

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Macugen 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte inneholder en tilstrekkelig mengde til å gi en enkeltdose på 90 mikroliter pegaptanibnatrium, som tilsvarer 0,3 mg av den frie syren av oligonukleotidet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).
Oppløsningen er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Macugen er indisert for behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Macugen skal bare administreres av spesialist i øyesykdommer som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Dosering

Pasientens sykehistorie vedrørende hypersensitivitetsreaksjoner bør sjekkes grundig før den intravitreale prosedyren utføres (se pkt. 4.4.).

Den anbefalte dosen er 0,3 mg pegaptanib, som tilsvarer 90 mikroliter, administrert en gang hver sjette uke (9 injeksjoner per år) ved intravitreal injeksjon i det affiserte øyet.

Hos pasienter behandlet med Macugen er det observert forbigående økning i intraokulært trykk etter injeksjonen. Derfor bør blodgjennomstrømming i synsnervhodet og intraokulært trykk monitoreres. Dessuten skal pasientene monitoreres nøye for blødning i glasslegemet og endoftalmitt i to uker etter injeksjonen. Pasienten skal oppfordres til umiddelbart å rapportere om eventuelle symptomer på disse tilstandene (se pkt. 4.4).

Dersom en pasient i undersøkelse ved uke 12 etter 2 påfølgende injeksjoner Macugen ikke viser en fordel av behandlingene (tap av mindre enn 15 bokstaver i synsskarphet), skal det vurderes å stoppe eller midlertidig avslutte behandling med Macugen.

Spesielle populasjoner:

Eldre

Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler

Nedsatt leverfunksjon

Macugen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det kreves imidlertid ingen spesielle forholdsregler til denne pasientgruppen (se pkt. 5.2)

Nedsatt nyrefunksjon

Macugen er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med alvorlig nyresvikt. Dosejustering anbefales ikke for pasienter med mild eller moderat nyresvikt (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Macugen hos pasienter under 18 år er ikke undersøkt. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte:

Kun til intravitreal bruk.

Macugen skal undersøkes visuelt for eventuelle partikler eller misfarging før administrering (se pkt. 6.6).

Injeksjonsprosedyren skal utføres under aseptiske forhold, som inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, sterile hansker, steril operasjonsdekning og et sterilt øyelokksspekulum (eller tilsvarende) og tilgjengelig steril paracentese (om nødvendig). Tilstrekkelig anestesi og et bredspektret topikalt mikrobicid skal gis før injeksjon.

Den ferdigfylte sprøyten er fylt med et overskuddsvolum av produktet. Injisering av hele volumet i den ferdigfylte sprøyten kan føre til overdosering (se pkt. 4.8 og 4.9). Se pkt. 6.6 for instruksjoner vedrørende fjerning av overskuddsvolumet før injisering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Aktiv eller mistenkt okulær eller periokulær infeksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Endoftalamitt

Intravitreale injeksjonsprosedyrer er forbundet med en risiko for endoftalamitt; i de kliniske studiene med Macugen var insidensen av endoftalamitt 0,1 % per injeksjon (se pkt. 4.2).

Økt intraokulært trykk

Som forventet ved intravitreale injeksjoner kan man se forbigående økning i intraokulært trykk. Blodgjennomstrømming i synsnervet hodet skal derfor kontrolleres, og forhøyet intraokulært trykk må håndteres på en egnet måte etter injeksjonen.

En observasjonsstudie utført etter markedsføring, har også rapportert en liten risiko for langsom, vedvarende økning i det intraokulære trykket (se pkt. 4.8).

Intravitreale blødninger

Umiddelbare (på samme dag som injeksjonen) og forsinkede intravitreale blødninger kan oppstå etter pegaptanib-injeksjoner (se pkt. 4.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Etter markedsføring har tilfeller av anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner, inkludert angioødem, blitt observert inntil flere timer etter intravitreale injeksjoner med pegaptanib. Det har ikke blitt fastslått om det i disse tilfellene er noen direkte sammenheng med Macugen, med annen behandling som administreres som del av forberedelse til injeksjonen, eller med andre faktorer.

Systemiske effekter

Systemiske bivirkninger, deriblant ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser, er rapportert etter intravitreal injeksjon av VEGF-hemmere, og det er en teoretisk risiko for at disse kan være relatert til VEGF-hemming. Det foreligger begrensede data om sikkerhet hos pasienter som har hatt slag eller transitorisk ischemisk anfall. Det må utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter (se pkt. 4.8 under overskriften «Bivirkninger relatert til legemiddelklasse»).

Overskuddsvolum

Injisering av hele volumet i den ferdigfylte sprøyten kan føre til alvorlige bivirkninger, derfor må overskuddsvolumet i den ferdigfylte sprøyten fjernes før injisering (se pkt. 4.8 og 6.6).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), det vil si at det i hovedsak er «natrium-fritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjonsstudier er ikke utført med Macugen. Pegaptanib metaboliseres av nukleaser og det er derfor liten sannsynlighet for cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

To tidlige kliniske studier utført på pasienter som fikk Macugen alene og i kombinasjon med PDT (fotodynamisk behandling) viste ingen tydelige forskjeller i plasmafarmakokinetikken for pegaptanib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Pegaptanib har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige, men har vist reproduksjonstoksisitet ved høye eksponeringsnivåer (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Den systemiske eksponeringen for pegaptanib forventes å være svært lav etter okulær administrering. Likevel skal Macugen bare brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om Macugen skilles ut i morsmelk. Macugen anbefales ikke brukt under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige humane data om effekten av Macugen på fertilitet. I dyrestudier er det ikke observert effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet hos mus. Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Macugen har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av mulig midlertidig tåkesyn etter administrering av intravitreal injeksjon med Macugen. Pasienter bør få beskjed om ikke å kjøre eller bruke maskiner før disse symptomene har opphørt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De fleste bivirkninger som er rapportert i forbindelse med administrasjon av Macugen er knyttet til den intravitreale injeksjonsprosedyren.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i øyet etter injisering av Macugen i kliniske studier er:

Betennelse i forkammer, øyesmerte, økt intraokulært trykk, keratitis punctate, fremmedlegemer eller uklarheter i glasslegemet.

Mindre hyppig rapporterte alvorlige bivirkninger i øyet er endoftalmitt, retinalblødning, blødninger i glasslegemet og retina avløsning.

Tabulert liste over bivirkninger

Sikkerhetsdata beskrevet nedenfor summerer alle prosedyrerelaterte og potensielt legemiddelrelaterte bivirkninger hos de 295 pasientene i gruppen som ble behandlet med 0,3 mg. Bivirkningene er klassifisert etter organklasse og frekvens svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Rapporter fra erfaring etter markedsføring er angitt i kursiv.

MedDRA system organklasse	Bivirkning
Forstyrrelser immunsystemet	
Ikke kjent	<i>anafylaktisk reaksjon*</i>
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	mareritt, depresjoner
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	hodepine
Øyesykdommer	
Svært vanlige	betennelse i forkammer, øyesmerte, økt intraokulært trykk, keratitis punctate, fremmedlegemer eller uklarheter i glasslegemet
Vanlige	sykelig fornemmelse i øyet, katarakt, konjunktival blødning, konjunktival hyperemi, konjunktivalødem, konjunktivitt, korneadystrofi, kornea epiteldefekt, forstyrrelse i kornealepitel, kornealødem, tørre øyne, endoftalmitt, øyesekret, øyebetennelse, øyeirritasjon, kløe i øyet, rødhet i øyet, hevelse i øyet, ødem i øyelokket, økt tåreproduksjon, makuladegenerasjon, pupillutvidelse, ubehag i øyet, okulær hypertoni, periorbitalhematom, fotosensibilitet, lysfornemmelser, retinale blødninger, (tåke-) uklart syn, nedsatt synsskarphet, synsforstyrrelser, avløsning og forstyrrelser i glasslegemet
Mindre vanlige	astenopi, blefaritt, allergisk konjunktivitt, kornea-avleiringer, blødning i øyet, kløe på øyelokket, keratitt, blødning i glasslegemet, svekket pupillrefleks, kornea-abrasjon, retinal eksudasjon, øyelokk ptosis, arr på retina, chalazion, korneaerosjon, senket intraokulært trykk, reaksjon på injeksjonsstedet, vesikler på injeksjonsstedet, netthinneavløsning, korneale forstyrrelser, retinal arterieokklusjon, retinal rift, ektropion, forstyrrelser i øyets bevegelse, øyelokksirritasjon, hyfemi, forstyrrelser i pupillen, forstyrrelser i iris, okulær ikterus, uveitt i fremre kammer, avleiringer i øyet, iritt, optisk nervefordypning, deformasjon av pupillen, retinal veneokklusjon og prolaps av glasslegemet
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	døvhets, forverring av Meniere's sykdom, svimmelhet
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	palpitasjoner
Karsykdommer	
Mindre vanlige	hypertensjon, aortaaneurisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	rhinoré
Mindre vanlige	nasofaryngitt
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	oppkast, dyspepsi

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige	kontaktdermatitt, eksem, hårfargeforandringer, utslett, kløe, nattlig svette
Ikke kjent	angiødem*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige	ryggsmerter
----------------	-------------

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige	trøtthet, stivhet, ømhet, brystsmarter, influensalignende sykdom
----------------	--

Undersøkelser

Mindre vanlige	økte verdier av gamma-glutamyltransferase aktivitet
----------------	---

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Mindre vanlige	abrasjon
----------------	----------

*Erfaring etter markedsføring: se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner, inklusive angioødem, har blitt rapportert hos pasienter inntil flere timer etter administrasjon av pegaptanib gitt sammen med andre legemidler som del av forberedelse til injeksjonen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tilfeller av alvorlig økning i intraokulært trykk har blitt rapportert når overskuddsvolumet til den ferdigfylte sprøyten ikke har blitt fjernet før injisering.

Det har også blitt rapportert vedvarende, små økninger i det intraokulære trykket etter gjentatte intravitreale doseringer i en observasjonsstudie utført etter markedsføring. Sjansen for økt intraokulært trykk økte med en faktor på 4,128 for hver ekstra injeksjon ($p=0,0003$). Det ble ikke funnet noen statistisk differanse i forekomsten av økt intraokulært trykk mellom pasienter som har en historie med økt intraokulært trykk eller glaukom versus pasienter uten.

Bivirkninger relatert til legemiddelklasse

I den kliniske studien var den generelle forekomsten av ikke-okulære blødninger, en bivirkning som muligens er relatert til systemisk VEGF (vaskulær endotel vekstfaktor)-hemming, noe høyere hos pasienter som ble behandlet med VEGF-hemmere. Det var imidlertid ikke noe spesielt mønster i de forskjellige blødningene. Arterielle tromboemboliske hendelser er bivirkninger som muligens er relatert til systemisk VEGF-hemming. Det er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hendelser, inklusive slag og hjerteinfarkt, etter intravitreal bruk av VEGF-hemmere.

Det ble observert noen få arterielle tromboemboliske hendelser i de kliniske studiene med pegaptanib hos pasienter med AMD, DME, og det var ingen betydelige forskjeller mellom gruppene som fikk behandling med pegaptanib og kontroll.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med Macugen etter de kliniske studiene. Overdose med økt injeksjonsvolum (f.eks. når overskuddsvolumet i den ferdigfylte sprøyten ikke fjernes før injeksjon) kan øke det intraokulære trykket (se pkt. 4.8). Behandlende lege skal alltid fjerne overskuddsvolumet av oppløsningen i henhold til instruksene i pkt. 6.6. Ved en eventuell overdose skal det intraokulære trykket derfor overvåkes, og dersom behandlende lege finner det nødvendig, skal adekvat behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, okulær vaskulær sykdom. ATC-kode: S01LA03

Virkningsmekanisme

Pegaptanib er et pegylert og modifisert oligonukleotid som bindes med høy spesifisitet og affinitet til ekstracellulær vaskulær endotel vekst faktor (VEGF₁₆₅) og hemmer dens aktivitet. VEGF er et utskilt protein som induserer angiogenese, vaskulær permeabilitet og inflammasjon som igjen tenkes å bidra til utviklingen av den neovaskulære (våte) formen av AMD.

Farmakodynamiske effekter

VEGF₁₆₅ er VEGF-isoformen som hovedsakelig er involvert i patologisk okulær neovaskularisering. Den selektive hemmingen med pegaptanib i dyr viste seg like effektiv i å undertrykke patologisk neovaskularisering som pan-VEGF-hemming, men pegaptanib påvirket imidlertid ikke normale blodkar mens hemming av pan-VEGF påvirket normale blodkar.

Redusert økning i gjennomsnittlig total lesjonstørrelse, omfang av koroidal neovaskularisering (CNV) og omfang av fluorescein lekkasje er påvist hos pasienter med AMD som behandles med Macugen.

Klinisk effekt og sikkerhet

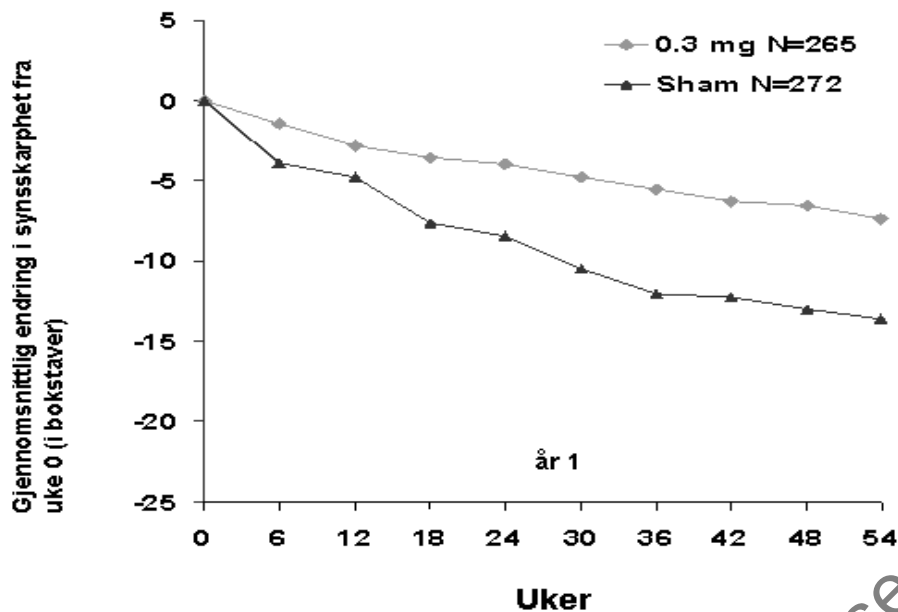
Pegaptanib ble undersøkt i to kontrollerte, dobbelt-blinde og identisk designede randomiserte studier (EOP1003; EOP1004) hos pasienter med neovaskulær AMD. I alt 1190 pasienter ble behandlet (892 Macugen, 298 simulert injeksjon (kontroll)) med en gjennomsnittlig alder på 77 år. Pasientene gjennomgikk gjennomsnittlig 6,4-8,6 behandlinger av totalt 9 mulige, på tvers av alle behandlingsarmer i det første året.

Pasientene ble randomisert og fikk simulert injeksjon eller 0,3 mg, 1 mg eller 3 mg Macugen gitt som intravitreal injeksjon hver 6. uke i 48 uker. Verteporfin fotodynamisk behandling (PDT) var tillatt basert på utprøvernes skjønn til pasienter med overveiende klassiske lesjoner.

De to studiene inkluderte pasienter med alle neovaskulære AMD-lesjon undergrupper (25 % overveiende klassiske, 39 % okkulte ikke klassiske og 36 % minimalt klassiske), lesjonstørrelse opp til 12 discområder, av disse kunne opp til 50 % inkludere subretinal blødning og/eller opp til 25 % fibrotiske arr eller atropisk skade. Pasienter hadde opp til en tidligere PDT og grunnlinjesynsskarphet i det undersøkte øyet mellom 20/40 og 20/320.

Etter ett år viste pegaptanab 0,3 mg en statistisk signifikant behandlingsfordel for det primære effektive endepunktet; andel pasienter som har tapt mindre enn 15 bokstaver i synsskarphet (forhåndsspesifisert pooled analyse, pegaptanab 0,3 mg 70 % versus simulert injeksjon (sham) 55 %, $p=0,0001$; EOP 1003 pegaptanib 0,3 mg 73 % versus simulert injeksjon 59 %, $p=0,0105$; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67 % versus simulert injeksjon 52 %, $p=0,0031$).

Gjennomsnittlig endring i synsskarphet over tid; år 1; ITT (LOCF)



ITT: Intention to treat, LOCF: Siste observasjon (Last Observation Carried Forward),

N: Antall inkluderte pasienter, Sham: simulert injeksjon (kontroll)

Behandling med pegaptanib 0,3 mg har vist seg gunstig uavhengig av lesjon-subtype, lesjonsstørrelse og synsskarphet, samt alder, kjønn og irispigmentering før behandlingsstart, og foregående eller samtidig PDT-bruk

Mot slutten av det første året (uke 54), ble 1053 pasienter rerandomisert til enten å fortsette eller å avslutte behandlingen til og med uke 102.

I gjennomsnitt ble fordelingen med behandling opprettholdt i 102 uker med vedvarende opprettholdelse av synsskarphet hos pasienter som ble rerandomisert til å fortsette med pegaptanib. Pasienter som ble rerandomisert til å avslutte pegaptanib etter ett år, tapte synsskarphet det andre året.

Oversikt over gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 6, 12, 54 og 102 (LOCF)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3-avsluttet	Sham-sham/sham+avsluttet	0,3-0,3	0,3-avsluttet	Sham-sham/sham+avsluttet
N	67	66	54	66	66	53
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Data over en toårsperiode indikerer at Macugenbehandling bør initieres så tidlig som mulig. Ved langt fremskreden sykdom må man vurdere nytten av oppstart og fortsatt behandling med Macugen i forhold til muligheten til å beholde et funksjonelt syn.

Macugenbehandling gitt i begge øyne samtidig er ikke undersøkt.

Sikkerhet og effekt av Macugen gitt i over 2 år har ikke blitt vist.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har frafalt forpliktelsen om å sende inn resultater fra studier med Macugen i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved aldersrelatert makuladegenerasjon. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Hos dyr absorberes pegaptanib sakte i systemisk sirkulasjon etter intravitreal administrering i øyet. Absorpsjonshastigheten fra øyet er det hastighetsbegrensende trinn for pegaptanibs fordeling hos dyr, og er sannsynligvis også det hos mennesker. Gjennomsnittlig $\pm$ standard avvik tilsynelatende plasma halveringstid for pegaptanib etter en 3 mg (10 ganger den anbefalte dose) monokulær dose er på 10 ± 4 dager hos mennesker.

En gjennomsnittlig maksplasmakonsentrasjon på omtrent 80 ng/ml oppstår innen 1 til 4 dager etter en 3 mg monokulær dose hos mennesker. Det gjennomsnittlige arealet under plasmakonsentrasjons-tids kurven (AUC) er omtrent 25 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ ved denne dosen. Pegaptanib akkumuleres ikke i plasma når det gis intravitrealt hver 6. uke. I doser lavere enn 0,5 mg/øye, er det ikke sannsynlig at plasmakonsentrasjoner av pegaptanib overstiger 10 ng/ml.

Den absolutte biotilgjengelighet av pegaptanib etter intravitreal administrering har ikke blitt målt i mennesker, men er omtrent 70-100 % hos kaniner, hunder og aper.

Hos dyr som ble gitt pegaptanib i doser på opptil 0,5 mg/øye i begge øyne, var plasmakonsentrasjonene 0,03 % til 0,15 % av væsken i glasslegemet.

Distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon:

Hos mus, rotter, kaniner, hunder og aper distribueres pegaptanib primært til plasmavolum og blir ikke distribuert i stor grad til perifert vev etter intravenøs administrering. Tjuefire timer etter intravitreal administrering av radiomerket dose med pegaptanib til begge øyne hos kanin, ble radioaktiviteten i hovedsak distribuert til væsken i glasslegemet, netthinnen og kammervann. Etter intravitreal og intravenøs administrering av radiomerket pegaptanib til kaniner ble den høyeste konsentrasjon av radioaktivitet (unntatt øyet hvor den intravitreale dosen ble gitt) funnet i nyrene. Hos kaniner, ble en del av nukleotidet, 2'-fluorouridin, funnet i plasma og i urinen etter en enkelt dose radiomerket pegaptanib gitt intravenøst og intravitrealt. Pegaptanib metaboliseres via endo- og eksonukleaser. Hos kaniner, elimineres pegaptanib som modersubstansen og metaboliseres hovedsakelig i urinen.

Spesielle pasientgrupper:

Farmakokinetikk for pegaptanib er tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter og i alderen 50 til 90 år.

Pegaptanibnatrium har ikke blitt undersøkt tilstrekkelig hos pasienter med kreatininclearance under 20 ml/min. En nedgang i kreatininclearance ned til 20 ml/min kan assosieres med opp til 2,3 ganger økning i pegaptanib AUC. Ingen spesielle forholdsregler er påkrevd for pasienter med kreatininclearance over 20 ml/min som behandles med den anbefalte dosen pegaptanibnatrium på 0,3 mg.

Pegaptanibs farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En systemisk påvirkning er forventet å holde seg innenfor tolererte grenser hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, siden en 10 ganger høyere dose (3 mg/øye) ble godt tolerert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Det er ikke utført studier på det karsinogene potensialet av pegaptanib.

Pegaptanib ga ingen maternell toksisitet og/eller tegn til teratogenisitet eller fosterdødelighet hos mus ved intravenøse doser på 1 til 40 mg/kg/dag. Redusert kroppsvekt (5 %) og minimalt forsinket beindannelse i forpotens fingeren ble observert, men kun ved eksponeringsnivå basert på AUC ved over 300 ganger høyere dose enn det som er forventet hos mennesker. Disse funnene har derfor blitt vurdert til å ha begrenset klinisk betydning. I gruppen som fikk 40 mg/kg/dag var pegaptanibkonsentrasjonene i fostervannet 0,05 % av plasmanivået hos moren. Det er ikke utført reproduksjonstoksikostudier hos kaniner. Det finnes ikke tilgjengelig data for å evaluere påvirkning av parring eller fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

Oppløsningen som skal injiseres, skal ha romtemperatur (under 25 °C) før injisering.

Dette legemiddelet skal destrueres dersom det har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn to uker. For å forhindre forurensning bør sprøyten ikke fjernes fra posen før pasienten er klargjort for injeksjon.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder en pose i en kartong, som inneholder en 1 ml ferdigfylt sprøyte, Type I glass, forseglet med en elastomer (bromobutylgummi) stempelstopper, og et forhånds-pasatt stempel som holdes på plass med en plastklemme. Sprøyten har en ferdigmontert polylacton-plast "Luer Lock"-adaptor, og tuppen er forseglet med en beskyttelseshette i elastomer (bromobutyl/syntetisk isopren).

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder omtrent 0,25–0,27 ml oppløsning.

Hver eske inneholder én ferdigfylt sprøyte i en pose (enkeltdosepakning).

Pakningen leveres uten kanyler.

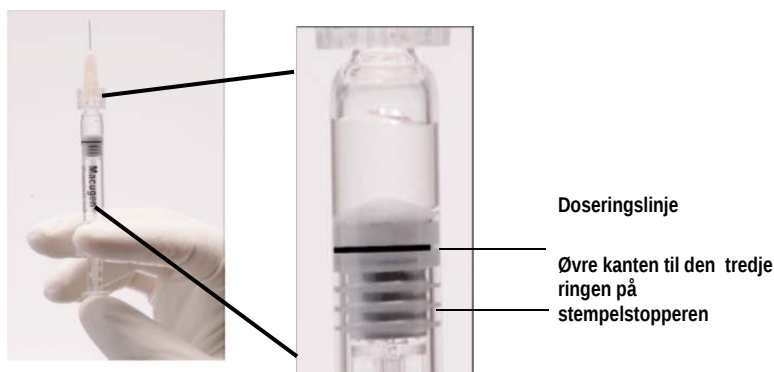
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Macugen er kun for engangsbruk. Dersom løsningen er uklar, det er partikler i løsningen eller det er synlige skader på sprøyten, eller dersom plastklemmen mangler eller ikke er festet til sprøyten, skal den aktuelle Macugen-dosen ikke brukes.

Før administrering fjernes plastklemmen og beskyttelseshetten fra sprøyten. En kanyler på 27 eller 30 G x 12,5 mm skal festes til adaptoren (Luer Lock) for at legemidlet skal kunne administreres (se figur 1 under).

ADVARSEL: Siden den ferdigfylte sprøyten inneholder et større legemiddelvolum (250–270 mikroliter) enn den anbefalte dosen (90 mikroliter), må en del av volumet i sprøyten fjernes før administrering. Følg instruksjonene under for å fjerne overskuddsvolumet før injisering.

Figur 1. Før fjerning av luftbobler og legemiddeloverskudd

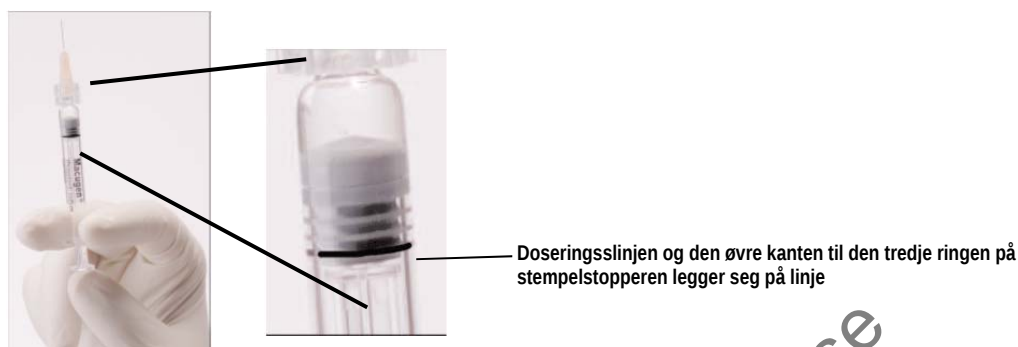


(Dannelsen av faktiske luftbobler kan variere)

Sprøyten holdes med kanylen pekende opp og sjekkes for bobler. Hvis det er bobler, banker man forsiktig med en finger på sprøyten slik at boblene stiger til toppen av sprøyten

Press stempelet **LANGSOMT** inn for å eliminere alle boblene og for å fjerne overskudd av legemiddel slik **at den øvre kanten til den tredje ringen på stempelstopperen legger seg på linje med den svarte doseringslinjen (se figur 2 under). Stempelet skal ikke dras bakover.**

Figur 2. Etter fjerning av luftbobler og overskuddslegemiddel



Ved dette punktet skal det resterende innholdet i sprøyten injiseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/325/002

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. januar 2006
Dato for siste fornyelse: 19/11/2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen være enig med ansvarlige nasjonale myndighet om et opplæringsprogram.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må, etter diskusjoner og avtaler med de nasjonale kompetente myndigheter i hvert medlemsland der Macugen markedsføres, sikre at alle oftalmologiske avdelinger hvor Macugen forventes å bli brukt, gis oppdaterte legeinformasjonspakker, ved lanseringen og etter lanseringen, som inneholder følgende elementer:

- Preparatomtale
- Opplæringsmateriell for leger
- Video om intravitreal injeksjonsprosedyre
- Piktogram om intravitreal injeksjonsprosedyre

- Pasientinformasjon

Opplæringsmaterialet for leger skal inkludere informasjon om følgende nøkkelementer:

- a) Den intravitereale prosedyren slik den ble utført under de sentrale kliniske studiene, sammen med eventuelle tekniske forbedringer
- b) Bruk av povidonjod
- c) Rengjøring av øyelokk
- d) Bruk av anestetikum for å sikre komfort for pasienten
- e) Steril teknikk for å minimere infeksjonsrisikoen
- f) Bruk av antibiotika
- g) Teknikk for den intravitale injeksjonen
- h) Viktige tegn og symptomer på bivirkninger som forbindes med intravitale injeksjoner, inkludert endofthalmitt, økt intraokulært trykk, retinaskade, intraokulær blødning, traumatisk katarakt, hypersensitivitet og injeksjon med for store volum.
- i) Håndtering av intraokulært trykk
- j) Håndtering av endofthalmitt
- k) Forståelse av risikofaktorene ved utvikling av endofthalmitt
- l) Rapportering av alvorlige bivirkningshendelser

Pasientinformasjonen skal inkludere informasjon om følgende nøkkelementer:

- m) Hovedtegn og symptomer på alvorlige bivirkninger som forbindes med intravitale injeksjonsprosedyre, inkludert endofthalmitt, økt intraokulært trykk, retinaskade, intraokulær blødning, traumatisk katarakt, hypersensitivitet og injeksjon med for store volum
- n) Når man bør søke øyeblikkelig hjelp fra helsepersonell

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Macugen 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning

pegaptanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder en tilstrekkelig mengde til å gi en enkeltdose på 90 mikroliter pegaptanibnatrium, som tilsvarer 0,3 mg av den frie syren av oligonukleotidet.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumhydroksid og saltsyre (for pH-regulering), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Gir én enkeltdose på 0,3 mg i 90 mikroliter

Pakning med en ferdigfylt sprøyte, en stempelstopper og et ferdig påsatt stempel.

Leveres uten kanyler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Administreres intravitrealt.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Advarsel: Fjern overskuddsvolum før injisering

Den tredje ringen på stempelstopperen legger seg på linje med den svarte doseringslinjen

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/325/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
PAKNINGSENHETER**

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Macugen 0,3 mg injeksjon

pegaptanib

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Enkeltdose: 0,3 ,g/90 mikroliter

6. ANNET

Utgått markedsføringsstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ PAKNINGER**Pose som inneholder ferdigfylt sprøyte, en stempelstopper og et ferdig påsatt stempel****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Macugen 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pegaptanib

Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE**3. UTLØPSDATO**

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ETTER VEKT, VOLUM ELKER ENHET

Enkeltdose: 0,3 mg/90 mikroliter

6. ANNET

Posen skal ikke åpnes før pasienten er klargjort for injeksjon.

ADVARSEL: Fjern overskuddsvolum før injisering

Den tredje ringen på stempelstopperen legger seg på linje med den svarte doseringslinjen

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Macugen 0,3 mg oppløsning til injeksjon, ferdigfylte sprøyter pegaptanib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Macugen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Macugen
3. Hvordan du bruker Macugen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Macugen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Macugen er og hva det brukes mot

Macugen er en oppløsning som injiseres i øyet. Virkestoffet i dette legemidlet, pegaptanib, hemmer faktoren som er involvert i den unormale nydannelsen av blodkar i øyet, kjent som «vaskulær endotelial vekstfaktor»₁₆₅ (VEGF₁₆₅).

Macugen brukes i behandling av den våte formen for aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD). Denne sykdommen fører til synstap som skyldes skade på den sentrale del av netthinnen (kalt makula), i bak-kant av øyet. Makula er ansvarlig for synsskarpheten som er nødvendig for å kunne holde på med aktiviteter som for eksempel bilkjøring, lese små bokstaver og lignende.

Den våte formen av AMD forårsaker vekst av unaturlige blodårer under netthinnen og makula. Disse nye blodårene kan blø og lekket væske, som gjør at makula vil bule ut eller løftes opp og føre til forvrengning eller ødeleggelse av det sentrale synet. Under disse forholdene kan et synstap skje raskt og bli alvorlig. Macugen virker ved å hemme tilveksten av disse unaturlige blodårene og ved å stanse blødning og lekkasje. Macugen brukes i behandling av alle typer av unaturlig forekomst av blodårer hos pasienter med AMD.

2. Hva du må vite før du bruker Macugen

Bruk ikke Macugen:

- dersom du er allergisk overfor pegaptanib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en infeksjon i eller rundt øyet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Macugen

Det kan av og til oppstå en infeksjon eller blødning i øyet etter injeksjon med Macugen (i de to påfølgende ukene). Det er viktig å oppdage og behandle denne typen tilstander så raskt som mulig.

Meld fra til legen din så raskt som mulig dersom du opplever noen av følgende symptomer:

Øyesmerter eller økt ubehag, forverring av rødhet i øyet, uklart eller nedsatt syn, økt følsomhet for lys, økt antall små partikler i synsfeltet. Dersom du ikke kan få tak i din egen lege, bør en annen lege kontaktes så raskt som mulig.

Enkelte pasienter vil oppleve et økt trykk i det behandlede øyet i en kort periode rett etter injeksjonen. Legen din kan kontrollere dette etter hver injeksjon.

Alvorlige allergiske reaksjoner kan oppstå kort tid etter injeksjonen. Symptomene du kan oppleve samt instruksjon om hva du skal gjøre i slike tilfeller, er beskrevet i pkt. 4 i dette vedlegget.

Barn og ungdom

Macugen bør ikke brukes hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Macugen

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før behandling med Macugen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Det er ingen erfaring med bruk av Macugen hos gravide kvinner. Macugen skal ikke brukes under graviditet, med mindre den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for det ufødte barnet. Rådfør deg med lege før du bruker Macugen dersom du er gravid.
- Macugen er ikke anbefalt under amming siden det er ukjent om Macugen går over i morsmelk. Rådfør deg med lege eller apotek før du starter behandling med Macugen.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve kortvarig tåkesyn etter behandling med Macugen. Dersom du kjenner deg påvirket av dette skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene har opphørt.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Macugen

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 90 mikroliter dose, det vil si at det i hovedsak er "natrium-fritt" (se pkt. 6).

3. Hvordan du bruker Macugen

Alle injeksjoner med Macugen vil bli satt av legen din.

Macugen gis som en enkelt injeksjon (0,3 mg) i øyet i intervaller på 6 uker (det vil si 9 ganger i året). Injeksjonen settes i glasslegemet i øyet, som er en geleaktig substans inni øyet. Legen din vil kontrollere tilstanden din og anbefale hvor lenge du skal behandles med Macugen.

Før behandlingen starter kan legen din forskrive bruk av øyedråper med antibiotika, eller be deg om å vaske øynene nøye. Legen vil også gi deg lokalbedøvelse (bedøvende legemiddel). Dette vil redusere eller forebygge eventuelle smerter under injeksjonen. Ikke glem å si fra til legen hvis du vet at du er allergisk.

Du kan bli bedt om å bruke øyedråper med antibiotika (eller en annen form for antibiotikabehandling) etter hver behandling for å beskytte mot øyeinfeksjon.

Dersom du tar for mye av Macugen

Ved eventuell injisering av et overskuddsvolum av Macugen kan det oppstå alvorlig økning i intraokulært trykk. Dersom du opplever synsforstyrrelser, ubehag/smerter i øyet, rødhet i øyet eller kvalme og oppkast, skal du umiddelbart kontakte lege og fortelle om symptomene dine.

Dersom du har andre spørsmål om bruken av dette legemidlet, kontakt lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er rapportert tilfeller av alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem (symptomene på dette er beskrevet nedenfor) kort tid etter injeksjonen. Du må søke hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende reaksjoner kort tid etter injeksjonen: plutselige pustevansker eller hvesende pust, hevelse i munnen, ansiktet, hender eller føtter, kløe i huden, besvimelse, rask puls, magekramper, kvalme, oppkast eller diaré. Hyppigheten av disse bivirkningene kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data.

Det kan av og til oppstå en infeksjon i den indre delen av øyet etter 2 uker etter behandling med Macugen. Symptomene som kan oppstå er beskrevet under punkt 2 i dette pakningsvedlegget ("Advarsler og forsiktighetsregler"). Vennligst les punkt 2, der står det hva du må gjøre hvis du får disse symptomene.

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

Disse bivirkningene er mest sannsynlig forårsaket av injeksjonsprosedyren enn av legemidlet, og inkluderer følgende:

- øyebetennelse
- øyesmerte
- økt trykk i øyet
- små flekker på øyets overflate (overfladisk hornhimebetennelse)
- små partikler eller prikker i synsfeltet (fremmedlegemer eller uklarheter i glasslegemet).

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10)

Andre vanlige bivirkninger relatert til øyet og som er rapportert å muligens være forårsaket av legemidlet eller av injeksjonsprosedyren, inkluderer følgende:

- uklart syn
- synsforstyrrelse
- ubehag i øyet
- redusert syn
- økt følsomhet for lys/slyglimt, ser blinkende lys
- blødning som oppstår rundt øyet (periorbital blødning)
- blodskutte øyne (blødende bindehinne)
- endring i den geleaktige massen på innsiden av øyet (lidelse i glasslegemet), som forskyvning eller rift (avløsning av glasslegemet)
- uklar linse (katarakt)
- forstyrrelse på hornhinnen (overflaten av øyet)
- hevelse eller betennelse i øyelokket, hevelse på innsiden av øyelokket eller på bindehinnen (øyets overflate)
- øyebetennelse, tårer, betennelse i bindehinnen (konjunktivitt), tørre øyne, utsondring fra øyet, øye irritasjon, kløe i øyet, rødhet i øyet eller forstørrelse av pupillen.

Andre vanlige bivirkninger som ikke har sammenheng med synet og som er rapportert å muligens være forårsaket av legemidlet eller av injeksjonsprosedyren:

- hodepine
- rennende nese

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

Mindre vanlige bivirkninger relatert til øyet som er rapportert å muligens være forårsaket av legemidlet eller av injeksjonsprosedyren inkluderer følgende:

- betennelse i øyet eller på overflaten av øyet
- blødning i øyet eller i det indre av øyet (glasslegemet),
- anstrengte øyne
- betennelse i øyets hornhinne (keratitt)
- mindre avleiringer på øyet eller på hornhinnen, avleiringer i bakre del av øyet
- kløe på øyelokkene
- forstyrrelser i øyets reaksjon på lys (svekket pupillrefleks)
- lite overfladisk sår på hornhinnen
- nedfelte øyelokk
- arr på netthinnen
- liten klump på øyelokket forårsaket av en betennelse (kronisk sti på øyet)
- redusert trykk inne i øyet
- reaksjon på injeksjonsstedet, liten blære på injeksjonsstedet,
- forskyvning eller rift i netthinnen,
- forstyrrelser i pupillen og på den fargede delen av øyet (iris),
- tilstopping i netthinnepulsåren,
- utvendte øyelokk, forstyrrelser i bevegeligheten av øyet, irritasjon på øyelokket
- blod i øyet, misfarging av øyet, avleiring i øyet
- betennelse i øyet (iritt)
- fordypning av synsnerven,
- deformasjon av pupillen,
- tilstopping av venen på baksiden av øyet
- utsondring fra den geleaktige delen av øyet

Mindre vanlige bivirkninger som ikke har sammenheng med synet og som er rapportert å muligens være forårsaket av legemidlet eller av injeksjonsprosedyren inkluderer følgende:

- mareritt, depresjon, døvhets, svimmelhet
- hjertebank, høyt blodtrykk, utvidelse av aorta (hovedpulsåren)
- betennelse i øvre del av pusterøret, brekninger, fordøyelsessvanser
- irritasjon og betennelse i huden, forandringer i hårfarge, utslett, kløe
- nattlig svette, ryggsmarter, tretthet, gysing, ømhet, brystmerter, plutselig feber og influensalignende symptomer (generelle smerter og verk)
- forhøyelse av leverenzymverdier, skrubbsår

Det er en liten sjanse for en liten, varig økning i trykket inne i øyet etter gjentatte injeksjoner i øyet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Macugen

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Må ikke fryses.

Legemidlet skal destrueres dersom produktet har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn to uker.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Macugen

- Virkestoff er pegaptanib. Hver enkeltdose ferdigfylt sprøyte gir en dose på 0,3 mg pegaptanib i 90 mikroliter.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumhydroksid og saltsyre (for pH-regulering) samt vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon angående sammensetningen av Macugen, se pkt. 2.

Hvordan Macugen ser ut og innholdet i pakningen:

Macugen oppløsning til injeksjon leveres i en enkeltdosepakning.

Hver pakning inneholder en kartong med en pose i som inneholder en ferdigfylt sprøyte, Type I glass, fylt med 0,25–0,27 ml oppløsning, forseglet med en stempelstopper i elastomer og et ferdig påsatt stempel som holdes på plass med en plastklemme. Sprøyten har en ferdigmontert polykarbonat-plast ”Luer Lock”-adaptor og tuppen er forseglet med en beskyttelseshette i elastomer. Pakningen leveres uten kanyler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 0762

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.

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

Bausch & Lomb-IOM S.p.A.

Tel: + 39 (0)2 27407300

Κύπρος

Kyropharm Ltd.

Τηλ: + 357 22 43 46 99

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 Nordic AB

Puh./Tel: 0800 773 851

Ulkomailta/Från utomlands: +46 8 616 95 85

Sverige

Bausch & Lomb Nordic AB

Tel: 020 088 3496

Från utomlands.: +46 8 616 95 85

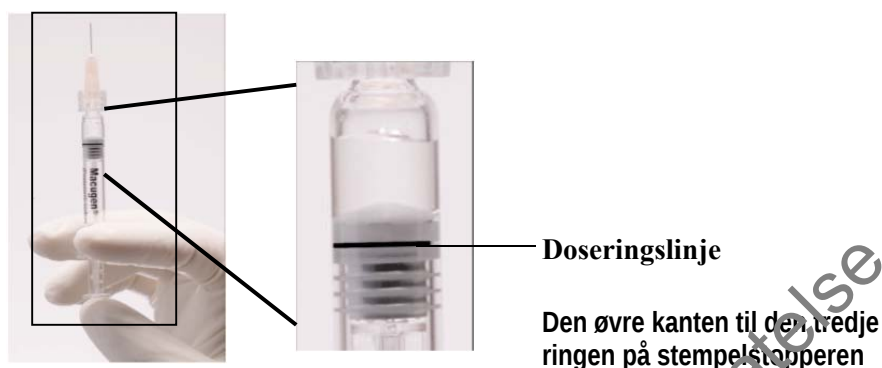
Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell

ADVARSEL: Siden den ferdigfylte sprøyten inneholder et større volum av legemidlet (250–270 mikroliter) enn den anbefalte dosen (90 mikroliter), må en del av volumet i sprøyten destrueres før administrering. Følg instruksjonen nedenfor for å fjerne overskuddsvolumet før injisering.

Figur 1. Før fjerning av luftbobler og legemiddeloverskudd



Sprøyten holdes med kanylen pekende opp og sjekkes for luftbobler. Hvis det er bobler, banker man forsiktig med en finger på sprøyten slik at boblene stiger til toppen av sprøyten.

Press stempelet **LANGSOMT** inn for å eliminere alle boblene og for å fjerne overskudd av legemiddel slik at den øvre kanten til den tredje ringen på stempelstopperen legger seg på linje med den svarte doseringslinjen (se figur 2 under). Stempelet skal ikke dras bakover.

Figur 2. Etter fjerning av luftbobler og overskuddslegemiddel



Ved dette punktet skal det resterende innholdet i sprøyten injiseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.