

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Macugen 0,3 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa pre-riempita fornisce una quantità utilizzabile per una singola dose di 90 microlitri contenenti pegaptanib sodico, corrispondente a 0,3 mg della forma di acido libero dell'oligonucleotide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).
La soluzione è limpida ed incolora.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Macugen è indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) negli adulti (vedere paragrafo 5.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Macugen deve essere somministrato solo da oftalmologi esperti in iniezioni intravitreali.

Posologia

Prima di iniziare la procedura per l'iniezione intravitreale, deve essere attentamente valutata la storia clinica del paziente per rilevare eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4.).

La dose raccomandata è pari a 0,3 mg di pegaptanib, equivalente a 90 microlitri, somministrata una volta ogni sei settimane (9 iniezioni all'anno) attraverso iniezione intravitreale nell'occhio da trattare.

Dopo l'iniezione, nei pazienti trattati con Macugen sono stati osservati incrementi transitori della pressione intraoculare. Pertanto, è necessario monitorare la perfusione della testa del nervo ottico e la pressione intraoculare. Inoltre, i pazienti devono essere attentamente monitorati per emorragia vitreale e per endofalmitis nelle due settimane successive all'iniezione. I pazienti devono essere istruiti a segnalare senza ritardo qualsiasi sintomo possa suggerire queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Dopo 2 iniezioni consecutive di Macugen, se un paziente non dimostra un beneficio dal trattamento (perdita di meno di 15 lettere di acuità visiva) alla visita della 12^a settimana, si dovrà prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento con Macugen.

Popolazioni particolari

Anziani

Non sono necessarie particolari precauzioni.

Compromissione epatica

Macugen non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, in questa popolazione di pazienti non sono necessarie particolari precauzioni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Macugen non è stato studiato adeguatamente in pazienti con severa compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non sono state ancora valutate la sicurezza e l'efficacia di Macugen nei bambini al di sotto dei 18 anni. Non sono disponibili i relativi dati.

Modo di somministrazione

Per esclusiva iniezione intravitreale.

Prima della somministrazione, Macugen deve essere controllato visivamente per l'eventuale presenza di particolato e cambiamenti di colore (vedere paragrafo 6.6).

L'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche e questo implica che l'operatore si disinfetti le mani, che vengano utilizzati guanti sterili, una garza sterile ed uno speculum sterile per le palpebre (o equivalente) e che sia possibile effettuare una paracentesi sterile (se necessario). Prima di effettuare l'iniezione si deve indurre una adeguata anestesia e somministrare un antibiotico topico ad ampio spettro.

La siringa pre-riempita viene fornita con un volume di prodotto in eccesso. Iniettare l'intero contenuto della siringa pre-riempita può causare sovradosaggio (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Consultare il paragrafo 6.6 per le istruzioni per espellere il volume in eccesso prima dell'iniezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Infezione oculare o perioculare attiva o sospetta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Endoftalmiti

Le iniezioni intravitreali sono associate al rischio di endoftalmitide; negli studi clinici con Macugen, l'incidenza di endoftalmitide è stata dello 0,1% per iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Aumento della pressione intraoculare

Come previsto, con le iniezioni intravitreali possono verificarsi incrementi transitori della pressione intraoculare. Pertanto, deve essere verificata la perfusione della testa del nervo ottico e, dopo l'iniezione, l'aumento della pressione intraoculare deve essere gestito in modo appropriato.

Uno studio osservazionale post-marketing ha inoltre evidenziato un lieve rischio di aumento, lento ma persistente, della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.8).

Emorragie intravitreali

Successivamente alle iniezioni di pegaptanib possono verificarsi emorragie intravitreali ad insorgenza immediata (nel giorno dell'iniezione) e ritardata (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità

Casi di anafilassi/reazioni anafilattoidi, incluso angioedema, sono stati osservati diverse ore dopo la procedura di iniezione intravitreale con pegaptanib nella fase di commercializzazione del prodotto. In questi casi, non è stata stabilita una relazione diretta con Macugen o con altri trattamenti effettuati nella fase di preparazione della procedura di iniezione, oppure con altri fattori.

Effetti sistemici

In seguito ad iniezione intravitreale con inibitori del VEGF sono stati riportati eventi avversi sistemici, incluse emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, ed esiste un rischio teorico

che questi eventi possano essere dovuti all'inibizione del VEGF. Ci sono dati limitati di sicurezza in pazienti con storia pregressa di ictus ed attacchi ischemici transitori. Deve essere usata cautela durante il trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.8 intitolato Reazioni avverse correlate alla classe del prodotto).

Volume in eccesso

L'iniezione dell'intero volume della siringa pre-riempita può provocare eventi avversi gravi; pertanto il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione (vedere paragrafi 4.8 e 6.6).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, perciò è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con Macugen. Pegaptanib viene metabolizzato dalle nucleasi e pertanto le interazioni con i farmaci metabolizzati dal citocromo P450 sono improbabili.

Due studi clinici iniziali condotti in pazienti trattati con Macugen da solo e in combinazione con la PDT (terapia fotodinamica) non hanno evidenziato differenze evidenti nella farmacocinetica plasmatica di pegaptanib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Pegaptanib non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali non sono sufficienti, ma hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con livelli di esposizione sistemica elevati (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Si prevede che l'esposizione sistemica a pegaptanib dopo somministrazione oculare sia molto bassa. Tuttavia, Macugen deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se Macugen venga escreto nel latte materno. L'uso di Macugen durante l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi all'effetto di Macugen sulla fertilità. Negli studi sull'animale non sono stati osservati effetti sulla fertilità né nei maschi né nelle femmine. Vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Macugen ha una influenza minima sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari dovuta al possibile temporaneo offuscamento della vista dopo la somministrazione intravitale di Macugen. I pazienti devono essere allertati di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non sia risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggioranza delle reazioni avverse riportate in seguito alla somministrazione di Macugen sono correlate alla procedura di iniezione intravitale.

Negli studi clinici le reazioni avverse a livello oculare riportate più frequentemente in seguito all'iniezione di Macugen sono: infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, aumento della pressione intraoculare, cheratite puntata, mosche volanti e opacità del vitreo.

Meno frequentemente sono state riportate reazioni avverse oculari gravi includendo endoftalmite, emorragia della retina, emorragia del vitreo e distacco della retina.

Tabella delle reazioni avverse

I dati di sicurezza di seguito descritti riassumono tutte le reazioni avverse alla procedura di iniezione ed al medicinale nei 295 pazienti inclusi nel gruppo di trattamento con 0,3 mg. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse riportate nella fase di commercializzazione del prodotto sono elencate in corsivo.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	<i>reazioni anafilattiche*</i>
Disturbi psichiatrici	
Non comune	<i>incubi, depressione</i>
Patologie del sistema nervoso	
Comune	<i>cefalea</i>
Patologie dell'occhio	
Molto comune	<i>infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, aumento della pressione intraoculare, cheratite puntata, mosche volanti e opacità del vitreo</i>
Comune	<i>sensazione anomala nell'occhio, cataratta, emorragia congiuntivale, iperemia congiuntivale, edema congiuntivale, congiuntivite, distrofia corneale, irregolarità dell'epitelio corneale, alterazione dell'epitelio corneale, edema corneale, secchezza oculare, endoftalmite, secrezione oculare, infiammazione oculare, irritazione agli occhi, prurito agli occhi, rossore agli occhi, gonfiore agli occhi, edema intorno agli occhi, aumento della lacrimazione, degenerazione maculare, midriasi, disturbo oculare, ipertensione oculare, ematoma periorbitale, fotofobia, fotopsia, emorragia retinica, offuscamento della vista, riduzione dell'acuità visiva, disturbi della vista, distacco del vitreo e alterazioni del vitreo</i>
Non comune	<i>astenopia, blefarite, congiuntivite allergica, depositi corneali, emorragia oculare, prurito alle palpebre, cheratite, emorragia del vitreo, compromissione del riflesso pupillare, abrasione corneale, essudati retinici, ptosi della palpebra, cicatrice retinica, calazio, erosione corneale, riduzione della pressione intraoculare, reazione nel sito d'iniezione, vescicole nel sito d'iniezione, distacco di retina, alterazioni corneali, occlusione dell'arteria retinica, trazione retinica, ectropio, alterazioni della motilità oculare, irritazione delle palpebre, ifema, alterazioni pupillari, alterazioni dell'iride, ittero sclerale, uveite anteriore, depositi oculari, irite, escavazione della testa del nervo ottico, deformità della pupilla, occlusione della vena retinica e prolasso del vitreo</i>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	<i>sordità, malattia di Meniere aggravata, vertigini</i>

Patologie cardiache	
Non comune	palpitazioni
Patologie vascolari	
Non comune	ipertensione, aneurisma aortico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	rinorrea
Non comune	rinofaringite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	vomito, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	dermatite da contatto, eczema, alterazione del colore dei capelli, rash, prurito, sudorazioni notturne
Non nota	angioedema*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	affaticamento, tremore, dolorabilità, dolore toracico, sindrome influenzale
Esami diagnostici	
Non comune	aumento dell'attività delle gamma-glutamyltransferasi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non comune	abrasione

*Fase di commercializzazione del prodotto vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

"Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Casi di anafilassi/reazioni anafilattoidi, incluso angioedema, sono stati segnalati diverse ore dopo la somministrazione di pegaptanib insieme ad altri medicinali somministrati nell'ambito della preparazione della procedura di iniezione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

Sono stati riportati casi di grave innalzamento della pressione intraoculare quando il volume in eccesso contenuto nella siringa pre-riempita non era stato espulso prima dell'iniezione.

Lievi aumenti persistenti della pressione intraoculare (IOP) sono stati segnalati anche dopo la somministrazione intravitreale ripetuta in uno studio osservazionale post-marketing. La probabilità di aumento dell'IOP era incrementata di un fattore di 1,128 per ciascuna ulteriore iniezione ($p=0,0003$). Non è stata osservata differenza statistica nell'incidenza di IOP aumentata tra i pazienti con anamnesi di IOP aumentata o glaucoma rispetto ai pazienti senza tale anamnesi.

Reazioni avverse correlate alla classe del prodotto

Durante gli studi clinici, la frequenza complessiva di emorragie non oculari come eventi avversi potenzialmente correlati all'inibizione sistemica del VEGF (Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale) era leggermente aumentata nei pazienti in trattamento con inibitori VEGF intravitreali. Tuttavia non è stato rilevato un nesso comune fra le varie emorragie. Eventi tromboembolici arteriosi (ATE) sono eventi avversi potenzialmente correlati all'inibizione del VEGF. Esiste un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, incluso ictus e infarto del miocardio, in seguito all'uso intravitreale di inibitori del VEGF.

Negli studi clinici di pegaptanib in pazienti con AMD e DME sono stati osservati alcuni casi di eventi tromboembolici arteriosi e non vi erano grandi differenze fra il gruppo trattato con pegaptanib e quello di controllo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nel corso degli studi clinici condotti con Macugen. Il sovradosaggio causato dall'iniezione di un volume maggiore (per esempio quando il volume in eccesso nella siringa pre-riempita non viene espulso prima dell'iniezione) può causare un aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.8). Il medico che effettua il trattamento deve sempre espellere il volume di soluzione in eccesso seguendo le istruzioni riportate al paragrafo 6.6. Pertanto, in caso di sovradosaggio, la pressione intraoculare deve essere monitorata e, se ritenuto necessario dal medico che ha effettuato il trattamento, deve essere iniziato un adeguato trattamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Farmaci per i disturbi vascolari oculari, Codice ATC S01LA03.

Meccanismo d'azione

Pegaptanib è un oligonucleotide peghilato modificato che si lega con elevata specificità ed affinità al Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale extracellulare (VEGF₁₆₅) inibendone l'attività. Il VEGF è una proteina secreta che induce angiogenesi, permeabilità vascolare ed infiammazione, tutti fattori che si ritiene contribuiscono alla progressione della forma neovascolare (essudativa) della AMD.

Effetti farmacodinamici

Il VEGF₁₆₅ è la isoforma preferibilmente coinvolta nella neovascolarizzazione oculare patologica. L'inibizione selettiva negli animali trattati con pegaptanib ha dimostrato la stessa efficacia del pan-VEGF nel sopprimere la neovascolarizzazione patologica; tuttavia pegaptanib non ha avuto effetti sulla vascolarizzazione normale, contrariamente al pan-VEGF.

Riduzioni della crescita della dimensione media della lesione totale, della dimensione della neovascolarizzazione coroidale (CNV) e della dimensione della perdita di fluorescina, sono stati osservati in pazienti con AMD trattati con Macugen.

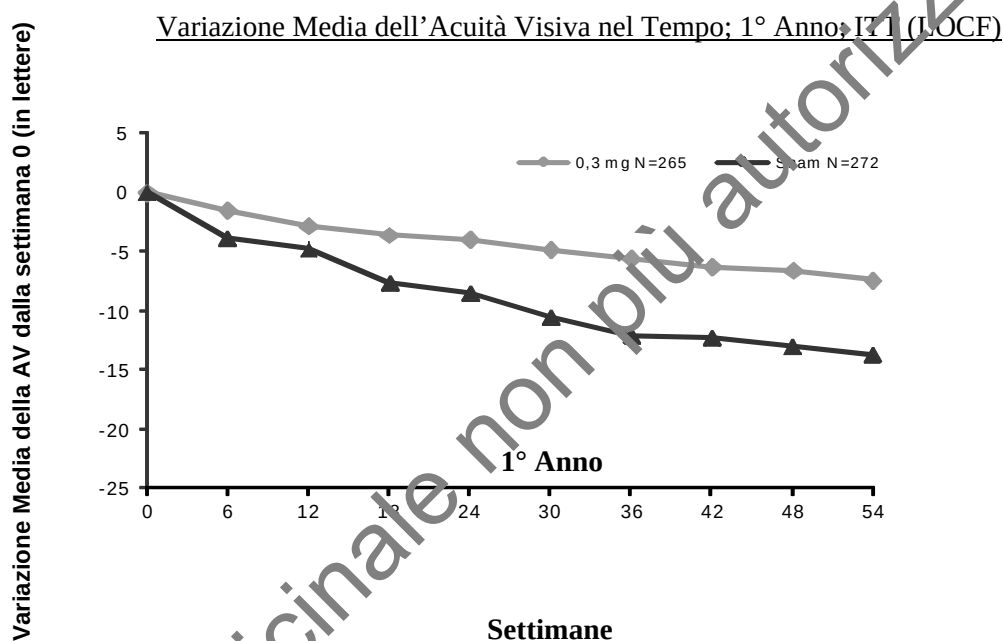
Efficacia e sicurezza clinica

Pegaptanib è stato studiato in due studi clinici controllati, in doppio mascheramento randomizzati e con identico disegno (EOP1003; EOP1004) in pazienti con AMD neovascolare. Un totale di 1.190 pazienti sono stati trattati (892 con pegaptanib e 298 con iniezione fittizia (gruppo di controllo sham)) con un'età media di 77 anni. I pazienti hanno ricevuto tra 8,4 e 8,6 trattamenti su un totale di 9 trattamenti possibili in tutti i bracci di trattamento nel corso del primo anno.

I pazienti sono stati randomizzati per ricevere il trattamento di controllo oppure 0,3 mg, 1 mg o 3 mg di pegaptanib somministrato sotto forma di iniezioni intravitreali ogni 6 settimane per 48 settimane. La terapia fotodinamica (PDT) con verteporfin è stata consentita a discrezione degli sperimentatori in pazienti con lesioni prevalentemente classiche.

I due studi clinici hanno arruolato pazienti con tutti i sottotipi di lesioni della AMD neovascolare (25% principalmente classica, 39% occulta senza alcuna forma classica e 36% in minima parte classica), lesioni della dimensione fino ad un'area pari a 12 volte quella del disco ottico, di cui fino al 50% poteva essere compromesso a causa di una emorragia subretinica e/o fino al 25% a causa di una cicatrice fibrotica o di un danno atrofico. I pazienti potevano essere stati sottoposti in precedenza a Terapia Fotodinamica ed avevano un'acuità visiva al basale nell'occhio in studio tra 20/40 e 20/320.

A distanza di un anno, pegaptanib 0,3 mg ha evidenziato un beneficio statisticamente significativo del trattamento per l'endpoint primario di efficacia, rappresentato dalla percentuale di pazienti che hanno perso meno di 15 lettere di acuità visiva (analisi aggregata pre-specificata, pegaptanib 0,3 mg 70% *versus sham* 55%, $p=0,0001$; studio EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73% *versus sham* 55%, $p=0,0105$; studio EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% *versus sham* 52%, $p=0,0031$).



N: numero di pazienti arruolati

Pegaptanib 0,3 mg ha evidenziato un beneficio indipendentemente dal sottotipo di lesione di base, dalla dimensione della lesione e dall'acuità visiva, come anche dall'età, sesso di appartenenza, pigmentazione dell'iride e impiego in precedenza e/o al basale della terapia fotodinamica (PDT).

Alla fine del primo anno (settimana 54), 1053 pazienti sono stati randomizzati di nuovo per continuare o per sospendere il trattamento fino alla settimana 102.

In media, il beneficio del trattamento si è mantenuto alla settimana 102, con una stabilizzazione dell'acuità visiva per i pazienti che erano stati nuovamente randomizzati per proseguire il trattamento con pegaptanib. I pazienti che sono stati nuovamente randomizzati per sospendere il trattamento con pegaptanib dopo un anno, hanno perso l'acuità visiva nel corso del secondo anno.

Riassunto delle Variazioni Medie dell'Acuità Visiva dal Basale alle Settimane 6, 12, 54 e 102 (LOCF)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3- Interruzione	Sham-sham/sham+ interruzione	0,3-0,3	0,3- interruzione	Sham-sham/sham+ interruzione
N	67	66	54	66	66	53
Variazione Media della AV Settimana 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Variazione Media della AV Settimana 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Variazione Media della AV Settimana 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Variazione Media della AV Settimana 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,9	-12,7	-21,1

I dati relativi ad un periodo di due anni indicano che il trattamento con Macugen deve essere iniziato il più presto possibile. In caso di malattia avanzata, quando si inizia e si prosegue la terapia con Macugen si deve considerare l'effettivo miglioramento per la vista.

Non è stato studiato l'impiego della terapia con Macugen somministrata contemporaneamente in entrambi gli occhi.

La sicurezza e l'efficacia di Macugen per un periodo superiore a 2 anni non è stata dimostrata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rimosso l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Macugen in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella degenerazione maculare correlata all'età. Per le informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli animali, dopo somministrazione intravitreale, pegaptanib viene assorbito lentamente nella circolazione sistemica attraverso l'occhio. La percentuale di assorbimento nell'occhio è lo step auto-limitante nella disponibilità di pegaptanib negli animali ed è probabile che ciò si applichi anche all'uomo. Nell'uomo, l'emivita plasmatica apparente media $\pm$ deviazione standard di pegaptanib dopo una dose monocolare da 3 mg (10 volte la dose raccomandata) è pari a 10 ± 4 giorni.

Una concentrazione plasmatica media massima di circa 80 ng/ml si raggiunge nell'arco di 1-4 giorni dopo una dose monocolare di 3 mg nell'uomo. L'area sotto la curva media (AUC) a questa dose è di circa 25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$. Pegaptanib non si accumula nel plasma quando somministrato per via intravitreale ogni 6 settimane. Con dosi al di sotto di 0,5 mg/occhio, le concentrazioni plasmatiche di pegaptanib probabilmente non superano 10 ng/ml.

La biodisponibilità assoluta di pegaptanib dopo somministrazione intravitreale non è stata valutata nell'uomo, ma è pari a circa 70-100% nei conigli, cani e scimmie.

Negli animali trattati con dosi di pegaptanib fino a 0,5 mg/occhio in entrambi gli occhi, le concentrazioni plasmatiche sono state da 0,03% a 0,15% rispetto a quelle riscontrate nell'umor vitreo.

Distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione:

Nei topi, ratti, conigli, cani e scimmie, pegaptanib si distribuisce principalmente nel volume plasmatico e non si distribuisce diffusamente nei tessuti periferici dopo somministrazione intravitreale. Ventiquattro ore dopo la somministrazione intravitreale di una dose radiomarcata di pegaptanib in entrambi gli occhi dei conigli, la radioattività si è principalmente distribuita nell'umor vitreo, nella retina e nell'umor acqueo. Nei conigli, dopo somministrazioni intravitreali ed endovenose di pegaptanib radiomarcato, le concentrazioni più elevate di radioattività (escluso l'occhio dove è stata effettuata la somministrazione intravitreale) sono state rilevate nel rene. Nei conigli, il componente nucleotide, 2'-fluorouridina si rileva nel plasma e nelle urine dopo somministrazione di singole dosi radiomarcate di pegaptanib per via endovenosa ed intravitreale. Pegaptanib viene metabolizzato dalle endo- ed esonucleasi. Nei conigli, pegaptanib viene eliminato quale farmaco immutato e metabolizzato principalmente nelle urine.

Popolazioni particolari:

La farmacocinetica di pegaptanib è sovrapponibile nelle donne e negli uomini e nella fascia d'età 50-90 anni.

Pegaptanib sodico non è stato studiato adeguatamente in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min. Una riduzione della clearance della creatinina a 20 ml/min può essere associata ad un incremento della AUC di pegaptanib fino a 2,3 volte. Non si richiede particolare attenzione in pazienti con clearance della creatinina superiore a 20 ml/min trattati con la dose raccomandata di pegaptanib sodico da 0,3 mg

La farmacocinetica di pegaptanib non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. Si prevede che nei pazienti con compromissione epatica l'esposizione sistemica rientri nell'ambito di un range ben tollerato, dal momento che una dose 10 volte superiore (3 mg/occhio) è stata ben tollerata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono disponibili studi sul potenziale cancerogeno di pegaptanib.

Pegaptanib non ha causato tossicità materna e non sono state rilevate evidenze di teratogenesi o mortalità fetale nei topi con dosi endovena da 1 a 40 mg/kg/die. Sono state osservate una riduzione del peso corporeo (5%) ed un ritardo minimo nel processo di ossificazione delle falangi delle zampe anteriori solo con livelli di esposizione basati su una AUC di 300 volte superiore a quella prevista nell'uomo. Questi dati sono pertanto considerati di rilevanza clinica limitata. Nel gruppo trattato con 40 mg/kg/die, le concentrazioni di pegaptanib nel liquido amniotico sono state pari allo 0,05% dei livelli plasmatici materni. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione nei conigli. Non sono disponibili dati per valutare gli indici di accoppiamento o di fertilità nell'uomo e nella donna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico(per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

La soluzione da iniettare deve raggiungere la temperatura ambiente (inferiore a 25°C) prima della somministrazione.

Questo medicinale deve essere gettato se conservato a temperatura ambiente per oltre due settimane. Per prevenire la contaminazione, la siringa non deve essere rimossa dall'involucro fino a quando il paziente non è pronto per l'iniezione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene una bustina in un astuccio, contenente una siringa pre-riempita da 1 ml in vetro di tipo I, sigillata con tappo a stantuffo elastomerico (gomma di bromobutile) ed uno stelo dello stantuffo preinserito, tenuti da una clip in plastica. La siringa è dotata di un annesso adattatore in plastica policarbonato di tipo luer lock e la punta è sigillata con un cappuccio elastomerico (bromobutile/isoprene sintetica).

Ogni siringa pre-riempita contiene approssimativamente 0,25-0,27 ml di soluzione.

Ogni scatola contiene una siringa pre-riempita in una sacca (confezione monodose).

La confezione viene fornita senza ago.

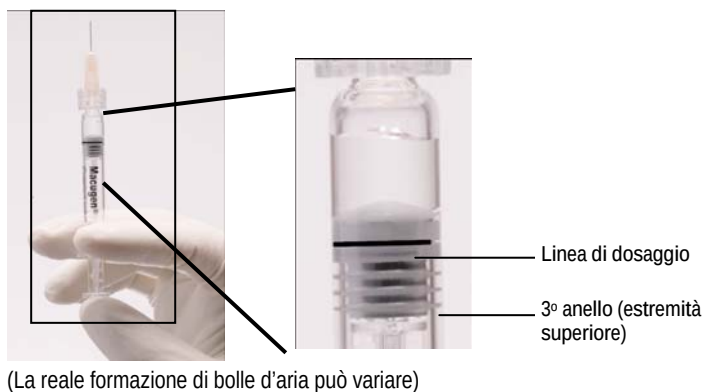
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Macugen è solo monouso. Se la soluzione appare torbida, se si osservano delle particelle o se vi sono segni evidenti di danni alla siringa, oppure se la clip in plastica manca o non è annessa alla siringa, quella dose di Macugen non deve essere utilizzata.

Prima della somministrazione, la siringa deve essere rimossa dalla clip in plastica e deve essere tolto il cappuccio. Un ago calibro 27 o 30 x ½ inch deve essere annesso all'adattatore luer lock, per consentire la somministrazione del medicinale (vedere Figura1 sottostante).

ATTENZIONE: dato che la siringa pre-riempita contiene un volume di medicinale in eccesso (250-270 microlitri) rispetto alla dose raccomandata (90 microlitri), una parte del volume contenuto nella siringa deve essere eliminato prima della somministrazione. Seguire le istruzioni sotto riportate per espellere il volume in eccesso prima dell'iniezione.

Figura 1. Prima dell'espulsione delle bolle d'aria e del medicinale in eccesso



La siringa deve essere controllata per l'eventuale presenza di bolle posizionando l'ago verso l'alto. Se si osservano delle bolle, la siringa deve essere picchiettata delicatamente con un dito fino a quando le bolle salgono in cima alla siringa.

Spingere **LENTAMENTE** il pistone per eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso in modo che l'**estremità superiore del 3° anello del tappo a stantuffo sia allineata alla linea di dosaggio nera pre-stampata (vedere la Fig. 2 sottostante). Il pistone non deve essere tirato indietro.**

Figura 2. Dopo l'espulsione delle bolle d'aria e del medicinale in eccesso



A questo punto, deve essere iniettato il restante contenuto della siringa.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Repubblica Ceca

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/325/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31/01/2006
Data del rinnovo più recente: 19/11/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio in ogni Stato Membro, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il materiale educativo definitivo.

Il Titolare dell'AIC, dopo aver discusso e concordato con le Autorità Nazionali Competenti di ogni Stato Membro nel quale Macugen è commercializzato, deve assicurare che, al momento della prima immissione in commercio e dopo la stessa, tutti gli oftalmologi quando si accingono ad usare Macugen abbiano ricevuto il materiale informativo aggiornato che deve contenere quanto segue:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Opuscolo per il medico sulla sicurezza del medicinale
- Video sulla procedura di iniezione intravitale

- Illustrazione della procedura di iniezione intravitreale
- Materiale informativo per il paziente

L'opuscolo per il medico sulla sicurezza del medicinale deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Procedura intravitreale come eseguita nei principali studi clinici, insieme ad ogni eventuale miglioramento tecnico
- Uso di povidone iodato
- Esecuzione della pulizia palpebrale
- Uso di anestetici per assicurare un sollievo al paziente
- Tecniche sterili per ridurre al minimo il rischio di infezione
- Uso di antibiotici
- Tecniche per l'iniezione intravitreale
- Segni e sintomi chiave degli eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, danno alla retina, emorragia intraoculare, cataratta traumatica, ipersensibilità e iniezione di volume in eccesso
- Gestione della pressione intraoculare
- Gestione dell'endoftalmite
- Comprensione dei fattori di rischio coinvolti nello sviluppo dell'endoftalmite
- Segnalazione degli eventi avversi gravi (reminder aid)

Il materiale informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Segni e sintomi chiave di eventi avversi gravi associati alla procedura d'iniezione intravitreale inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, danno alla retina, emorragia intraoculare, cataratta traumatica, ipersensibilità e iniezione di volume in eccesso
- Quando è necessario contattare con urgenza un operatore sanitario

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Macugen 0,3 mg soluzione iniettabile
pegaptanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa pre-riempita fornisce una quantità utilizzabile per una singola dose di 90 microlitri contenenti pegaptanib sodico, corrispondente a 0,3 mg della forma di acido libero dell'oligonucleotide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio idrossido e acido cloridrico (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.
Contiene una singola dose di 0,3 mg in 90 microlitri.
Confezione di una siringa pre-riempita, un tappo a stantuffo ed un annesso stelo dello stantuffo. Ago non incluso.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intravitreo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

ATTENZIONE: Espellere il volume in eccesso prima dell'iniezione.
Allineare il terzo anello del tappo a stantuffo alla linea di dosaggio nera pre-stampata.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Repubblica Ceca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/325/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Siringa pre-riempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Macugen 0,3 mg iniettabile
pegaptanib

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dose singola: 0,3 mg/90 µl

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Involucro contenente una siringa pre-riempita, un tappo a stantuffo ed un annesso stelo dello stantuffo

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Macugen 0,3 mg soluzione iniettabile
pegaptanib
Uso intravitreo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dose singola: 0,3 mg/90 µl

6. ALTRO

L'involucro non deve essere aperto fino a quando il paziente non è pronto per l'iniezione.

ATTENZIONE: Espellere il volume in eccesso prima dell'iniezione.

Allineare il terzo anello del tappo a stantuffo alla linea di dosaggio nera pre-stampata.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Macugen 0,3 mg soluzione iniettabile Pegaptanib

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare il trattamento con questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, tra cui effetti non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Macugen e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Macugen
3. Come viene effettuata la somministrazione intravitreale di Macugen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Macugen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Macugen e a cosa serve

Macugen è una soluzione che viene iniettata nell'occhio. Pegaptanib, il principio attivo di questo medicinale, inibisce l'attività del fattore coinvolto nella formazione anomala di nuovi vasi sanguigni, conosciuto come Fattore di Crescita dell'Endotelio Vascolare₁₆₅ (Vascular Endothelial Growth Factor₁₆₅–VEGF₁₆₅)

Macugen viene utilizzato per il trattamento della forma essudativa della degenerazione maculare correlata all'età (AMD). Questa malattia causa la perdita della vista dovuta ad un danno della parte centrale della retina (chiamata macula) posta nella parte posteriore dell'occhio. La macula consente la corretta visione centrale dell'occhio necessaria per svolgere attività come guidare l'automobile, leggere ed altri compiti simili.

Nella forma umida della AMD, i vasi sanguigni anomali crescono al di sotto della retina e della macula. Questi nuovi vasi sanguigni possono sanguinare e può verificarsi una fuoriuscita del liquido essudativo con conseguente sollevamento della macula e alterazione o perdita della visione centrale. In queste circostanze la perdita della vista può essere rapida e grave. Macugen agisce attraverso l'inibizione della crescita di questi vasi sanguigni anomali e l'interruzione del sanguinamento e della fuoriuscita del liquido. Il medicinale viene utilizzato per il trattamento di tutti i tipi di crescita dei vasi sanguigni anomali in pazienti adulti affetti da AMD.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Macugen

Non le deve essere somministrato Macugen:

Se è allergico al pegaptanib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha una infezione attiva o sospetta nell'occhio o intorno all'occhio.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima della somministrazione di Macugen.

Occasionalmente, a seguito di iniezione con Macugen (nelle due settimane successive) può verificarsi una infezione o un sanguinamento nell'occhio. E' importante identificare e trattare questi tipi di condizioni il più presto possibile. Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti sintomi:

dolore agli occhi o aumento del disturbo, peggioramento del rossore agli occhi, offuscamento della vista o diminuzione della vista, aumento della sensibilità alla luce, aumento del numero di piccole macchie alla vista. Se per qualsiasi motivo il medico che la segue non è raggiungibile, dovrà contattare immediatamente un altro medico.

In alcuni pazienti subito dopo l'iniezione la pressione all'interno dell'occhio trattato può aumentare per un breve periodo di tempo. Il medico può controllare questo possibile aumento dopo ogni iniezione.

Subito dopo l'iniezione possono manifestarsi reazioni allergiche gravi. I sintomi che può manifestare e l'istruzione su cosa fare in questi casi sono descritte al paragrafo 4 di questo foglio.

Bambini e adolescenti

Macugen non deve essere utilizzato nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Macugen

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima del trattamento con Macugen.

- Non vi sono dati sull'uso di Macugen in donne in gravidanza. Macugen non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale superi il rischio potenziale per il nascituro. Se è in corso una gravidanza, discuta con il medico prima del trattamento con Macugen.
- Macugen non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno dato che non è noto se Macugen passi nel latte. Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di iniziare il trattamento con Macugen.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo il trattamento con Macugen potrebbe riportare un temporaneo offuscamento della vista. Se ciò si verifica, non guidi o non azioni macchinari fino a quando l'effetto non è risolto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Macugen

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni dose di 90 microlitri, cioè si può considerare essenzialmente 'privo di sodio'.

3. Come deve essere somministrato Macugen

Tutte le iniezioni di Macugen verranno effettuate dal medico.

Macugen viene somministrato mediante singola iniezione (0,3 mg) nell'occhio ad intervalli di 6 settimane (9 volte l'anno). L'iniezione viene effettuata nel vitreo dell'occhio, la sostanza gelatinosa che si trova all'interno dell'occhio. Il medico controllerà le sue condizioni e le raccomanderà per quanto tempo dovrà essere trattato con Macugen.

Prima della somministrazione del trattamento, il medico potrebbe chiederle di utilizzare delle gocce oculari antibiotiche oppure di lavare attentamente gli occhi. Il medico le somministrerà dell'anestetico locale (medicinale che causa intorpidimento). Questo potrà ridurre o prevenire qualsiasi dolore che potrebbe provare al momento dell'iniezione.

Non dimentichi di informare il medico se sa di essere allergico ad una qualsiasi sostanza.

Dopo ogni iniezione le potrà essere chiesto di utilizzare delle gocce oculari antibiotiche (o un altro tipo di trattamento antibiotico) per proteggere l'occhio dalle infezioni.

Se le è stato somministrato più Macugen di quanto avrebbe dovuto

Nel caso le fosse stato iniettato un volume in eccesso di Macugen, potrebbe manifestarsi un grave aumento della pressione intraoculare. Nel caso dovesse manifestare disturbi della visione, fastidio/dolore all'occhio, rossore oculare o nausea e vomito, contatti immediatamente il medico e gli riferisca tutti i sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Subito dopo l'iniezione sono stati segnalati gravi casi di reazioni allergiche, inclusi shock anafilattico e angioedema, i cui sintomi sono descritti sotto. Contatti immediatamente il medico se subito dopo l'iniezione si verifica una delle seguenti reazioni: insorgenza improvvisa di difficoltà respiratorie o sibilo respiratorio, gonfiore di lingua, viso, mani o piedi, prurito alla pelle, sensazione di svenimento, polso accelerato, crampi allo stomaco, nausea, vomito o diarrea. La frequenza di questi effetti indesiderati non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

Non comunemente, nelle due settimane successive al trattamento con Macugen, può verificarsi un'infezione nella parte interna dell'occhio. I sintomi che potrà riportare sono descritti nella Sezione 2 di questo foglio illustrativo ("Avvertenze e precauzioni"). Legga il paragrafo 2 che contiene informazioni su cosa fare in presenza di questi sintomi.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Molto comuni (possono verificarsi in più di 1 utilizzatore ogni 10)

Questi effetti indesiderati sono molto probabilmente causati dalla procedura d'iniezione piuttosto che dal farmaco ed includono:

- infiammazione dell'occhio
- dolore all'occhio
- aumento della pressione all'interno dell'occhio
- piccoli segni sulla superficie dell'occhio (cheratite puntata)
- presenza di piccole particelle o macchie alla vista (mosche volanti o opacità).

Comuni (possono verificarsi in 1-10 utilizzatori ogni 100)

Altri effetti indesiderati oculari comuni che possono essere causati dal farmaco o dalla procedura d'iniezione sono:

- offuscamento della vista
- disturbi della vista
- fastidio all'occhio
- riduzione della vista
- aumento della sensibilità alla luce, comparsa di lampi di luce
- sanguinamento intorno all'occhio (sanguinamento periorbitale)
- arrossamento degli occhi (emorragia congiuntivale)
- disturbo della componente gelatinosa interna all'occhio (disturbo del vitreo) come spostamento o trazione (distacco del vitreo)
- opacità del cristallino (cataratta)
- disturbo della superficie dell'occhio (cornea)
- gonfiore o infiammazione della palpebra gonfiore dell'area interna della palpebra o della superficie esterna dell'occhio (congiuntiva)

- infiammazione oculare, lacrimazione, infiammazione della congiuntiva (congiuntivite), secchezza oculare, secrezione oculare, irritazione oculare, prurito agli occhi, arrossamento oculare o dilatazione della pupilla.

Altri eventi avversi non-oculari comuni che possono essere correlati al farmaco o alla procedura di iniezione sono:

- cefalea
- secrezione nasale.

Non comuni (possono verificarsi in 1-10 utilizzatori ogni 1.000)

Eventi avversi oculari non comuni che possono essere correlati al medicinale o alla procedura di iniezione sono:

- infiammazione dell'occhio o della superficie esterna dell'occhio
- sanguinamento nell'occhio o nella parte interna dell'occhio (vitreo)
- tensione oculare
- infiammazione della parte centrale della superficie oculare (cheratite)
- piccoli depositi sull'occhio o sulla superficie dell'occhio (cornea), depositi nella parte posteriore dell'occhio
- prurito delle palpebre
- difficoltà di reazione degli occhi ai cambiamenti di luce (compromissione del riflesso papillare)
- piccola erosione nella parte centrale della superficie oculare (cornea)
- palpebra abbassata
- cicatrice all'interno dell'occhio (cicatrice retinica)
- piccola cisti sulla palpebra dovuta ad un'infiammazione dell'occhio (calazio)
- riduzione della pressione all'interno dell'occhio
- reazione nel sito d'iniezione, vescicole nel sito di iniezione
- spostamento o trazione di uno strato nella parte posteriore dell'occhio (retina)
- disturbo della pupilla, della parte colorata dell'occhio (iride)
- occlusione dell'arteria retinica
- eversione del margine palpebrale, disturbi del movimento dell'occhio, irritazione oculare
- presenza di sangue nell'occhio, perdita di colore dell'occhio, depositi nell'occhio
- infiammazione dell'occhio (irite)
- escavazione della testa del nervo ottico
- deformazione della pupilla
- occlusione della vena nella parte posteriore dell'occhio
- secrezione della sostanza gelatinosa interna all'occhio.

Eventi avversi non-oculari non comuni che possono essere correlati al medicinale o alla procedura di iniezione sono:

- incubi, depressione, sordità, vertigini
- palpitazioni, aumento della pressione del sangue, dilatazione dell'aorta (il principale vaso sanguigno)
- infiammazione delle alte vie respiratorie, vomito, indigestione
- irritazione e infiammazione della cute, alterazione del colore dei capelli, eruzione cutanea, prurito
- sudorazioni notturne, dolore alla schiena, stanchezza, brividi, dolorabilità, dolore al torace, febbre improvvisa e sintomi para influenzali (dolori generalizzati)
- aumento degli enzimi epatici, abrasione.

Esiste un piccolo rischio di lieve aumento duraturo della pressione all'interno dell'occhio dopo iniezioni ripetute nell'occhio.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Macugen

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo SCAD.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Questo medicinale deve essere eliminato se conservato a temperatura ambiente per più di due settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Macugen

- Il principio attivo è pegaptanib. Ogni singola siringa pre-riempita rilascia una dose di pegaptanib da 0,3 mg in 90 microlitri.
- Gli altri eccipienti sono sodio cloruro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio idrossido e acido cloridrico (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili. Per informazioni aggiuntive relative al contenuto di sodio di Macugen, vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Macugen e contenuto della confezione

Macugen soluzione iniettabile è disponibile in confezione singola.

Ogni confezione contiene una sacca in un astuccio, contenente 1 siringa pre-riempita in vetro di tipo I, riempita con 0,25-0,27 ml di soluzione, sigillata con un tappo a stantuffo elastomerico ed un annesso stelo dello stantuffo tenuti da una clip in plastica. La siringa è dotata di un adattatore in plastica policarbonato di tipo luer lock e la punta è sigillata con un cappuccio elastomerico. La confezione viene fornita senza ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praga 7

Repubblica Ceca

Produttore

Pfizer Manufacturing Belgium NV,

Rijksweg 12

B-2870 Puurs

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 6 827 400

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoire Chauvin, France
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

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 0762

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bausch & Lomb Nordic AB
Tlf: 800 19 841
Tlf (fra udlandet): +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

Κύπρος
Kypropharm Ltd.
Τηλ: + 357 22 43 46 99

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

Latvija
SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

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

Questo foglio è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Le seguenti informazioni sono unicamente per il medico:

ATTENZIONE: dato che la siringa pre-riempita viene fornita con un volume di prodotto in eccesso (250-270 microlitri) rispetto alla dose raccomandata (90 microlitri), una parte del volume contenuto nella siringa deve essere eliminato prima della somministrazione. Seguire le istruzioni riportate sotto per espellere l'eccesso di volume prima dell'iniezione.

Fig. 1. Prima dell'espulsione delle bolle d'aria e del medicinale in eccesso

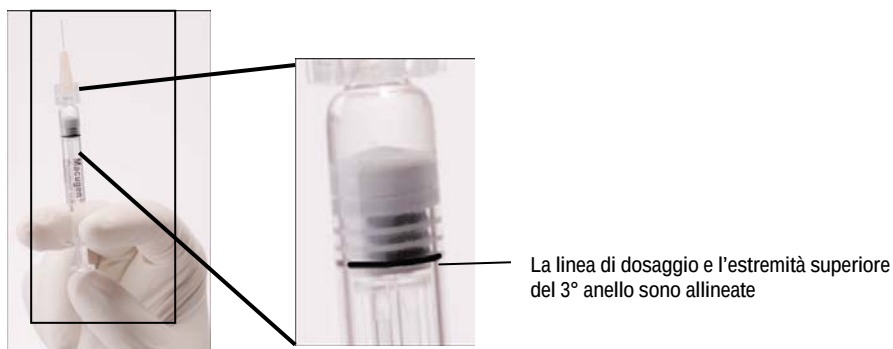


(La reale formazione di bolle d'aria può variare)

La siringa deve essere controllata per l'eventuale presenza di bolle posizionando l'ago verso l'alto. Se si osservano delle bolle, la siringa deve essere picchiettata delicatamente con un dito fino a quando le bolle salgono in cima alla siringa.

Spingere **LENTAMENTE** il pistone per eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso in modo che l'**estremità superiore del 3° anello del tappo a stantuffo sia allineata alla linea di dosaggio nera pre-stampata** (vedere la Fig. 2 sottostante). Il pistone non deve essere tirato indietro.

Fig 2. Dopo l'espulsione delle bolle d'aria e del medicinale in eccesso



A questo punto, deve essere iniettato il restante contenuto della siringa.

Ogni residuo di medicinale non utilizzato o materiale da eliminare deve essere smaltito in accordo alla normativa locale.

Medicinale non più autorizzato