

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Macugen 0,3 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde injectiespuit levert een bruikbare hoeveelheid om een enkele dosis van 90 microliter met pegaptanibnatrium, overeenkomend met 0,3 mg van de vrije zuurvorm van het oligonucleotide, te leveren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Macugen is geïndiceerd voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD) bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Macugen mag uitsluitend worden toegediend door oogartsen met ervaring in het toedienen van intravitreale injecties.

Dosering

De medische geschiedenis van de patiënt dient zorgvuldig te worden beoordeeld op het voorkomen van overgevoeligheidsreacties voordat de intravitreale procedure wordt uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosis is 0,3 mg pegaptanib, equivalent met 90 microliter, toegediend eens in de zes weken (9 injecties per jaar) door intravitreale injectie in het aangetaste oog.

Na de injectie werden voorbijgaande verhogingen van de intraoculaire druk waargenomen bij met Macugen behandelde patiënten. Daarom dienen de perfusie van de oogzenuwkop en de intraoculaire druk nauwkeurig te worden gecontroleerd. Patiënten dienen tevens tijdens de twee weken na de injectie nauwkeurig op glasvochtbloeding en endoftalmitis te worden gecontroleerd. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om alle symptomen wijzend op deze aandoeningen onmiddellijk te melden (zie rubriek 4.4).

Indien een patiënt na 2 achtereenvolgende injecties Macugen bij de consultatie in week 12 geen behandelingsvoordeel vertoont (verlies van minder dan 15 letters aan gezichtsscherpte), dient overwogen te worden met de behandeling te stoppen of deze te onthouden.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Geen bijzondere maatregelen vereist.

Leverinsufficiëntie

Macugen is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Er zijn echter geen bijzondere maatregelen vereist voor deze populatie (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Macugen is niet voldoende onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Dosisaanpassingen worden echter niet aanbevolen voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Macugen zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend bedoeld voor intravitreale injectie.

Macugen dient vóór de toediening visueel op deeltjes en verkleuring te worden gecontroleerd (zie rubriek 6.6)

De injectieprocedure moet plaatsvinden onder aseptische omstandigheden; dit omvat een chirurgische desinfectie van de handen, het gebruik van steriele handschoenen, een steriele doek en een steriele ooglidspreader (of equivalent) en de beschikbaarheid van steriele paracentesis (zo nodig). Een adequaat anaestheticum en een topicaal breedspectrum microbicide dienen vóór de injectie te worden toegediend.

De voorgevulde spuit wordt geleverd met een volume-overmaat van het product. Injectie van het volledige volume van de voorgevulde spuit kan resulteren in een overdosis (zie rubriek 4.8 en 4.9). Zie rubriek 6.6 voor de instructies om vóór de injectie de volume-overmaat uit de spuit te duwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve of vermoedelijke oculaire of perioculaire infectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Endoftalmitis

Intravitreale injectieprocedures worden geassocieerd met een risico op endoftalmitis; in klinische studies met Macugen was de incidentie van endoftalmitis 0,1% per injectie (zie rubriek 4.2).

Verhoogde intraoculaire druk

Zoals te verwachten is met intravitreale injecties, kan tijdelijke toename van de intraoculaire druk gezien worden. De perfusie van de oogzenuwkop dient daarom te worden gecontroleerd en een stijging van de intraoculaire druk dient adequaat na de injectie te worden behandeld.

Bij een postmarketing observationele studie is ook een klein risico op een langzame aanhoudende toename van de intraoculaire druk gemeld (zie rubriek 4.8).

Intravitreale bloedingen

Onmiddellijke (op de dag van de injectie) of vertraagde intravitreale bloedingen kunnen na de injecties van pegaptanib optreden (zie rubriek 4.2).

Overgevoelighedsreacties

Tijdens post-marketing ervaring zijn binnen enkele uren na de intravitreale toedieningsprocedure met pegaptanib gevallen van anafylaxie/anafylactoïde reacties, waaronder angio-oedeem, waargenomen. Een directe relatie met Macugen of met een van de diverse behandelingen die worden toegediend als onderdeel van de voorbereiding op de injectieprocedure, of met andere factoren is in deze gevallen niet vastgesteld.

Systemische effecten

Systemische bijwerkingen inclusief niet-oculaire bloedingen en arteriële trombo-embolische voorvallen werden gemeld na een intravitreale injectie van VEGF-remmers en er is een theoretisch risico dat deze voorvallen gerelateerd kunnen zijn aan VEGF-remming. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij patiënten met een voorgeschiedenis van een beroerte of TIA (transient ischaemic attack). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten (zie rubriek 4.8, paragraaf 'Productklasse-gerelateerde bijwerkingen').

Volume-overmaat

Injectie van het volledige volume van de voorgevulde spuit kan leiden tot ernstige bijwerkingen; derhalve moet de volume-overmaat vóór de injectie uit de spuit worden gedruwd (zie rubrieken 4.8 en 6.6).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd met Macugen. Pegaptanib wordt gemetaboliseerd door nucleasen; door het cytochroom P450 gemedieerde geneesmiddelinteracties zijn daarom onwaarschijnlijk.

Twee vroege klinische studies uitgevoerd bij patiënten die Macugen alleen en in combinatie met fotodynamische therapie (PDT) toegediend kregen, lieten geen merkbaar verschil zien in de farmacokinetiek van pegaptanib in plasma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pegaptanib is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Hoewel er onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren is gedaan, werd er bij hoge systemische blootstelling reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend. Naar verwachting is de systemische blootstelling aan pegaptanib na oculaire toediening zeer laag. Toch mag Macugen tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Macugen uitgescheiden wordt via de moedermelk. Macugen wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane gegevens beschikbaar over het effect van Macugen op de vruchtbaarheid. In dieronderzoek werden geen effecten gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van muizen. Zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Macugen heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, ten gevolge van het mogelijke tijdelijke wazig zicht na toediening van Macugen door intravitreale injectie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot dit voorbij is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het merendeel van de bijwerkingen geassocieerd na toediening van Macugen zijn gerelateerd aan de intravitreale injectieprocedure.

De meest frequent gerapporteerde oculaire bijwerkingen na een injectie met Macugen in klinische studies zijn: ontsteking van de voorste oogkamer, oogpijn, verhoogde intraoculaire druk, keratitis punctata, mouches volantes en troebelingen in het glasvocht.

Minder frequent gerapporteerde ernstige oculaire bijwerkingen omvatten endoftalmitis, retinale bloeding, glasvochtbloeding en loslating van de retina.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hierna beschreven veiligheidsgegevens omvatten alle proceduregerelateerde en ongewenste bijwerkingen bij de 295 patiënten in de 0,3 mg behandelingsgroep. De ongewenste bijwerkingen zijn opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Meldingen uit post-marketingervaringen staan cursief.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	<i>anafylactische reactie*</i>
Psychische stoornissen	
Soms	nachtmerrie, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn
Oogaandoeningen	
Zeer vaak	ontsteking van de voorste oogkamer, oogpijn, verhoogde intraoculaire druk, keratitis punctata, mouches volantes en troebelingen in het glasvocht
Vaak	abnormaal gevoel in het oog, cataract, conjunctivale bloeding, conjunctivale hyperemie, conjunctivaal oedeem, conjunctivitis, corneadystrofie, cornea-epitheeldefect, cornea-epitheelstoornis, cornea-oedeem, droog oog, endoftalmitis, oogsecreties, oogontsteking, oogirritatie, pruritus van het oog, roodheid van het oog, oogzwellings, ooglid-oedeem, tranenvloed, maculaire degeneratie, pupilverwijding, oculair ongemak, ooghypertensie, periorbitale bloeding, fotofobie, fotopsie, retinale bloeding, wazig zien, verminderde gezichtsscherpte, visusstoornissen,

	loslating van het glasachtig lichaam en afwijkingen van het glasvocht
Soms	asthenopie, blefaritis, allergische conjunctivitis, afzettingen in de cornea, oogbloeding, pruritus van de oogleden, keratitis, glasvochtbloeding, zwakke pupilreflex, abrasie van de cornea, retinale exsudaten, ooglidptose, retinaal litteken, chalasie, cornea-erosie, verminderde intraoculaire druk, reactie op de injectieplaats, blaren op de injectieplaats, loslating van de retina, cornea-aandoening, occlusie van de retinale arterie, retinascheur, ectropion, stoornis van de oogbeweging, ooglidirritatie, hyphaema, pupilstoornis, irisstoornis, oculaire icterus, uveitis anterior, afzettingen in het oog, iritis, excavatie van de papillo van de nervus opticus, pupilmisvorming, occlusie van de retinale ader en glasvochtprolaps
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	doofheid, verergering van de ziekte van Ménière, duizeligheid
Hartaandoeningen	
Soms	hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie, aneurysma aortae
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	rinorroe
Soms	nasofaryngitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Soms	braken, dyspepsie
Huid- en onderhuidsaandoeningen	
Soms	contactdermatitis, eczeem, wijzigingen van de haarkleur, huiduitslag, pruritus, nachtelijk zweten
Niet bekend	angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	vermoeidheid, stijfheid, drukgevoeligheid, pijn op de borst, griepachtige ziekteverschijnselen
Onderzoeken	
Soms	verhoogde gamma-glutamyltransferase activiteit
Letsels, intoxicaties en	

verrichtingencomplicaties	
Soms	abrasie

* Postmarketing ervaring; zie “Beschrijving van bepaalde bijwerkingen”.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Gevalen van anafylaxie/anafylactoïde reacties, waaronder angio-oedeem, zijn gemeld bij patiënten binnen enkele uren na de toediening van pegaptanib samen met diverse geneesmiddelen die worden toegediend als onderdeel van de voorbereiding op de injectieprocedure (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gevalen van een ernstige toename van de intraoculaire druk zijn gemeld wanneer de overmaat aan volume niet was verwijderd uit de voorgevulde injectiespuit alvorens het product toe te dienen.

In een postmarketing observationele studie zijn ook aanhoudende lichte toenames van de intraoculaire druk (IOD) gemeld na herhaalde intravitreale dosering. De kans op verhoogde IOD nam met een factor 1,128 toe voor elke bijkomende injectie ($p=0,0003$). Er werd geen statistisch verschil gevonden in de incidentie van verhoogde IOD tussen patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde IOD of glaucoom en patiënten zonder voorgeschiedenis van verhoogde IOD of glaucoom.

Productklasse-gerelateerde bijwerkingen

In de klinische studie was de totale frequentie van niet-oculaire bloedingen, een bijwerking mogelijk gerelateerd aan systemische VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) remming, enigszins verhoogd in patiënten behandeld met intravitreale VEGF-remmers. Er was echter geen consistent patroon tussen de verschillende bloedingen. Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) zijn bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan systemische VEGF-remming. Er is een theoretisch risico op arteriële trombo-embolische voorvallen inclusief beroerte en myocardinfarct na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers.

Enkele gevallen van arteriële trombo-embolische voorvallen werden waargenomen in de pegaptanib klinische studies bij patiënten met AMD (leeftijdsgelaten maculadegeneratie, of DME (diabetisch macula-oedeem), en er waren geen grote verschillen tussen de groepen behandeld met pegaptanib en de controlegroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)*.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met Macugen gerapporteerd in klinische studies.

Overdosering met een verhoogd injectievolume (b.v. wanneer de volume-overmaat in de voorgevulde spuit niet uitgeduwd wordt voor de injectie) kan de intraoculaire druk verhogen (zie rubriek 4.8). De behandelende arts moet altijd het overmatige volume uitduwen volgens de instructies onder rubriek 6.6.

Daarom moet, in het geval van overdosering, de intraoculaire druk opgevolgd worden en, indien noodzakelijk geacht door de behandelende arts, moet een adequate behandeling geïnitieerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ophthalmologica, middelen voor oculaire bloedvataandoeningen, ATC code S01LA03.

Werkingsmechanisme

Pegaptanib is een gepegyleerd gemodificeerd oligonucleotide dat zich met grote specificiteit en affiniteit bindt aan de extracellulaire Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF₁₆₅) en zo de activiteit ervan remt. VEGF is een secretie-eiwit dat de angiogenese, de vasculaire permeabiliteit en de inflammatie induceert, factoren waarvan verondersteld wordt dat zij allen bijdragen tot de progressie van de neovasculaire (natte) vorm van AMD.

Farmacodynamische effecten

VEGF₁₆₅ is de VEGF isovorm die preferentieel betrokken is bij de pathologische oculaire neovascularisatie. De selectieve remming bij dieren met pegaptanib bleek even doeltreffend in het onderdrukken van de pathologische neovascularisatie als de pan-VEGF remming; in tegenstelling tot de pan-VEGF-remming spaarde pegaptanib echter de normale vasculatuur.

Reducties in de groei van de gemiddelde totale laesiegrootte, de choroïdale neovascularisatiegrootte (CNV) en de fluoresceïnelek-grootte, zijn aangetoond bij AMD-patiënten die met Macugen waren behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

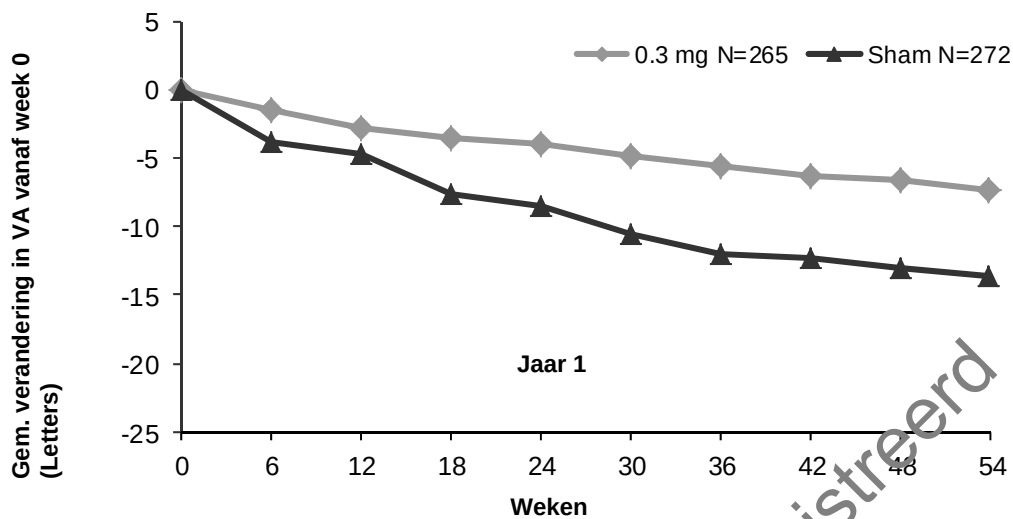
Pegaptanib werd bestudeerd in twee gecontroleerde, dubbelblinde en identiek opgezette gerandomiseerde studies (EOP1003; EOP1004) bij patiënten met neovasculaire AMD. In totaal werden 1190 patiënten behandeld (892 Macugen, 298 sham (schijnbehandeling, controlegroep)); de mediane leeftijd was 77 jaar. De patiënten kregen gemiddeld 8,4 tot 8,6 behandelingen op 9 mogelijke behandelingen toegediend in alle behandelingsgroepen in het eerste jaar.

Zij werden gerandomiseerd en kregen een schijnbehandeling (sham) of 0,3 mg, 1 mg of 3 mg pegaptanib, in de vorm van intravitreale injecties om de 6 weken gedurende 48 weken. Fotodynamische therapie (PDT) met verteporfine werd toegestaan volgens het oordeel van de onderzoekers bij patiënten met overwegend klassieke laesies.

Er waren ook patiënten in de twee studies opgenomen die alle neovasculaire AMD laesiesubtypes (25% overwegend klassieke, 39% occult met geen klassieke en 36% minimale klassieke), laesiegroottes tot 12 schijfgebieden hadden, waarvan er bijna 50 % bedreigd konden worden door een subretinale bloeding en/of bijna 25 % door fibrotische littekenvorming of atrofische schade. De patiënten hadden ten minste één voorafgaande PDT-behandeling en een gezichtsscherpte aan de baseline in het studie-oog tussen 20/40 en 20/320.

Na een jaar vertoonde pegaptanib 0,3 mg een statistisch significant behandelingsvoordeel voor het primaire eindpunt mbt de werkzaamheid; het aantal patiënten die minder dan 15 letters aan gezichtsscherpte verloren (gepredefinieerde gepoolde (samengevoegde) analyse, pegaptanib 0,3 mg 70% versus schijnbehandeling 55%, $p = 0,0001$; EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73% versus schijnbehandeling (sham) 59%, $p = 0,0105$; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% versus schijnbehandeling (sham) 52%, $p = 0,0031$).

Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte (VA) in de tijd; Jaar 1;
ITT (=Intention To Treat) (LOCF= Last Observation Carried Forward)



N: aantal deelnemende patiënten

Pegaptanib 0,3 mg vertoonde een behandelingsvoordeel ongeacht het laesiesubtype, de laesiegrootte en de gezichtsscherpte aan de baseline, en ongeacht de leeftijd, het geslacht, de irispigmentatie en PDT-behandeling in het verleden en/of bij aanvang van deze studie

Aan het einde van het eerste jaar (week 54) werden 1053 patiënten opnieuw gerandomiseerd om de behandeling voort te zetten of om deze te stop te zetten tot week 102.

Gemiddeld bleef het behandelingsvoordeel tot 102 weken behouden met een blijvend behoud van de gezichtsscherpte voor patiënten die opnieuw gerandomiseerd werden om de behandeling met pegaptanib voort te zetten. Patiënten die opnieuw gerandomiseerd werden om de behandeling met pegaptanib na één jaar stop te zetten, verloren hun gezichtsscherpte gedurende het tweede jaar.

Samenvatting van de gemiddelde verandering in gezichtsscherpte (VA) tov baseline in de weken 6, 12, 54 en 102 (LOCF)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3-gestaakt	Schijn-schijn/schijn + gestaakt	0,3-0,3	0,3-gestaakt	Schijn-schijn/schijn + gestaakt
N	67	66	54	66	66	53
Gemiddelde verandering in VA week 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Gemiddelde verandering in VA week 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Gemiddelde verandering in VA week 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Gemiddelde verandering in VA week 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

De gegevens die een periode van twee jaar beslaan, geven aan dat met de behandeling met Macugen zo vroeg mogelijk moet worden begonnen. Bij gevorderde ziekte dient bij aanvang en voortzetting van de behandeling met Macugen het potentiële voordeel voor het gezichtsvermogen van het oog te worden overwogen.

Behandeling met Macugen in beide ogen tegelijkertijd is niet onderzocht.

De veiligheid en werkzaamheid van Macugen na twee jaar is niet aangetoond.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Macugen in alle subgroepen van pediatrische patiënten met leeftijdsgebonden maculaire degeneratie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Bij dieren wordt pegaptanib traag vanuit het oog in de systemische circulatie geabsorbeerd na intravitreale toediening. De absorptie vanuit het oog is de snelheidsbeperkende stap in de verdeling van pegaptanib bij dieren en waarschijnlijk ook bij de mens. Bij mensen bedraagt de gemiddelde schijnbare plasmahalfwaardetijd ($\pm$ standaarddeviatie) van pegaptanib na een mono-oculaire dosis van 3 mg (10 maal de aanbevolen dosis) 10 ± 4 dagen.

Een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van ongeveer 80 ng/ml wordt bij de mens bereikt binnen 1 tot 4 dagen na een mono-oculaire dosis van 3 mg. De gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) bedraagt ongeveer 25 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ bij deze dosis. Pegaptanib accumuleert niet in het plasma bij intravitreale toediening om de 6 weken. Bij doses lager dan 0,5 mg/oog worden de plasmaconcentraties van pegaptanib waarschijnlijk niet hoger dan 10 ng/ml.

De absolute biologische beschikbaarheid van pegaptanib na intravitreale toediening is niet onderzocht bij de mens, maar bedraagt ongeveer 70-100% bij konijnen, honden en apen.

Bij dieren die behandeld werden met doses van pegaptanib tot 0,5 mg/oog in beide ogen, bedroegen de plasmaconcentraties 0,03% tot 0,15% van de concentraties in het glasvocht.

Distributie, biotransformatie, excretie:

Bij muizen, ratten, konijnen, honden en apen wordt pegaptanib voornamelijk gedistribueerd in het plasmavolume en wordt het niet uitgebreid gedistribueerd in de perifere weefsels na intraveneuze toediening. Vierentwintig uur na intravitreale toediening van een radioactief gemerkte dosis van pegaptanib in beide ogen bij konijnen werd de radioactiviteit voornamelijk teruggevonden in het glasvocht, de retina en het kamerwater. Na intravitreale en intraveneuze toediening van radioactief gemerkt pegaptanib aan konijnen werden de hoogste concentraties van radioactiviteit (buiten het oog voor de intravitreale toediening) teruggevonden in de nieren. Bij konijnen wordt de nucleotide, 2'-fluorouridine component teruggevonden in het plasma en de urine na toediening van eenmalige radioactief gemerkte intraveneuze en intravitreale doses pegaptanib. Pegaptanib wordt gemetaboliseerd door endo- en exonucleasen. Bij konijnen wordt pegaptanib voornamelijk met de urine uitgescheiden in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten.

Bijzondere populaties

De farmacokinetiek van pegaptanib is gelijk bij mannelijke en vrouwelijke patiënten en binnen de leeftijdscategorie van 50 tot 90 jaar.

Pegaptanibnatrium is niet voldoende onderzocht bij patiënten met een creatinineklaring onder de 20 ml/min. Een verlaging van de creatinineklaring onder de 20 ml/min kan geassocieerd worden met een 2,3-voudige toename van de AUC van pegaptanib. Er zijn echter geen bijzondere maatregelen vereist voor patiënten met een creatinineklaring boven de 20 ml/min die worden behandeld met de aanbevolen dosis van pegaptanibnatrium 0,3 mg.

De farmacokinetiek van pegaptanib is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Men verwacht dat de systemische blootstelling zich beweegt binnen een goed verdragen marge bij patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien een 10 maal hogere dosis (3 mg/oog) goed werd verdragen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering bij en genotoxiciteit. Er zijn geen studies uitgevoerd naar het carcinogene potentieel van pegaptanib.

Pegaptanib vertoonde geen maternale toxiciteit en er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit of foetale mortaliteit bij muizen na toediening van intraveneuze doses van 1 tot 40 mg/kg/dag. Een verminderd lichaamsgewicht (5%) en een minimale vertraging van de ossificatie in de falangen van de voorpoten werden slechts waargenomen bij op de AUC gebaseerde blootstellingsniveaus die meer dan 300 maal groter waren dan bij de mens te verwachten is; deze bevindingen worden daarom van beperkte klinische betekenis geacht. In de 40 mg/kg/dag groep bedroegen de concentraties van pegaptanib in het amnionvocht 0,05% van de maternale plasmaconcentraties. Er bestaan geen studies over de reproductietoxiciteit bij konijnen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om de mannelijke of vrouwelijke voortplantings- of vruchtbaarheidsindexen te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat
Dibasisch natriumfosfaatheptahydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De in te spuiten oplossing dient vóór de injectie op kamertemperatuur te komen. (Beneden 25 °C)
Macugen dient niet meer te worden gebruikt indien het langer dan twee weken bij kamertemperatuur bewaard is geweest. Om besmetting te voorkomen dient de Macugen injectiespuit niet uit het zakje te worden gehaald tot de patiënt voorbereid is voor de injectie.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat een zakje in een karton dat een voorgevulde 1 ml injectiespuit van type 1 glas bevat, afgesloten met een elastomeer (brombutyl rubber) zuigerstopje en een vooraf aangebrachte zuiger, die op hun plaats worden gehouden door een plastic beugel. De spuit heeft een vooraf aangebrachte polycarbonaat plastic luer-lock-adapter en het uiteinde is afgesloten met een elastomeer (bromobutyl/synthetisch isopreen) afsluitdop. De verpakking wordt zonder naald geleverd.

Elke voorgevulde spuit bevat ongeveer 0,25-0,27 ml vloeistof.

Elk karton bevat één voorgevulde spuit in een zakje (verpakking voor éénmalig gebruik).

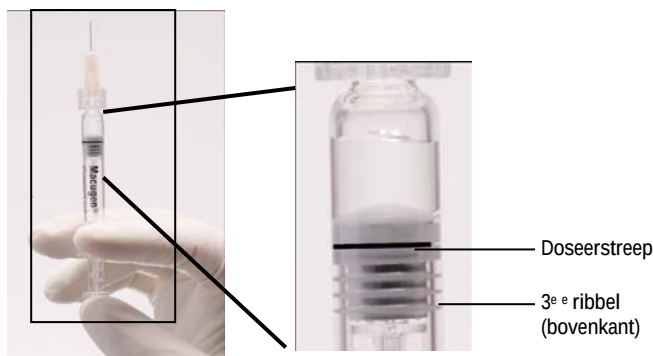
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Macugen is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Indien de oplossing troebel lijkt, indien partikels worden waargenomen of indien er aanwijzingen zijn voor beschadiging van de injectiespuit, of als de plastic beugel ontbreekt of niet op de injectiespuit is bevestigd, mag die dosis Macugen niet gebruikt worden.

Vóór het toedienen dient de injectiespuit uit de plastic beugel te worden gehaald en de afsluitdop te worden verwijderd. Om het geneesmiddel te kunnen toedienen, dient een naald van 27 of 30 G x ½ inch op de luer-lock-adapter te worden aangebracht (zie figuur 1 hieronder).

VOORZICHTIG: gezien de voorgevulde spuit meer geneesmiddel-volume bevat (250-270 microliter) dan de aanbevolen dosis (90 microliter), moet een deel van het volume in de spuit verwijderd worden vóór de toediening. Volg de instructies hieronder om vóór de injectie de volume-overmaat uit de spuit te duwen.

Figuur 1. Vóór het uitduwen van luchtballen en volume-overmaat van het geneesmiddel

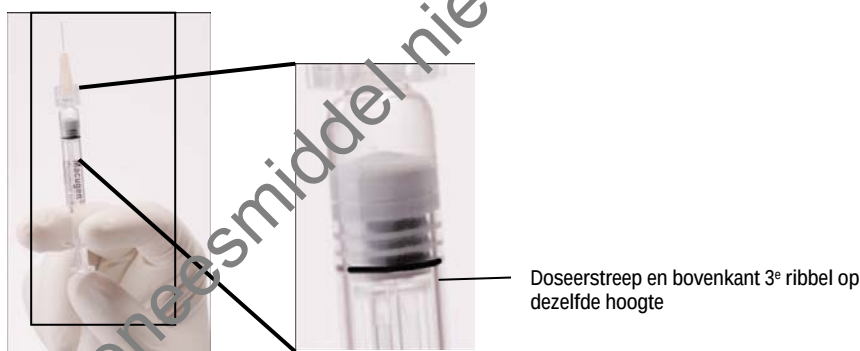


(Werkelijke vorming van luchtballen kan verschillen)

De spuit dient met de naald naar boven gericht op de aanwezigheid van luchtballen gecontroleerd te worden. Indien er luchtballen aanwezig zijn, dient er zacht met de vinger op de spuit getikt te worden totdat de ballen naar de bovenkant van de spuit zijn gestegen.

Duw de zuiger **LANGZAAM** in om alle luchtballen te verwijderen en de volume-overmaat van het geneesmiddel uit te duwen zodat de **bovenkant van de 3e ribbel op het zuigerstopje op dezelfde hoogte is als de voorgedrukte zwarte doseerstreep** (zie fig. 2 hieronder). Het zuigerstopje dient niet te worden teruggetrokken.

Figuur 2. Na het uitduwen van luchtballen en volume-overmaat van het geneesmiddel



Nu dient de resterende inhoud van de spuit te worden toegediend.

Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/325/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 31/01/2006

Datum laatste hernieuwing: 19/11/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniaale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update worden ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het op de markt brengen in elke lidstaat dient de vergunninghouder het definitieve trainingsmateriaal overeen te komen met de nationaal bevoegde instantie.

De vergunninghouder dient te garanderen dat, na besprekingen en overeenstemming met de nationale bevoegde instanties in elke lidstaat waar Macugen op de markt wordt gebracht, bij en na het op de markt brengen alle oogklinieken waar Macugen waarschijnlijk gebruikt gaat worden, een bijgewerkt informatiepakket voor artsen krijgen dat het volgende bevat:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Veiligheidsbrochure voor de arts
- Video over de intravitreale injectieprocedure
- Pictogram van de intravitreale injectieprocedure
- Patiënteninformatie

De veiligheidsbrochure voor de arts moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- a) De intravitreale procedure zoals deze werd uitgevoerd in de belangrijkste klinische studies, samen met eventuele technische verbeteringen
- b) Het gebruik van povidonjodium
- c) Het uitvoeren van scrubs aan het ooglid
- d) Het gebruik van anaesthetica om er zeker van te zijn dat de patiënt zich op zijn gemak voelt
- e) Steriele technieken om het risico van infecties tot een minimum te beperken
- f) Het gebruik van antibiotica
- g) Technieken voor de intravitreale injectie
- h) Belangrijkste klachten en symptomen van bijwerkingen gerelateerd aan de intravitreale injectie, waaronder endoftalmitis, verhoogde intraoculaire druk, retinaal letsel, intraoculaire hemorrhagie, traumatische staar, overgevoeligheid en injectie van een te grote hoeveelheid
- i) Behandeling van de intraoculaire druk
- j) Behandeling van endoftalmitis
- k) Het begrijpen van de risicofactoren die betrokken zijn bij het ontstaan van endoftalmitis
- l) Het melden van ernstige bijwerkingen (herinneringshulpmiddel)

De patiënteninformatie dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:

- m) De belangrijkste klachten en symptomen van ernstige bijwerkingen die verband houden met de intravitreale injectieprocedure, waaronder endoftalmitis, verhoogde intraoculaire druk, retinaal letsel, intraoculaire hemorrhagie, traumatische staar, overgevoeligheid en injectie van een te grote hoeveelheid
- n) Wanneer onmiddellijk contact dient te worden opgenomen met de gezondheidszorgverlener.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BĪSLUITER

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Karton

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Macugen 0,3 mg oplossing voor injectie

pegaptanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde injectiespuit levert een bruikbare hoeveelheid om een enkele dosis van 90 microliter met pegaptanibnatrium, overeenkomend met 0,3 mg van de vrije zuurvorm van het oligonucleotide te leveren.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, dibasisch natriumfosfaatheptahydraat, natriumhydroxide en zoutzuur (voor pH aanpassing), water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Levert een enkele dosis van 0,3 mg in 90 microliter.

Verpakking van één voorgevulde injectiespuit, een zuigerstopje en een vooraf aangebrachte zuiger.
Een naald wordt niet geleverd.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor éénmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intravitreaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

VOORZICHTIG: duw vóór de injectie de volume-overmaat uit de spuit.
Zorg ervoor dat de 3^e ribbel op het zuigerstopje op dezelfde hoogte is als de voorgedrukte zwarte doseerstreep.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/325/002

13. PARTIJNUMMER

Lot / Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Voorgevulde injectiespuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Macugen 0,3 mg injectie

pegaptanib

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Enkele dosis: 0,3 mg/90 µl

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Zakje met een voorgevulde injectiespuit, een zuigerstopje en een vooraf aangebrachte zuiger.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Macugen 0,3 mg oplossing voor injectie

pegaptanib

Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot / Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Enkele dosis: 0,3 mg/90 µl

6. OVERIGE

Het zakje dient niet geopend te worden tot de patiënt voorbereid is voor de injectie.

VOORZICHTIG: duw vóór de injectie de volume-overmaat uit de spuit.

Zorg ervoor dat de 3^e ribbel op het zuigerstopje op dezelfde hoogte is als de voorgedrukte zwarte doseerstreep.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Macugen 0,3 mg oplossing voor injectie Pegaptanib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel bij u niet gebruikt worden of moet men er extra voorzichtig mee zijn
3. Hoe dit middel zal worden gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Macugen is een oplossing die in het oog geïnjecteerd wordt. Pegaptanib, de actieve stof in dit geneesmiddel, verhindert de activiteit van de factor betrokken in de abnormale vorming van nieuwe bloedvaten in het oog, gekend als Vascular Endothelial Growth Factor₁₆₅ (VEGF₁₆₅).

Macugen wordt gebruikt voor de behandeling van de natte vorm van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD). Deze ziekte leidt tot een verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van beschadiging van het centrale deel van het netvlies (de macula) aan de achterkant van het oog. De macula stelt het oog in staat tot het fijn centraal zicht dat nodig is voor activiteiten zoals autorijden, kleine letters lezen en andere gelijkwaardige taken.

In de natte vorm van AMD groeien er abnormale bloedvaatjes onder het netvlies en de macula. Deze nieuwe bloedvaten kunnen bloeden en lekken, waardoor de macula zwelt of omhoog komt, zodat het centraal zicht vervormd of beschadigd wordt. In deze omstandigheden kan het verlies van gezichtsvermogen snel en ernstig zijn. Macugen werkt door de groei van deze abnormale bloedvaten te remmen en het bloeden en lekken te doen ophouden. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van alle types van abnormale groei van bloedvaten bij patiënten met volwassen AMD.

2. Wanneer mag dit middel bij u niet gebruikt worden of moet men er extra voorzichtig mee zijn

Wanneer mag dit middel bij u niet gebruikt worden?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een actieve infectie of er is een vermoeden van infectie in of rond het oog.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Spreek met uw arts voordat dit middel bij u wordt gebruikt.

Af en toe kan een infectie of bloeding van het oog voorkomen na een injectie met Macugen (tot twee weken erna). Het is belangrijk om dergelijke aandoeningen zo vlug mogelijk te herkennen en te behandelen. Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u een van de volgende symptomen opmerkt:

oogpijn of toegenomen ongemak, toenemende roodheid van het oog, wazig zien of verminderd gezichtsvermogen, toegenomen lichtgevoeligheid, verhoogd aantal kleine partikels in uw gezichtsveld. Als uw arts om een of andere reden onbereikbaar is, dient onmiddellijk met een andere arts contact te worden opgenomen.

Bij sommige patiënten kan de druk in het behandelde oog onmiddellijk na de injectie gedurende korte tijd toenemen. Uw arts kan dit na elke injectie controleren.

Kort na de injectie kunnen ernstige allergische reacties optreden. De symptomen die u kan ervaren en de richtlijnen over wat u in dat geval moet doen, zijn beschreven in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Macugen mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Macugen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts vóór de behandeling met Macugen.

- Er is geen ervaring met het gebruik van Macugen bij zwangere vrouwen. Macugen mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij het mogelijke voordeel groter is dan de mogelijke risico's voor het ongeboren kind. Indien u zwanger bent, bespreek dit dan met uw arts vóór de behandeling met Macugen.
- Macugen wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding, omdat het niet bekend is of Macugen wordt uitgescheiden via de moedermelk. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat de behandeling met Macugen begint.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt tijdelijk last hebben van wazig zien na toediening van Macugen. Is dit het geval, bestuur dan geen voertuig en bedien geen machines totdat dit voorbij is.

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Macugen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 90 microliter dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij' (zie rubriek 6).

3. Hoe dit middel zal worden gebruikt

Alle injecties van Macugen zullen worden toegediend door uw arts.

Macugen wordt toegediend in de vorm van één enkele injectie (0,3 mg) in uw oog met tussenperiodes van 6 weken (dit is 9 maal per jaar). De injectie wordt toegediend in het glasvocht van het oog, dit is de geleïachtige stof in het oog. Uw arts zal het verloop van uw aandoening volgen en adviseren hoelang u met Macugen dient te worden behandeld.

Voordat de behandeling wordt gegeven kan uw arts u vragen om antibiotische oogdruppels te gebruiken of uw ogen zorgvuldig te wassen. Uw arts zal u ook een lokaal anaestheticum (een verdovend geneesmiddel) toedienen. Dit zal elke pijn die u zou kunnen hebben als gevolg van de

injectie verminderen of voorkomen. Vergeet niet uw arts op de hoogte te brengen als u weet dat u een allergie heeft voor welke substantie dan ook.

Na elke injectie kan men u vragen om antibiotische oogdruppels (of een ander type van antibiotische behandeling) te gebruiken ter voorkoming van een ooginfectie.

Als u meer Macugen toegediend kreeg dan u zou moeten

In het geval er teveel Macugen volume is geïnjecteerd, kan een ernstige verhoging van de intraoculaire druk voorkomen. Telkens als u last heeft van een verstoring van het zicht, oogdiscomfort/pijn, rode ogen, nausea en braken, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen en over uw symptomen vertellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Gevallen van ernstige allergische reactie, ook anafylactische reactie en angio-oedeem waarvan de symptomen hieronder beschreven zijn, spoedig na de injectie werden gemeld. Neem onmiddellijk contact op met een arts als u snel na de injectie een van de volgende kenmerken ervaart: plotseling optredende ademhalingsproblemen of piepende ademhaling, gezwollen mond, gezicht, handen of voeten, jeukende huid, flauwvallen, snelle pols, maagkrampen, misselijkheid, braken of diarree. De frequentie van deze bijwerkingen kan niet afgeleid worden uit de beschikbare data.

Soms kan zich een infectie van het inwendige deel van het oog voordoen tijdens de twee weken na behandeling met Macugen. De symptomen die u kunt ervaren, staan beschreven in rubriek 2 van deze bijsluiter ("Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel"). Lees rubriek 2. Daarin staat wat u moet doen als u deze symptomen ervaart.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Deze bijwerkingen worden hoogst waarschijnlijk veroorzaakt door de injectieprocedure, eerder dan door het geneesmiddel, en zijn:

- oogontsteking
- oogpijn
- verhoogde druk in het oog
- kleine vlekken op het oogoppervlak (keratitis punctata)
- kleine partikels of stipjes in uw zicht (zwevers of troebelingen in het glasvocht).

Vaak (kan optreden bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

Andere vaak voorkomende bijwerkingen aan de ogen die mogelijk veroorzaakt worden door het geneesmiddel of de injectieprocedure zijn:

- wazig zien
- stoornis van het gezichtsvermogen
- oogongemak
- verminderd gezichtsvermogen
- verhoogde lichtgevoeligheid, verschijnen van knipperende lichten
- bloeding rond het oog (periorbitale bloeding)
- bloeddoorlopen oog (bloeding van het bindvlies)
- andoening van de geleachtige stof in het oog (andoening van het glasachtig lichaam), zoals verplaatsing of scheur (loslating van het glasachtig lichaam)
- lens vertroebeling (cataract)

- stoornis van het oogoppervlak (hoornvlies), zwelling of ontsteking van het ooglid
- zwelling van het binnenoppervlak van het ooglid of van het buitenoppervlak van het oog (bindvlies)
- oogontsteking, tranen, bindvliesontsteking (conjunctivitis), droog oog, oogafvoer, geprikkeldheid van het oog, jeuk van het oog, roodheid van het oog of pupilverwijding.

Andere vaak voorkomende niet-visuele bijwerkingen die mogelijk veroorzaakt worden door het geneesmiddel of de injectieprocedure zijn:

- hoofdpijn
- neusuitvloeiing.

Soms (kan optreden bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Soms voorkomende bijwerkingen aan de ogen die mogelijk veroorzaakt worden door het geneesmiddel of de injectieprocedure zijn:

- ontsteking van uw oog of van het buitenste oogoppervlak
- bloeding in het oog of in het binnenste deel van het oog (glasachtig lichaam)
- zwakke of snel vermoeide ogen
- ontsteking van het centrale deel van het oogoppervlak (keratitis)
- kleine afzettingen in het oog of op het oogoppervlak (hoornvlies) afzettingen aan de achterkant van het oog
- jeuk van de oogleden
- stoornis van de reactie van het oog op licht (zwakke pupilreflex)
- kleine erosies van het centrale deel van het oogoppervlak (hoornvlies)
- afhankelijk ooglid
- litteken in het oog (litteken op het netvlies)
- kleine knobbel op uw ooglid te wijten aan ontsteking (chaliasie)
- verminderde druk in het oog
- reactie op de injectieplaats blaren op de injectieplaats
- verplaatsing of scheur van een laag in de achterkant van het oog (netvlies)
- pupilstoornis, stoornis van het gekleurde deel van het oog (regenboogvlies)
- verstopping van de netvliesslagader
- het binnenbuitenste gekeerd zijn van het ooglid, stoornis van de oogbeweging, ooglidirritatie
- bloed in uw oog, verkleurd oog, afzetting in het oog
- ontsteking van het oog (ontsteking van het regenboogvlies)
- excavatie van de papillo van de oogzenuw
- pupilvervorming
- verstopping van de ader aan de achterkant van het oog
- uitstorting van de geleachtige stof in het oog.

Soms voorkomende niet-visuele bijwerkingen die mogelijk veroorzaakt worden door het geneesmiddel of de injectieprocedure zijn:

- nachtmerrie, depressie, doofheid, duizeligheid
- hartkloppingen, hoge bloeddruk, verwijding van de aorta (het hoofdbloedvat)
- ontsteking van de bovenste luchtwegen, braken, maagdarfstoornissen
- irritatie en ontsteking van de huid, haarkleurwijzigingen, huiduitslag, jeuk
- nachtelijk zweten, rugpijn, vermoeidheid, rillingen, drukgevoeligheid, pijn op de borst, plotseling opkomende koorts en koortsachtige symptomen (algemene pijn en kwalen).
- stijging van de leverenzymen, afschilfering.

Er is een klein risico op een lichte aanhoudende verhoogde druk in het oog na herhaalde injectie in het oog.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Dit geneesmiddel dient weggegooid te worden als het langer dan twee weken bij kamertemperatuur bewaard wordt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegaptanib. Elke voorgevulde injectiespuit voor eenmalig gebruik levert een dosis van 0,3 mg pegaptanib in 90 microliter.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, dibasisch natriumfosfaatheptahydraat, natriumhydroxide en zoutzuur (voor aanpassing pH) en water voor injectie. Voor meer informatie over de inhoud van Macugen, zie rubriek 2.

Hoe ziet Macugen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Macugen oplossing voor injectie wordt geleverd in een verpakking voor eenmalig gebruik.

Elke verpakking bevat een zakje in een karton, dat een voorgevulde injectiespuit van type I glas bevat, gevuld met 0,26-0,27 ml vloeistof, afgesloten met een elastomeer zuigerstopje en een vooraf aangebrachte zuiger die op hun plaats worden gehouden met een plastic beugel. De spuit heeft een vooraf aangebrachte polycarbonaat plastic luer-lock-adapter en het uiteinde is afgesloten met een elastomeer afsluitdop.

De verpakking wordt zonder naald geleverd.

Registratiehouder

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

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Belgium NV,
Rijksweg 12
B-2870 Puurs

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 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

Lietuva

PharmaSwiss Latvia 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
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-IOM S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 27407300

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

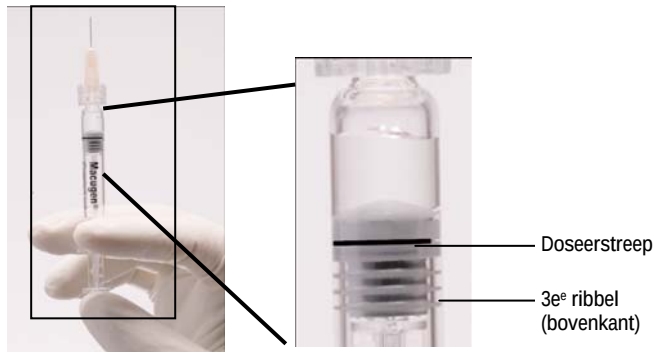
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

VOORZICHTIG: gezien de voorgevulde spuit meer geneesmiddel-volume bevat (250-270 microliter) dan de aanbevolen dosis (90 microliter), moet een deel van het volume in de spuit verwijderd worden vóór de toediening. Volg de instructies hieronder om vóór de injectie de volume-overmaat uit de spuit te duwen.

Figuur 1. Voor het uitduwen van luchtbellens en overtollig geneesmiddel

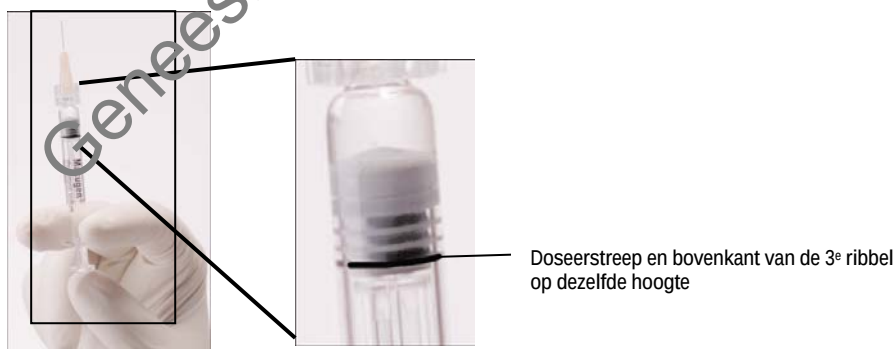


(Werkelijke vorming van luchtbellens kan verschillen)

De spuit dient met de naald naar boven gericht op de aanwezigheid van luchtbellens gecontroleerd te worden. Indien er luchtbellens aanwezig zijn, dient er zacht met de vinger op de spuit getikt te worden totdat de bellens naar de bovenkant van de spuit zijn gestegen.

Duw de zuiger **LANGZAAM** in om alle luchtbellens te verwijderen en het overtollige geneesmiddel uit te duwen zodat de **bovenkant van de 3e ribbel op het zuigerstopje op dezelfde hoogte is als de voorgedrukte zwarte doseerstreep** (zie figuur 2 hieronder). Het zuigerstopje dient niet te worden teruggetrokken.

Figuur 2. Na het uitduwen van luchtbellens en overtollig geneesmiddel



Nu dient de resterende inhoud van de spuit te worden geïnjecteerd.

Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.