute su u bubrezima. U kunića je nakon jedne radioaktivno označene intravenske i intravitrealne doze pegaptaniba u plazmi i mokraći pronađena komponenta nukleotida, 2'-fluorouridin. Pegaptanib se metabolizira pomoću endo- i egzonukleaza. U kunića se pegaptanib eliminira prvenstveno kroz mokraću u obliku osnovnog spoja i metabolita.

Posebne populacije bolesnika:

Farmakokinetika pegaptaniba podjednaka je u žena i muškaraca te unutar dobnog raspona od 50 do 90 godina.

Nisu provedena odgovarajuća ispitivanja pegaptanib natrija u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min. Smanjenje klirensa kreatinina na 20 ml/min može biti povezano s povećanjem AUC-a pegaptaniba do 2,3 puta. Nisu potrebne posebne mjere opreza u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 20 ml/min liječenih preporučenom dozom pegaptanibnatrija od 0,3 mg.

Farmakokinetika pegaptaniba nije ispitana u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Budući da je podnošljivost deseterostruko veće doze (3 mg po oku) bila dobra, očekuje se da će sistemska izloženost biti unutar raspona koji bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije mogu lako podnijeti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza te genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala pegaptaniba.

Kod primjene intravenskih doza od 1 do 40 mg/kg na dan u miševa pegaptanib nije bio toksičan za majku i nije izazvao teratogenost ni smrtnosti ploda. Primijećena je smanjena tjelesna težina (5%) i minimalno usporeno okoštavanje članaka prednjih šapa, ali samo kod razina izloženosti 300 puta većih od očekivane izloženosti u ljudi, na temelju AUC-a. Ti se nalazi stoga smatraju klinički manje značajnima. U skupini koja je primala 40 mg/kg na dan koncentracije pegaptaniba u amnijskoj tekućini iznosile su 0,05% koncentracija u plazmi majke. Nisu provedena istraživanja reproduktivne toksičnosti u kunića.

Nema dostupnih podataka za ocjenu parenja ni indeksa plodnosti u mužjaka ili ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Temperatura otopine za injekciju bi trebala postići sobnu temperaturu (ispod 25°C) prije injekcije.

Ovaj lijek treba zbrinuti ako se čuva na sobnoj temperaturi više od dva tjedna. Kako bi se spriječila kontaminacija, štrcaljka se ne smije vaditi iz vrećice dok bolesnik nije pripremljen za injekciju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svako pakiranje u kutiji sadrži vrećicu s napunjenom štrcaljkom od 1 ml od stakla tip 1, zatvorenu elastomernim (brombutil guma) čepom klipa pričvršćenim na potisni klip kojeg drži plastična kvačica. Na štrcaljku je pričvršćen polikarbonatni plastični luer-lock nastavak i elastomerni (brombutil/sintetski izopren) zatvarač vrha štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka sadrži približno 0,25-0,27 ml otopine.

Svaka kutija sadrži jednu napunjenu štrcaljku u vrećici (pakiranje od jedne doze)

Pakiranje ne sadrži iglu.

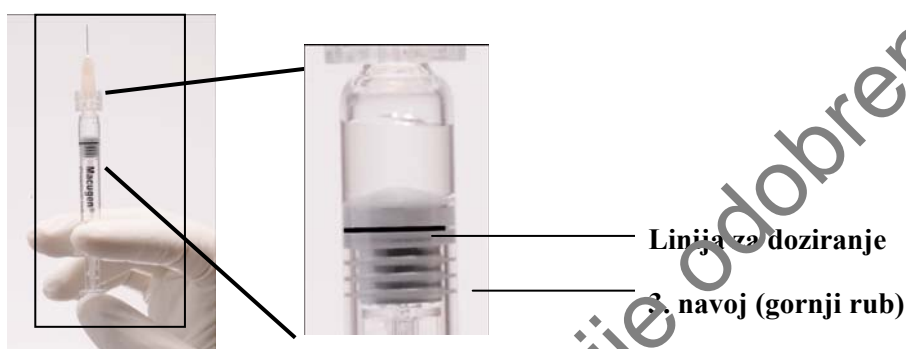
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Macugen je namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu. Ako je otopina zamućena ili sadrži čestice, ako je štrcaljka oštećena ili ako plastični zatvarač vrha nedostaje ili nije pričvršćen za štrcaljku, ta se doza lijeka Macugen ne smije upotrijebiti.

Prije primjene štrcaljku treba odvojiti od plastične kvačice i ukloniti zatvarač vrha. Da bi se lijek mogao primijeniti, na luer-lock nastavak treba pričvrstiti iglu od 27 ili 30 G x 12,7 mm (vidjeti Sliku 1 u nastavku).

OPREZ: Budući da napunjena štrcaljka sadrži veći volumen lijeka (250-270 mikrolitara) od preporučene doze (90 mikrolitara), dio volumena iz štrcaljke treba ispustiti prije primjene. Slijedite upute u nastavku za izbacivanje viška volumena prije injekcije.

Slika 1. Prije izbacivanja mjehurića zraka i viška lijeka

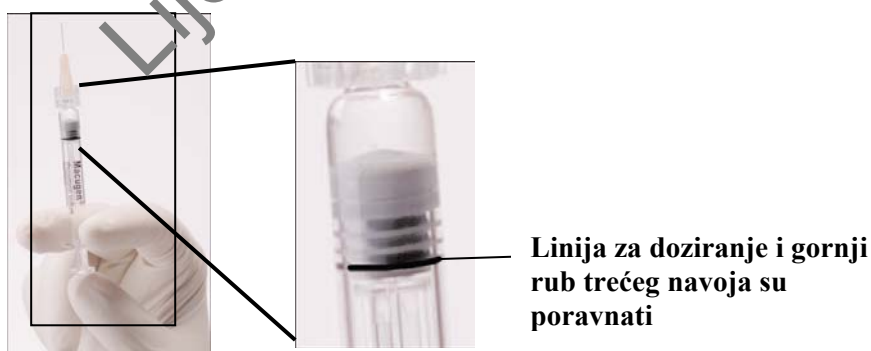


(Stvaran oblik mjehurića zraka može se razlikovati)

Štrcaljku treba pregledati iglom okrenutom prema gore kako bi se utvrdila eventualna prisutnost mjehurića. Ako ima mjehurića, štrcaljku treba nježno lupkati prstom dok se mjehurići ne skupe na vrhu štrcaljke.

POLAKO gurajte klip prema gore kako bi se uklonili mjehurići i izbacio višak lijeka tako da se gornji rub trećeg navoja čepa klipa poravna s otisnutom crnom linijom za doziranje (vidjeti Sliku 2 u nastavku). Čep klipa ne smije se povući unatrag.

Slika 2. Nakon izbacivanja mjehurića zraka i viška lijeka



U ovom trenutku treba injicirati preostali sadržaj štrcaljke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/325/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije puštanja u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) mora se dogovoriti o konačnim edukacijskim materijalima s nadležnim tijelima.

Nositelj odobrenja će se pobrinuti da nakon rasprava i dogovora s državnim nadležnim tijelima u svakoj državi članici gdje se Macugen nalazi na tržištu, prilikom puštanja u promet i nakon puštanja u promet da sve oftalmološke klinike za koje se očekuje da će se Macugen koristiti dobiju ažurirane paket informacija za liječnika koji sadrži sljedeće elemente:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- sigurnosna brošura za liječnika
- video isječak koji opisuje postupak davanja intravitrealne injekcije
- piktogram postupka davanja intravitrealne injekcije

- informacije za bolesnika

Sigurnosna brošura za liječnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- intravitrealni postupak kako je proveden u pivot kliničkim ispitivanjima skupa s tehničkim poboljšanjima
- primjenu povidon jodida
- čišćenje očnih vjeđa za zahvat
- primjenu anestetika kako bi se osigurala udobnost bolesnika
- sterilne tehnike za minimizaciju rizika od infekcije
- primjenu antibiotika
- tehnike za davanje intravitrealne injekcije
- ključne znakove i simptome štetnih događaja povezanih s intravitrealnim injekcijama uključujući endoftalmitis, povišeni intraokularni tlak, ozljedu mrežnice, intraokularno krvarenje, traumatsku kataraktu, preosjetljivost i injiciranja suvišnog volumena
- liječenje intraokularnog tlaka
- liječenje endoftalmitisa
- razumijevanje čimbenika rizika uključenih u razvoj endoftalmitisa
- prijavljivanje ozbiljnih nuspojava (pomoćni podsjetnik)

Informacije za bolesnika trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- ključne znakove i simptome ozbiljnih štetnih događaja povezanih s postupkom davanja intravitrealne injekcije uključujući endoftalmitis, povišeni intraokularni tlak, ozljedu mrežnice, intraokularno krvarenje, traumatsku kataraktu, preosjetljivost i injiciranje suvišnog volumena
- informacije o tome kada zatražiti hitnu pomoć od zdravstvenog djelatnika

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Macugen 0,3 mg otopina za injekciju
pegaptanib

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži dostatnu količinu za isporuku jedne doze od 90 mikrolitara koja sadrži pegaptanibnatrij, što odgovara 0,3 mg oligonukleotida u obliku slobodne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid i kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
Sadrži jednu dozu od 0,3 mg u 90 mikrolitara
Pakiranje s jednom napunjenom štrcaljkom, čepom klipa i pričvršćenim potisnikom klipa.
Ne sadrži iglu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Za intravitrealnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

OPREZ: Izbaciti višak volumena prije injiciranja.
Poravnati treći navoj na čepu klipa s otisnutom crnom linijom za doziranje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/325/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Macugen 0,3 mg injekcija
pegaptanib

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna doza: 0,3 mg/90 µl

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA koja sadrži napunjenu štrcaljku, čep klipa i pričvršćen potisnik klipa

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Macugen 0,3 mg otopina za injekciju
pegaptanib
Za intravitrealnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna doza: 0,3 mg/90 µl

6. DRUGO

Vrećica se ne smije otvarati dok bolesnik nije pripremljen za injekciju.

OPREZ: Izbaciti višak volumena prije injiciranja.

Poravnati treći navoj na čepu klipa s otisnutom crnom linijom za doziranje.

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Macugen 0,3 mg otopina za injekciju pegaptanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete liječenje ovim lijekom jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Macugen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego ćete primiti Macugen
3. Kako će Vam se primijeniti lijek Macugen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Macugen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Macugen i za što se koristi

Macugen je otopina, koja se daje injekcijom u oko. Pegaptanib, djelatna tvar ovog lijeka, inhibira aktivnost faktora uključenog u abnormalno stvaranje novih krvnih žila u oku, poznatog kao vaskularni endotelni faktor₁₆₅ rasta (VEGF₁₆₅).

Macugen se koristi za liječenje vlažnog oblika senilne makularne degeneracije. Ta bolest dovodi do gubitka vida zbog oštećenja središnjeg dijela mrežnice (koji se naziva makula ili žuta pjega) u stražnjem dijelu oka. Makula oku omogućuje precizan centralni vid potreban za obavljanje aktivnosti poput vožnje automobila, čitanja sitnih slova i drugih sličnih zadataka.

Kod vlažnog oblika senilne makularne degeneracije ispod mrežnice i makule nastaju abnormalne krvne žile. Iz tih novih krvnih žila može istjecati krv ili tekućina zbog koje makula nabubri ili se izdigne, čime se iskrivljuje ili uništava centralni vid. U takvim okolnostima gubitak vida može biti brz i težak. Macugen djeluje tako da sprječava stvaranje tih abnormalnih krvnih žila te zaustavlja krvarenje i istjecanje tekućine. Lijek se primjenjuje u liječenju svih vrsta rasta abnormalnih krvnih žila u odraslih bolesnika s makularnom degeneracijom.

2. Što morate znati prije nego počnete primiti Macugen

Ne smije Vam se dati Macugen:

Ako ste alergični na pegaptanib ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6).
Ako imate aktivnu ili sumnjate na infekciju oka ili područja oko oka.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom prije nego Vam primijeni Macugen.

Nakon injekcije lijeka Macugen ponekad može doći do infekcije ili krvarenja u oku (unutar dva tjedna nakon injekcije). Važno je što prije prepoznati i liječiti navedena stanja. Molimo odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma: bol ili pojačanu nelagodu u oku, pogoršanje crvenila oka, zamagljen ili oslabljen vid, pojačanu osjetljivost na svjetlost, povećan broj malih čestica u vidnom polju. Ako iz bilo kojeg razloga ne možete stupiti u kontakt sa svojim liječnikom, odmah se obratite nekom drugom liječniku.

U nekih bolesnika odmah nakon injekcije može doći do kratkotrajnog povišenja tlaka u liječenu oku. Vaš će liječnik to možda kontrolirati nakon svake injekcije.

Ubrzo nakon injekcije mogu se pojaviti ozbiljne alergijske reakcije. Simptomi koje možete razviti i upute što učiniti u takvim slučajevima opisani su u dijelu 4 ove upute.

Djeca i adolescenti

Macugen se ne smije koristiti u djece i adolescenata mladih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Macugen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete liječenje lijekom Macugen.

- Nema iskustva s primjenom lijeka Macugen u trudnica. Macugen se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za plod. Ako ste trudni razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete liječenje Macugenom.
- Ne preporuča se liječenje Macugenom tijekom dojenja s obzirom na to da se ne zna da li Macugen prolazi u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego počnete liječenje lijekom Macugen.

Upravljanje vozilima i strojevima

U bolesnika se nakon primjene lijeka Macugen može priremeno javiti zamagljen vid. Ako Vam je vid zamagljen, nemojte upravljati vozilom ni rukovati strojevima dok se simptomi ne povuku.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Macugen

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 90 mikrolitara, tj. zanemarive količine natrija (vidjeti dio 6).

3. Kako će Vam se primijeniti Macugen

Sve injekcije lijeka Macugen dat će Vam liječnik.

Macugen se primijenjuje u obliku jedne injekcije (0,3 mg) u oko u razmacima od 6 tjedana (tj. 9 puta godišnje). Injekcija se daje u staklovinu oka, tvar nalik želatini koja se nalazi u unutrašnjosti oka. Liječnik će nadzirati Vaše stanje i preporučiti koliko dugo biste se trebali liječiti lijekom Macugen.

Prije liječenja liječnik može zatražiti da koristite antibiotske kapi za oči ili da pažljivo isperete oči. Također, Vaš doktor će vam dati malo lokalnog anestetika (lijek koji izaziva utrnulost). To će smanjiti ili spriječiti bilo kakvu bol koja bi se mogla javiti injekcijom. Nemojte zaboraviti reći liječniku ako znate da ste alergični na bilo koju tvar.

Nakon svake injekcije možda ćete trebati koristiti antibiotske kapi za oči (ili neku drugu vrstu antibiotika) kako bi se spriječila infekcija oka.

Ako Vam je primijenjeno više lijeka Macugen nego što ste trebali dobiti

U slučaju da je injiciran veći volumen lijeka Macugen može doći do ozbiljnog povišenja očnog tlaka. Kad god iskusite smetnje vida, nelagodu/bol oka, crvenilo oka ili mučninu i povraćanje, odmah o tim simptomima obavijestite Vašeg liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neposredno nakon primjene injekcije prijavljeni su slučajevi teške alergijske reakcije, uključujući anafilaktičku reakciju i angioedem, čiji su simptomi opisani niže u tekstu. Odmah zatražite liječničku pomoć ako ubrzo nakon injekcije primijetite: iznenadnu pojavu tegoba s disanjem ili piskanje pri disanju, oticanje usta, lica, šaka ili stopala, svrbež kože, nesvjesticu, ubrzani puls, grčeve u želucu, mučninu, povraćanje ili proljev. Učestalost ovih nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Manje često može doći do infekcije unutarnjeg dijela oka unutar dva tjedna nakon liječenja lijekom Macugen. Simptomi koje možete primijetiti opisani su u dijelu 2. ove upute ("Upozorenja i mjere opreza"). Molimo pročitajte dio 2. U njemu piše što morate učiniti ako se pojavi neki od navedenih simptoma.

Druge moguće nuspojave su sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Te nuspojave najvjerojatnije izaziva postupak injiciranja, a ne lijek; među njim se ubrajaju:

- upala oka,
- bol u oku,
- povišen tlak u oku,
- male mrlje na površini oka (točkasti keratitis),
- male čestice ili točkice u vidnom polju (plutajuće čestice u staklovini i zamućenje staklovine).

Često (mogu se javiti u do 1 do 10 osoba)

Druge česte očne nuspojave za koje je prijavljeno da bi mogle biti izazvane lijekom ili postupkom injiciranja uključuju:

- zamagljen vid
- smetnje vida
- nelagodu u oku
- oslabljen vid
- pojačanu osjetljivost na svjetlost, bljeskanje pred očima
- krvarenje oko oka (periorbitalno krvarenje)
- krvave oči (krvarenje u konjunktive)
- poremećaj zelačinozne tvari u oku (poremećaj staklovine) poput pomaka ili razderotina (odvajanje staklovine)
- zamućenje leće (katarakta)
- poremećaj površine oka (rožnice)
- oticanje ili upalu vjeđe, oticanje područja unutar vjeđe ili vanjske površine oka (konjunktive)
- upalu oka, suženje, upalu konjunktive (konjunktivitis), suhoću oka, iscjedak iz oka nadraženost oka, svrbež oka, crvenilo oka ili proširene zjenice

Druge česte nuspojave koje nisu povezane s vidom, a prijavljene su kao nuspojave koje bi mogle biti izazvane lijekom ili postupkom injiciranja uključuju:

- glavobolju
- iscjedak iz nosa

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Manje česte očne nuspojave za koje je prijavljeno da bi mogle biti izazivane lijekom ili postupkom injiciranja uključuju:

- upalu oka ili vanjske površine oka
- krvarenje u oko ili unutarnji dio oka (staklovinu)
- naprezanje očiju
- upalu središnjeg dijela površine oka (keratitis)
- male taloge na oku ili površini oka (rožnici), taloge u stražnjem dijelu oka
- svrbež vjeđa
- smetnje u načinu na koji oko reagira na svjetlost (poremećen zjenični refleks)
- malu eroziju središnjeg dijela površine oka (rožnice)
- spuštenu vjeđu
- ožiljak u unutrašnjosti oka (ožiljak na mrežnici)
- malu kvržicu na vjeđi izazvanu upalom (halacion)
- snižen tlak u unutrašnjosti oka
- reakciju na mjestu injekcije, mjehuriće na mjestu injekcije
- pomak ili razderotina sloja u stražnjem dijelu oka (mrežnice)
- poremećaj zjenice, obojanog dijela oka (šarenice)
- okluziju (zatvaranje) mrežnične arterije
- izvruće vjeđe, poremećaj pokretljivosti oka, nadraženosť vjeđe
- krv u oku, promjenu boje oka, taloge u oku
- upalu oka (iritis)
- atrofiju vidnog živca
- deformaciju zjenice
- okluziju (zatvaranje) vene u stražnjem dijelu oka
- iscjedak želatinozne tvari iz unutrašnjosti oka

Manje česte nuspojave koje nisu povezane s vidom, a prijavljene su kao nuspojave koje bi mogle biti izazvane lijekom ili postupkom injiciranja uključuju:

- noćne more, depresiju, gluhoću, vrtoglavicu
- osjećaj lupanja srca, visok krvni tlak, proširenje aorte (glavne krvne žile)
- upalu gornjih dišnih puteva, povraćanje, probavne smetnje
- nadraženosť i upalu kože, promjene boje kože, osip, svrbež
- noćno znojenje, bol u leđima, umor, umor, umor, osjetljivost na dodir, bol u prsnoj koži, iznenadnu vrućicu i simptome nalik gripi (generalizirane bolove)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima, abraziju

Postoji mali rizik od blagog trajno povišenog tlaka unutar oka nakon ponovljene injekcije u oko.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave također možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Macugen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Lijek se mora zbrinuti ako se čuvao na sobnoj temperaturi dulje od dva tjedna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Macugen sadrži

- Djelatna tvar je pegaptanib. Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži dozu od 0,3 mg pegaptaniba u 90 mikrolitara.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid i kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije. Za dodatne informacije o sadržaju natrija u lijeku Macugen vidjeti dio 2.

Kako Macugen izgleda i sadržaj pakiranja

Macugen otopina za injekciju dolazi u jednodoznom pakiranju.

Svako pakiranje u kutiji sadrži vrećicu s napunjenom štrcaljkom, staklo tip 1, napunjenu s 0,25-0,27 ml otopine, zatvorenu elastomernim čepom klipa pričvršćenim na potisni klip kojeg drži plastična kvačica. Na štrcaljku je pričvršćen polikarbonatni plastični luer-lock nastavak i elastomerni zatvarač vrha štrcaljke.

Pakiranje ne sadrži iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Nederland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 6 827 400

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kypropharm Ltd.
Τηλ: + 357 22 43 46 99

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

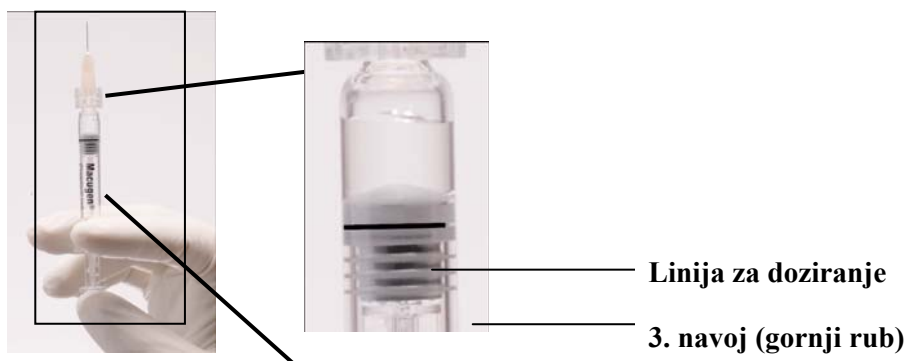
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su isključivo zdravstvenim djelatnicima:

OPREZ: Budući da napunjena štrcaljka sadrži veći volumen lijeka (250-270 mikrolitara) od preporučene doze (90 mikrolitara), dio volumena u štrcaljki treba ispustiti prije primjene lijeka. Za izbacivanje viška volumena prije injekcije slijedite upute u nastavku.

Slika 1. Prije izbacivanja mjehurića zraka i viška lijeka

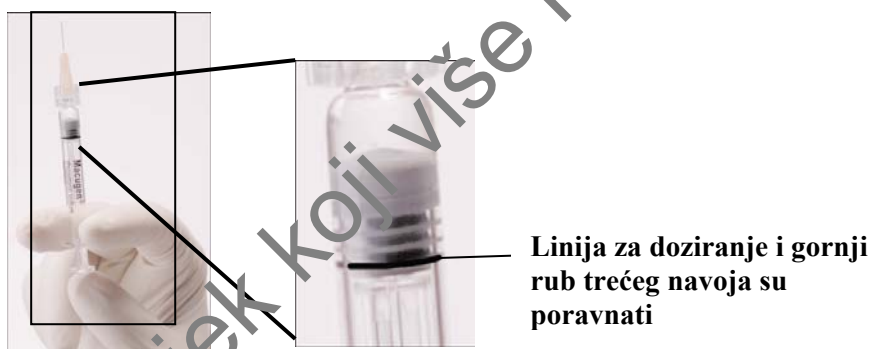


(Stvaran oblik mjehurića zraka može se razlikovati)

Štrcaljku treba pregledati iglom okrenutom prema gore kako bi se utvrdila eventualna prisutnost mjehurića. Ako ima mjehurića, štrcaljku treba nježno lupkati prstom dok se mjehurići ne skupe na vrhu štrcaljke.

POLAKO gurajte klip prema gore kako bi se uklonili mjehurići i izbacio višek lijeka tako da se **gornji rub trećeg navoja čepa klipa poravna s otisnutom crnom linijom za doziranje** (vidjeti Sliku 2 u nastavku). Čep klipa ne smije se povući unatrag.

Slika 2. Nakon izbacivanja mjehurića zraka i viška lijeka



U ovom trenutku treba injicirati preostali sadržaj štrcaljke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.