

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Macugen 0,3 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje ustrezno količino za zagotovitev enkratnega odmerka 90 mikrolitrov, ki vsebuje natrijev pegaptanib, kar ustreza 0,3 mg oligonukleotida v obliki proste kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
Raztopina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Macugen je indicirano za zdravljenje neovaskularne (vlazne) starostne degeneracije makule (AMD – *age-related macular degeneration*) pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Macugen sme aplicirati le oftalmolog, ki ima izkušnje z injiciranjem v steklovino.

Odmerjanje

Pred izvedbo intravitrealnega postopka je treba skrbno preučiti bolnikovo anamnezo preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni odmerek je 0,3 mg pegaptaniba, kar ustreza 90 mikrolitrom, in se aplicira enkrat na šest tednov (9 injekcij na leto), in sicer z injiciranjem v steklovino bolnega očesa.

Po injiciranju so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Macugen, zabeležili prehodno zvišanje očesnega tlaka. Zato je treba nadzirati perfundiranost glave vidnega živca in očesni tlak. Poleg tega je treba bolnike dva tedna po injekciji natančno nadzirati glede krvavitve v steklovino in endoftalmitisa. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma povedo za vsak simptom, ki bi lahko nakazoval ti dve stanji (glejte poglavje 4.4).

Če pri bolniku po 2 zaporednih prejetih injekcijah zdravila Macugen na pregledu v 12. tednu ni opazne koristi zdravljenja (izguba ostrine vida za manj kot 15 črk), je treba razmisliti o prekinitvi ali začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Macugen.

Posebne populacije

Starejši

Posebna pazljivost ni potrebna.

Okvara jeter

Zdravila Macugen niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, vendar posebna pazljivost pri tej populaciji ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Zdravila Macugen niso zadostno preučili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Macugen pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za intravitrealno uporabo.

Pri zdravlju Macugen je treba pred uporabo vizualno preveriti prisotnost delcev in obarvanje (glejte poglavje 6.6).

Postopek injiciranja moramo opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega spekuluma za veke (ali drugega ustreznega instrumenta) ter dosegljivost sterilne paracenteze (če je potrebno). Pred injiciranjem mora bolnik dobiti ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni antibiotik.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje odvečni volumen zdravila. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči preveliko odmerjanje (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Za navodila glede odstranitve odvečnega volumna pred injiciranjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Aktivna okužba očesa, okolice očesa ali sum na okužbo ter predelov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Endoftalmitis

Postopke intravitrealnega injiciranja spremlja tveganje za endoftalmitis. V kliničnih preskušanjih zdravila Macugen je bila pogostnost endoftalmitisa 0,1 % na injekcijo (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje očesnega tlaka

Pojavi se lahko prehodno zvišanje očesnega tlaka, kot je mogoče pričakovati pri vseh injiciranjih v steklovino. Zato je treba preverjati perfundiranost glave vidnega živca, zvišanje očesnega tlaka pa po injiciranju ustrezno obvladovati.

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila so prav tako poročali o majhnem tveganju za počasno ter vztrajno zvišanje očesnega tlaka (glejte poglavje 4.8).

Intravitalne krvavitve

Po injiciranju pegaptaniba se lahko pojavijo takojšnje (na dan injiciranja) in zapoznele intravitrealne krvavitve (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

V izkušnjah v obdobju trženja zdravila so v nekaj urah po intravitrealni uporabi pegaptaniba opazili primere anafilaksije/anafilaktoidnih reakcij, vključno z angioedemom. Direktna povezava z zdravilom Macugen, drugimi zdravljenji, ki se uporabljajo pri postopku priprave na injiciranje, ali z drugimi faktorji v teh primerih ni bila dokazana.

Sistemiški učinki

Po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih dogodkih, med drugim o izvenočesnih krvavitvah in arterijskih trombemboličnih dogodkih. Obstaja teoretično tveganje, da je to povezano z zavrtjem VEGF. Podatki o varnosti pri bolnikih z anamnezo možganske

kapi ali prehodnimi ishemičnimi napadi so omejeni. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8, pod naslovom „Na skupino zdravil vezani neželeni učinki“).

Odvečni volumen

Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči resne neželene učinke, zato je treba pred injiciranjem odvečni volumen odstraniti (glejte poglavji 4.8 in 6.6).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Macugen niso izvedli. Presnova pegaptaniba poteka z nukleazami, zato interakcije z zdravili prek citokroma P450 niso verjetne.

Zgodnji klinični študiji pri bolnikih, ki so dobili zdravilo Macugen samo in v kombinaciji s fotodinamično terapijo, nista pokazali očitnih razlik v plazemski farmakokinetiki pegaptaniba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah pegaptaniba niso preučevali. Študije na živalih niso bile zadostne, vendar so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Pričakovana sistemska izpostavljenost pegaptanibu po očesni aplikaciji je zelo majhna. Kljub temu je dovoljeno zdravilo Macugen med nosečnostjo uporabiti le, če možna korist za mater upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Macugen pri človeku izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Macugen med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Macugen na plodnost pri človeku ni na voljo. Pri študijah na živalih niso opazili nobenih vplivov na plodnost mišjih samcev ali samic. Glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Macugen ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj je po injiciranju zdravila Macugen v steklovino možna prehodna zameglitev vida. Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler to ne mine.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali po aplikaciji zdravila Macugen, je povezanih s postopkom intravitrealnega injiciranja.

V kliničnih preskušanjih so po injiciranju zdravila Macugen najpogosteje poročali o naslednjih očesnih neželenih učinkih: vnetje sprednjega prekata, bolečina v očesu, zvišan očesni tlak, točkasti keratitis, motnjave v steklovini in delci v steklovini. Med manj pogostimi resnimi očesnimi neželenimi učinki so bili endoftalmitis, mrežnična krvavitev, krvavitev v steklovino in odstop mrežnice.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju opisani podatki o varnosti povzemajo vse neželene učinke, potencialno povezane s postopkom injiciranja in z zdravilom, pri 295 bolnikih v skupini, ki je dobivala odmerek 0,3 mg. Neželeni učinki so naštetni po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Podatki iz obdobja trženja zdravila so navedeni v ležeči pisavi.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	
neznana	<i>anafilaktična reakcija*</i>
Psihiatrične motnje	
občasni	nočna mora, depresija
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
Očesne bolezni	
zelo pogosti	vnetje sprednjega prekata, bolečina v očesu, zvišan očesni tlak, točkasti keratitis, motnjave v steklovini in delci v steklovini
pogosti	nenormalen občutek v očesu, katarakta, veznična krvavitev, veznična hiperemija, edem veznice, konjunktivitis, distrofija roženice, okvara roženičnega epitelijskega obolenja roženičnega epitelijskega, edem roženice, suho oko, endoftalmitis, izcedek iz očesa, vnetje očesa, draženje očesa, srbenje očesa, pordelost očesa, oteklost očesa, edem veke, močnejše solzenje, degeneracija makule, miotrija, nelagodje v očesu, očesna hipertenzija, periorbitalni nematom, fotofobija, fotopsija, mrežnična krvavitev, zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida, motnje vida, odstop steklovine in obolenja steklovine
občasni	astenopija, blefaritis, alergijski konjunktivitis, odložki v roženici, očesna krvavitev, srbenje vek, keratitis, krvavitev v steklovino, okvarjen zenični refleks, abrazija roženice, mrežnični eksudati, ptoza veke, mrežnična brazgotina, hifem, erozija roženice, znižan očesni tlak, reakcija na mestu injiciranja, mehurčki na mestu injiciranja, odstop mrežnice, obolenja roženice, zapora mrežnične arterije, pretrganje roženice, ektropij, motnja gibanja očesa, draženje veke, hifema, obolenja zenice, obolenja šarenice, očesni ikterus, sprednji uveitis, očesni odložki, iritis, uvlek vidnega živca, deformacija zenice, zapora mrežnične vene in prolaps steklovine
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	gluhost, poslabšanje Ménièreve bolezni, vrtoglavica
Srčne bolezni	
občasni	palpitacije
Žilne bolezni	
občasni	hipertenzija, anevrizma aorte
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	rinoreja
občasni	nazofaringitis
Bolezni prebavil	
občasni	bruhanje, dispepsija

Bolezni kože in podkožja	
občasni	kontaktni dermatitis, ekcem, spremembe barve las, izpuščaj, pruritus, nočno znojenje
neznana	angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	utrujenost, mrzlica, bolečnost, bolečina v prsnem košu, gripi podobna bolezen
Preiskave	
občasni	zvišanje aktivnosti gama-glutamyltransferaze
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
občasni	abrazija

* Izkušnje v obdobju trženja zdravila; glejte „Opis izbranih neželenih učinkov“

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih so v nekaj urah po uporabi pegaptaniba skupaj z različnimi zdravili, ki so del postopka priprave na injiciranje, poročali o primerih anafilaksije/anafilaktoidnih reakcij, vključno z angioedemom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročali so o primerih resnega zvišanja očesnega tlaka, kadar pred injiciranjem iz napolnjene injekcijske brizge ni bil odstranjen odvečni volumen.

Po večkratnem intravitrealnem odmerjanju v opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila so poročali tudi o vztrajnem majhnem zvišanju očesnega tlaka. Obiti za zvišan očesni tlak so se po vsakem dodatnem injiciranju povečali za faktor 1,128 ($p = 0,0003$). V incidenci zvišanega očesnega tlaka med bolniki z zvišanim očesnim tlakom ali glavkomom v anamnezi in bolniki brez njiju niso ugotovili nobene statistične razlike.

Na skupino zdravil vezani neželeni učinki

V kliničnem preskušanju se je skupna pogostnost izvenočesnih krvavitev, neželenega dogodka, ki bi bil lahko povezan s sistemskim zavrtjem VEGF (žilnega endotelijskega rastnega faktorja), rahlo povečala pri bolnikih po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF, vendar pa med različnimi krvavitvami ni bilo doslednega vzorca. Arterijski trombembolični dogodki sodijo med neželene dogodke, ki bi lahko bili povezani s sistemskim zavrtjem VEGF. Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske trombembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in miokardnim infarktom.

V kliničnih preskušanjih pegaptaniba pri bolnikih z AMD in diabetičnim edemom makule so opazili nekaj primerov arterijskih trombemboličnih dogodkov. Med skupino, zdravljeno s pegaptanibom, in kontrolno skupino ni bilo večjih razlik.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih zdravila Macugen o prevelikem odmerjanju niso poročali.

Preveliko odmerjanje, ki je posledica injiciranja večje količine injekcijske raztopine (npr. kadar pred injiciranjem ne odstranimo odvečnega volumna v napolnjeni injekcijski brizgi), lahko povzroči zvišanje očesnega tlaka (glejte poglavje 4.8). Zdravnik mora vedno odstraniti odvečni volumen raztopine v skladu z navodili v poglavju 6.6.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati očesni tlak in uvesti primerno zdravljenje, če zdravnik presodi, da je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje očesno žilnih bolezni, oznaka ATC: S01LA03

Mehanizem delovanja

Pegaptanib je pegiliran modificiran oligonukleotid, ki se zelo specifično in z veliko afiniteto veže na zunajcelični žilni endotelijski rastni faktor (VEGF₁₆₅; VEGF – *vascular endothelial growth factor*) in zavre njegovo delovanje. VEGF je secernirana beljakovina, ki inducira angiogenezo, žilno prepustnost in vnetje. Vse to domnevno pripomore k napredovanju neovaskularne (vlažne) oblike AMD.

Farmakodinamični učinki

VEGF₁₆₅ je izooblika VEGF, ki je vpletena predvsem v patološko neovaskularizacijo v očesu. Selektivno zavrtje s pegaptanibom je patološko neovaskularizacijo pri živalih zavrlo enako učinkovito kot splošno zavrtje VEGF, le da pegaptanib pri tem ni prizadel normalnega žilja, medtem ko ga splošno zavrtje VEGF je.

Pri bolnikih z AMD, ki so dobivali zdravilo Macugen, so ugotovili manjši porast srednje celotne velikosti lezije, manjšo horoidno neovaskularizacijo in manjše izstopanje fluoresceina.

Klinična učinkovitost in varnost

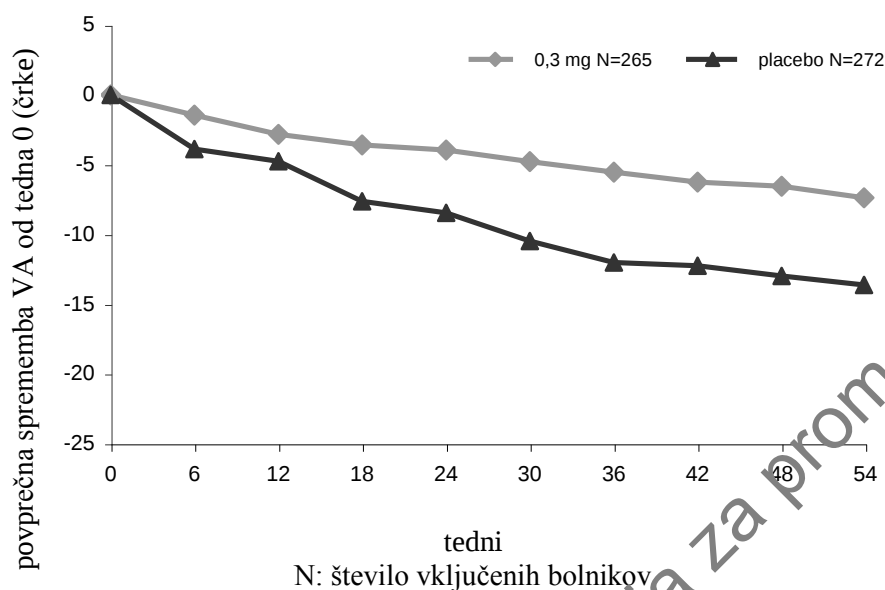
Pegaptanib so pri bolnikih z neovaskularno AMD raziskali v dveh kontroliranih, dvojno slepih in enako zasnovanih randomiziranih študijah (EOP1003, EOP1004). Skupaj je bilo zdravljenih 1.190 bolnikov (892 jih je dobivalo zdravilo Macugen in 298 placebo (kontrolno snov)); mediana starost je bila 77 let. Bolniki v vseh krakih študij so v prvem letu dobili povprečno 8,4–8,6 odmerkov od skupno možnih 9.

Bolniki so bili randomizirani na prejetje kontrolne snovi (placebo) ali 0,3 mg, 1 mg ali 3 mg pegaptaniba v intravitrealnih injekcijah vsakih 6 tednov v obdobju 48 tednov. Pri bolnikih s pretežno klasičnimi lezijami je bila dovoljena fotodinamična terapija z verteporfinom (PDT – *photodynamic therapy*) po presoji raziskovalcev.

Preskušanci sta vključevali bolnike z vsemi podvrstami lezij neovaskularne AMD (25 % pretežno klasičnih, 39 % prikritih brez klasičnih in 36 % osnovnih klasičnih), velikostjo lezij do 12 površin diskusa, od katerih jih je bilo lahko do 50 % zapletenih s pod mrežnično krvavitvijo in/ali do 25 % s fibrotičnim brazgotinjenjem ali atrofično okvaro. Bolniki so imeli do eno predhodno PDT in izhodiščno ostrino vida na proučevanem očesu med 20/40 in 20/320.

Po enem letu je pegaptanib v odmerku 0,3 mg v obeh preskušanjih pokazal statistično pomembno korist zdravljenja, kar zadeva učinkovitost kot primarni opazovani dogodek, tj. delež bolnikov, ki se jim je ostrina vida zmanjšala za manj kot 15 črk (vnaprej določena kumulativna analiza, pegaptanib 0,3 mg 70 %, placebo 55 %, $p = 0,0001$; EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73 %, placebo 59 %, $p = 0,0105$; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67 %, placebo 52 %, $p = 0,0031$).

Povprečna sprememba ostrine vida (VA – visual acuity) v 1. letu; populacija, ki so jo želeli zdraviti (ITT – intent-to-treat) (zadnje izvedeno opazovanje (LOCF – last observation carried forward))



Zdravljenje s pegaptanibom v odmerku 0,3 mg je koristilo ne glede na vrsto izhodiščne lezije, velikost lezije ali ostrino vida in prav tako ne glede na starost, spol, pigmentacijo šarenice ter predhodno in/ali izhodiščno PDT.

Na koncu prvega leta (54. teden) so približno 1.053 bolnikov ponovno randomizirali, bodisi na nadaljevanje zdravljenja ali na njegovo prekinitev do 102. tedna.

V povprečju se je korist zdravljenja ohranila do 102. tedna z nadaljnjo ohranitvijo ostrine vida pri bolnikih, ponovno randomiziranih na nadaljevanje zdravljenja s pegaptanibom. Bolnikom, ki so bili ob ponovni randomizaciji po enem letu razvrščeni za prekinitev zdravljenja s pegaptanibom, se je ostrina vida v drugem letu zmanjšala.

Povzetek povprečne spremembe VA od začetka do tedna 6, 12, 54 in 102 (zadnje izvedeno opazovanje)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3- prekinitev	placebo- placebo/placebo +prekinitev	0,3-0,3	0,3- prekinitev	placebo- placebo/placebo +prekinitev
N	67	66	54	66	66	53
Povprečna sprememba VA v tednu 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Povprečna sprememba VA v tednu 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Povprečna sprememba VA v tednu 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Povprečna sprememba VA v tednu 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Podatki iz dveletnega obdobja kažejo, da je treba zdravljenje z zdravilom Macugen začeti čim prej. V primeru napredovale bolezni je treba pri odločitvi za začetek ali nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Macugen upoštevati potencial uporabnega vida na očesu.

Zdravljenje z zdravilom Macugen na obeh očesih hkrati ni raziskano.

Varnost in učinkovitost zdravila Macugen pri terapiji, daljši od dveh let, nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Macugen pri vseh podskupinah pediatrične populacije s starostno degeneracijo makule. Glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po intravitrealni aplikaciji se pegaptanib pri živalih iz očesa počasi absorbira v sistemski obtok. Hitrost absorpcije iz očesa je stopnja, ki omejuje hitrost izločanja pegaptaniba pri živalih; verjetno je tako tudi pri človeku. Pri človeku je navidezni razpolovni čas pegaptaniba v plazmi (povprečje $\pm$ standardni odklon) po odmerku 3 mg (kar je 10-kratni priporočeni odmerek) v eno oko 10 ± 4 dni.

Povprečna največja plazemska koncentracija približno 80 ng/ml se pri človeku pojavi v 1–4 dneh po odmerku 3 mg v eno oko. Ob tem odmerku je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) približno 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Ob intravitrealni uporabi vsakih 6 tednov se pegaptanib ne kopiči v plazmi. Če so odmerki manjši od 0,5 mg/oko, ni verjetno, da bi koncentracija pegaptaniba v plazmi presegla 10 ng/ml.

Absolutna biološka uporabnost pegaptaniba po aplikaciji v steklovino pri človeku ni ocenjena. Pri kuncih, psih in opicah znaša približno 70–100 %.

Pri živalih, ki so dobile pegaptanib v odmerkih do 0,5 mg/oko v obe očesi, je koncentracija v plazmi znašala 0,03–0,15 % tiste v steklovini.

Porazdelitev, biotransformacija in izločanje:

Pri miših, podganah, kuncih, psih in opicah se pegaptanib porazdeli predvsem v plazemski volumen in se po intravenski uporabi ne porazdeli izdatno v periferna tkiva. Štiriindvajset ur po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka pegaptaniba v steklovino obeh oči pri kuncih se je radioaktivnost porazdelila predvsem v steklovini, mrežnici in prekatni vodki. Po intravitrealni in intravenski aplikaciji radioaktivno označenega pegaptaniba kuncem je zdravilo doseglo največjo koncentracijo v ledvicah (če izvezemo oko pri intravitrealni uporabi). Pri kuncih je mogoče po enem intravenskem in intravitrealnem odmerku radioaktivno označenega zdravila Macugen najti sestavni nukleotid, 2'-fluorouridin, v plazmi in urinu. Pegaptanib presnavljajo endo- in eksonukleaze. Pri kuncih se pegaptanib izloča kot matično zdravilo in v obliki presnovkov, predvsem v urin.

Posebne populacije:

Farmakokinetika pegaptaniba je podobna pri bolnikih ženskega in moškega spola, starih od 50 let do 90 let.

Natrijev pegaptanib ni ustrezno raziskan pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 20 ml/min. Zmanjšanje očistka kreatinina do 20 ml/min lahko spremlja do 2,3-kratno povečanje AUC pegaptaniba. Pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina nad 20 ml/min in dobivajo priporočeni odmerek 0,3 mg pegaptaniba, niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Farmakokinetike pegaptaniba pri bolnikih z okvaro jeter niso preučevali. Po pričakovanju naj bi bila sistemska izpostavljenost pri bolnikih z okvaro jeter v območju, ki ga bolniki dobro prenesejo, saj so dobro prenašali do 10-krat večji odmerek (3 mg/oko).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij o kancerogenosti pegaptaniba ni.

Pegaptanib, uporabljen pri miših v intravenskih odmerkih od 1 mg/kg/dan do 40 mg/kg/dan, ni povzročil toksičnih učinkov pri samicah in nobenih znakov teratogenosti ali fetalne umrljivosti. Opažali so zmanjšanje telesne mase (5 %) in minimalno zamudo pri osifikaciji falang sprednjih tac, a le pri izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC več kot 300-krat večje, kot so pričakovane pri človeku. Zato velja, da so te ugotovitve omejenega kliničnega pomena. V skupini, ki je dobivala 40 mg/kg/dan, so bile koncentracije pegaptaniba v amnijski tekočini 0,05 % plazemske koncentracije pri samicah. Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri kuncih ni. Podatkov za oceno kazalcev parjenja in plodnosti pri samcih in samicah ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C). Ne zamrzujte.

Injekcijska raztopina mora biti pred injiciranjem segreti na sobno temperaturo (do 25 °C).

Če je bilo zdravilo shranjeno na sobni temperaturi več kot dva tedna, ga morate zavreči. Da bi preprečili kontaminacijo, injekcijske brizge ne smete vzeti iz vrečke, dokler bolnik ni pripravljen na injiciranje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje vrečko z napolnjeno 1-ml injekcijsko brizgo iz stekla tipa I, z že vstavljenim potisnim batom in gumijastim tesnilom (bromobutilna guma). Potisni bat drži na mestu plastični zatič. Injekcijska brizga ima že nameščen zaskočni nastavek „luer lock“ iz polikarbonatne plastike, na vrhu pa je zaprta z gumijasto zaporko (bromobutil/sintetični izopren).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje približno 0,25–0,27 ml raztopine.

Ena škatla vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo v vrečki (enoodmerno pakiranje).

Pakiranje ne vsebuje igle.

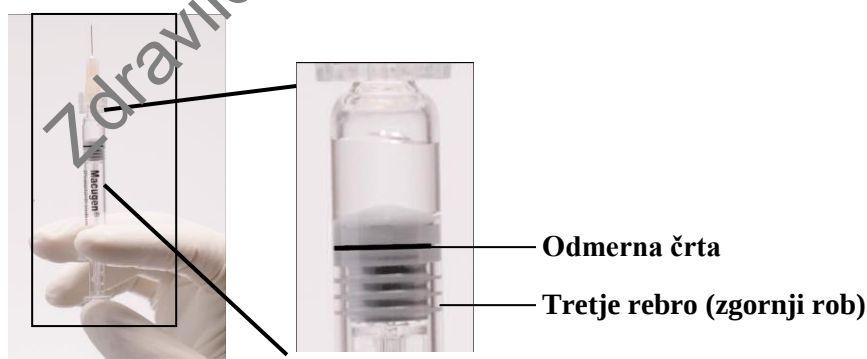
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Macugen je namenjeno samo za enkratno uporabo. Če je raztopina motna, so v njej vidni delci ali je injekcijska brizga poškodovana ali če plastičnega zatiča ni oziroma ni pritrjen na brizgo, tega odmerka zdravila Macugen ne smete uporabiti.

Pred apliciranjem z injekcijske brizge odstranite plastični zatič in z vrha injekcijske brizge snemite zaporko. Za aplikacijo zdravila morate na nastavek „luer lock“ namestiti iglo 27 G ali 30 G (glejte sliko 1 spodaj).

OPOZORILO: Ker napolnjena injekcijska brizga vsebuje večji volumen zdravila (250-270 mikrolitrov) od priporočenega odmerka (90 mikrolitrov), je treba del volumna v injekcijski brizgi zavreči pred aplikacijo zdravila. Sledite spodnjim navodilom za odstranitev odvečnega volumna pred injiciranjem.

Slika 1. Pred odstranitvijo zračnih mehurčkov in odvečnega zdravila

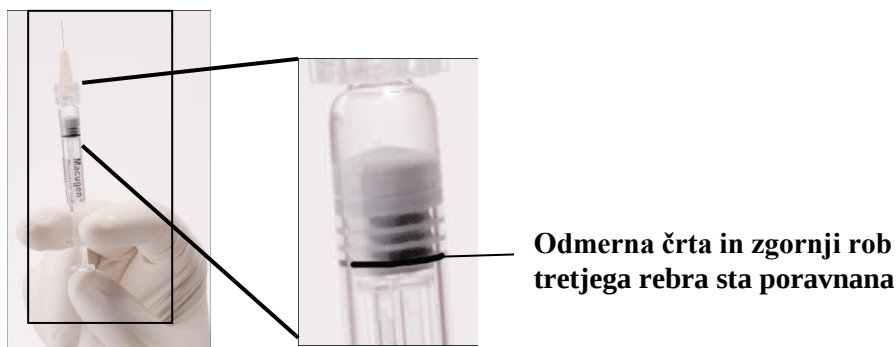


(Dejanska prisotnost zračnih mehurčkov lahko variira.)

Injekcijsko brizgo obrnite z iglo navzgor in preverite, ali so v brizgi prisotni mehurčki. Če so, s prstom rahlo trkajte po injekcijski brizgi, dokler ne izplavite mehurčkov na vrh.

POČASI potisnite bat, da odstranite vse zračne mehurčke in odvečni volumen zdravila, tako da je **zgornji rob tretjega rebra na gumijastem tesnilu poravnan z natisnjeno črno odmerno črto** (glejte sliko 2 spodaj). Gumijastega tesnila ne smete potegniti nazaj.

Slika 2. Po odstranitvi zračnih mehurčkov in odvečnega zdravila



Preostalo vsebino injekcijske brizge se sedaj lahko injicira.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/325/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31.1.2006
Datum zadnjega podaljšanja: 19.11.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet mora pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici s pristojnimi nacionalnimi organi dogovoriti končno izobraževalno gradivo.

Imetnik dovoljenja za promet mora po razpravah in v dogovoru s pristojnimi nacionalnimi organi v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Macugen trži, zagotoviti, da bodo ob in po prihodu zdravila na trg trg vse oftalmološke klinike, kjer se bo zdravilo Macugen predvidoma uporabljalo, prejele posodobljeno gradivo za zdravnike, ki vključuje naslednje elemente:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Brošuro z informacijami o varnosti zdravila, namenjeno zdravnikom
- Video s prikazom postopka intravitrealnega injiciranja
- Slikovno navodilo (piktogram) s prikazom postopka intravitrealnega injiciranja

- Informacije za bolnika

Brošura z informacijami o varnosti zdravlila, namenjena zdravnikom, mora vključevati naslednje ključne elemente o:

- a) intravitrealnem postopku, kot so ga opravljali v ključnih kliničnih študijah, skupaj s kakršnimikoli tehničnimi izboljšavami
- b) uporabi povidon joda
- c) postopku čiščenja vek
- d) uporabi anestetika za preprečevanje neprijetnosti postopka za bolnika
- e) sterilnih tehnikah za zmanjševanje tveganja okužbe
- f) uporabi antibiotikov
- g) tehnikah intravitrealnega injiciranja
- h) ključnih znakih in simptomih neželenih dogodkov, ki so povezani z intravitrealnim injiciranjem in vključujejo endoftalmitis, zvišanje očesnega tlaka, poškodbo mrežnice, krvavitev v oko, travmatsko katarakto, preobčutljivost in injiciranje odvečnega volumna
- i) zdravljenju očesnega tlaka
- j) zdravljenju endoftalmitisa
- k) razumevanju dejavnikov tveganja za nastanek endoftalmitisa
- l) poročanju o resnih neželenih dogodkih (opomnik)

Informacije za bolnika morajo vključevati naslednje ključne elemente o:

- m) ključnih znakih in simptomih resnih neželenih dogodkov, povezanih s postopkom intravitrealnega injiciranja in vključujejo endoftalmitis, zvišanje očesnega tlaka, poškodbo mrežnice, krvavitev v oko, travmatsko katarakto, preobčutljivost in injiciranje odvečnega volumna
- n) tem, kdaj naj bolnik poišče urgentno pomoč zdravstvenega delavca.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Macugen 0,3 mg raztopina za injiciranje
pegaptanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje ustrezno količino za zagotovitev enkratnega odmerka 90 mikrolitrov, ki vsebuje natrijev pegaptanib, kar ustreza 0,3 mg oligonukleotida v obliki proste kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Enkratni odmerek 0,3 mg v 90 mikrolitrih.
Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo z že vstavljenim potisnim batom in gumijastim tesnilom. Pakiranje ne vsebuje igle.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite navodilo!
za intravitrealno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Pred injiciranjem odstranite odvečni volumen.
Poravnajte tretje rebro na gumijastem tesnilu z natisnjeno črno odmerno črto.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/325/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Macugen 0,3 mg injekcija
pegaptanib

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Enkratni odmerek: 0,3 mg/90 µl

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Vrečka, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo z že vstavljenim potisnim batom in gumijastim tesnilom

1. IME ZDRAVILA

Macugen 0,3 mg raztopina za injiciranje
pegaptanib
za intravitrealno uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Enkratni odmerek: 0,3 mg/90 µl

6. DRUGI PODATKI

Vrečke ne smete odpreti, dokler bolnik ni pripravljen za injiciranje.

OPOZORILO: Pred injiciranjem odstranite odvečni volumen.

Poravnajte tretje rebro na gumijastem tesnilu z natisnjeno črno odmerno črto.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Macugen 0,3 mg raztopina za injiciranje pegaptanib

Pred začetkom zdravljenja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Macugen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Macugen
3. Kako boste prejeli zdravilo Macugen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Macugen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Macugen in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Macugen je raztopina, ki se jo injicira v oko. Pegaptanib, zdravilna učinkovina v tem zdravilu, zavira aktivnost faktorja, ki sodeluje pri tvorbi novih krvnih žil v očesu, poznanega kot žilni endotelijski rastni faktor (VEGF₁₆₅).

Zdravilo Macugen uporabljamo za zdravljenje vlažne oblike starostne degeneracije makule (AMD – *age-related macular degeneration*). Ta bolezen, ki povzroči izgubljanje vida, nastane zaradi okvare osrednjega dela mrežnice (imenujemo ga makula), ki leži na zadnji strani očesa. Makula je del, s katerim oko omogoča podroben osrednji vid, potreben za dejavnosti, kakršne so vožnja avta, branje drobnega tiska in podobno.

Pri vlažni obliki AMD pod mrežnico in makulo rastejo nenormalne žile. Na teh nenormalnih žilah se lahko pojavijo krvavitve in iz njih pronica tekočina. Makula se zato izboči ali dvigne in tako popači ali uniči osrednji vid. V takšnih okoliščinah je izgubljanje vida lahko hitro in hudo. Zdravilo Macugen zavira rast nenormalnih žil in ustavlja krvavitev in pronicanje tekočine. Zdravilo uporabljamo za zdravljenje vseh vrst nenormalne rasti žil pri odraslih bolnikih z AMD.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Macugen

Zdravila Macugen ne smete prejeti:

- če ste alergični na pegaptanib ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate okužbo v očesu ali njegovi okolici ali sum nanjo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Macugen, se posvetujte z zdravnikom.

Občasno se lahko po injiciranju zdravila Macugen (v naslednjih dveh tednih) pojavi okužba ali krvavitev v očesu. Zelo pomembno je, da takšna stanja čim prej prepoznamo in zdravimo. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite katerega od naslednjih simptomov: bolečino ali močnejše nelagodje v očesu, poslabšanje pordelosti oči, zamegljen ali poslabšan vid, večjo občutljivost za svetlobo, številnejše drobne delce v vidnem polju. Ce zaradi kakršnegakoli razloga ne morete priti do svojega zdravnika, se morate nemudoma obrniti na drugega zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih se lahko za krajši čas neposredno po injiciranju zviša tlak v zdravljenem očesu. Zdravnik bo morda tlak v očesu nadziral po vsakem injiciranju.

Kmalu po injiciranju se lahko pojavi resna alergijska reakcija. Simptomi, ki se lahko pojavijo, in navodila, kaj storiti v takem primeru, so opisani v poglavju 4 tega navodila.

Otroci in mladostniki

Zdravila Macugen se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Macugen

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred zdravljenjem z zdravilom Macugen posvetujte z zdravnikom.

- Ni podatkov o uporabi zdravila Macugen pri nosečih ženskah. Zdravilo Macugen se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist zdravljenja odtehta možno tveganje za še nerojenega otroka. Če ste noseči, se pred zdravljenjem z zdravilom Macugen posvetujte z zdravnikom.
- Uporaba zdravila Macugen med dojenjem ni priporočljiva, ker ni znano, ali zdravilo Macugen prehaja v materino mleko. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Macugen se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Potem, ko boste dobili zdravilo Macugen, se vam lahko pojavi prehodna zamegljenost vida. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev, dokler ne mine.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Macugen

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 90-mikrolitrski odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“ (glejte poglavje 6).

3. Kako boste prejeli zdravilo Macugen

Vse injekcije zdravila Macugen vam bo dal zdravnik.

Zdravilo Macugen boste dobili v oko z enkratnim injiciranjem (0,3 mg) vsakih 6 tednov (tj. 9-krat na leto). Zdravnik bo injekcijo dal v očesno steklovino, zdrizasto snov v notranjosti očesa. Zdravnik bo spremljal vaše stanje in vam svetoval, kako dolgo naj traja zdravljenje z zdravilom Macugen.

Preden boste prejeli zdravilo, vam bo zdravnik morda naročil, da uporabite antibiotične kapljice za oko ali da si oči dobro umijete. Zdravnik vam bo dal tudi lokalni anestetik (sredstvo za omrtvičenje). To bo zmanjšalo ali preprečilo kakršnokoli bolečino, ki bi se lahko pojavila med injiciranjem. Ne pozabite obvestiti zdravnika, če veste, da ste alergični na katerokoli snov.

Po vsakem injiciranju vam bo zdravnik morda naročil, da za zaščito pred okužbo uporabite antibiotične kapljice za oko (ali kakšno drugo vrsto antibiotičnega zdravila).

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Macugen, kot bi smeli

V primeru, da vam je bil injiciran presežni volumen zdravila Macugen, se lahko pojavi zvišanje očesnega tlaka. Če se pri vas pojavijo motnje vida, neugodje/bolečina v očesu, rdečina očesa ali siljenje na bruhanje in bruhanje, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu povejte, kakšni so vaši simptomi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Poročali so o primerih resne alergične reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo in angioedemom, katere simptomi so opisani spodaj in ki se je pojavila kmalu po injiciranju. Če doživite karkoli od navedenega kmalu po injiciranju, prosimo poiščite takojšnjo medicinsko pomoč: nenaden nastop težav z dihanjem ali piskajoče dihanje, otekanje ust, obraza, rok ali nog, srbenje kože, omedlevico, hiter utrip, želodčne krče, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali drisko. Pogostnosti teh neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ne moremo oceniti.

Občasno se lahko v dveh tednih po zdravljenju z zdravilom Macugen razvije okužba notranjega dela očesa. Simptomi, ki se vam lahko pojavijo, so opisani v 2. poglavju tega navodila („Opozorila in previdnostni ukrepi“). Preberite 2. poglavje. V njem boste našli napotke za ravnanje v primeru, če se pojavi kateri izmed teh simptomov.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Ti neželeni učinki so bolj verjetno posledica postopka injiciranja kot samega zdravila. Med njimi so:

- vnetje očesa
- bolečine v očesu
- zvišan tlak v očesu
- drobne poškodbe na površini očesa (točkasti keratitis)
- drobni delci ali pike v vidnem polju (mušice ali motnjave v steklovini)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Med drugimi pogostimi očesnimi neželenimi učinki, za katere je opisano, da so morda posledica zdravila ali postopka injiciranja, so:

- zamegljen vid
- motnje vida
- nelagodje v očesu
- poslabšanje vida
- večja občutljivost za svetlobo, bliskanje pred očmi
- krvavitev v okolici očesa (periorbitalna krvavitev)
- krvavo oko (krvavitev v veznico)
- spremembe zdrizastega dela v očesni notranjosti (motnje steklovine), kot npr. odstop ali pretrganje (odstop steklovine)
- zamočitev leče (katarakta)
- spremembe na površini očesa (roženici)
- oteklost ali vnetje veke, oteklost tkiva na notranji površini veke ali zunanji površini očesa (veznice)
- vnetje očesa, solzenje, vnetje veznice (konjunktivitis), suhost, izcedek iz očesa, draženje očesa, srbenje očesa, pordelost očesa ali razširitev zenice

Druga pogosta neočesna neželena učinka, za katera je opisano, da sta morda posledica zdravila ali postopka injiciranja, sta:

- glavobol
- izcedek iz nosu

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Med občasnimi očesnimi neželenimi učinki, za katere je opisano, da so morda posledica zdravila ali postopka injiciranja, so:

- vnetje očesa ali zunanje površine očesa
- krvavitev v notranjosti očesa (steklovina)
- naprezanje očesa
- vnetje osrednjega dela površine očesa (keratitis)
- majhni odložki na očesu ali površini očesa (roženici), odložki na zadnjem delu očesa
- srbenje vek
- moteno odzivanje očesa na svetlobo (okvara zeničnega refleksa)
- drobna razjeda na osrednjem delu površine očesa (roženice)
- povešenost veke
- brazgotina v očesu (mrežnična brazgotina)
- zaradi vnetja nastala majhna zadebelina na vekli (halazij)
- znižan tlak v očesu
- reakcija na mestu injiciranja, mehurčki na mestu injiciranja
- odstop ali pretrganje plasti na zadnji strani očesa (mrežnice)
- motnje zenice, obarvanega dela očesa (šarenice)
- zapora mrežnične arterije
- izvihanje veke, moteno gibanje zrkla, draženje vek
- kri v očesu, obarvanje očesa, odložki v očesu
- vnetje šarenice (iritis)
- uvlek vidnega živca
- deformiranost zenice
- zapora vene v zadnjem delu očesa
- zdrs očesne steklovine

Med občasnimi neočesnimi neželenimi učinki, za katere je opisano, da so morda posledica zdravila ali postopka injiciranja, so:

- nočne more, depresija, naglušnost, vrtoglavica
- razbijanje srca, visok krvni tlak, razširitev aorte (glavne telesne krvne žile)
- vnetje zgornjega dela dihal, bruhanje, prebavne težave
- draženje in vnetje kože, spremembe barve las, izpuščaj, srbenje
- nočno znojenje, bolečine v hrbtu, utrujenost, drgetanje, občutljivost, bolečine v prsnem košu, nenadna vročina in simptomi, podobni gripi (generalizirane bolj ali manj izrazite bolečine)
- zvišanje jetrnih encimov, abrazija

Po večkratnem injiciranju v oko je prisotno majhno tveganje za vztrajno, rahlo povišanje tlaka v očesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Macugen

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).
Ne zamrzujte.

Zdravilo, ki je bilo več kot dva tedna shranjeno na sobni temperaturi, morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Macugen

- Zdravilna učinkovina je pegaptanib. Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,3 mg pegaptaniba v 90 mikrolitrih.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in voda za injekcije. Za dodatne informacije o vsebnosti natrija v zdravilu Macugen glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Macugen in vsebina pakiranja

Zdravilo Macugen raztopina za injiciranje je na voljo v enoodmernem pakiranju.

Ena škatla vsebuje vrečko z napolnjeno injekcijsko brizgo iz stekla tipa I, napolnjeno z 0,25-0,27 ml raztopine, z že vstavljenim potisnim batom in gumijastim tesnilom. Potisni bat drži na mestu plastični zatič. Injekcijska brizga ima že nameščen zaskočni nastavek „luer lock“ iz polikarbonatne plastike, na vrhu pa je zaprta z gumijasto zaporko. Pakiranje ne vsebuje igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

PharmaSwiss UAB
Tel. + 370 5 279 0762

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: + 359 2 89 52 110

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Kypropharm Ltd.
Τηλ: + 357 22 43 46 99

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Tel: + 371 67502185

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

Sverige

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

United Kingdom

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

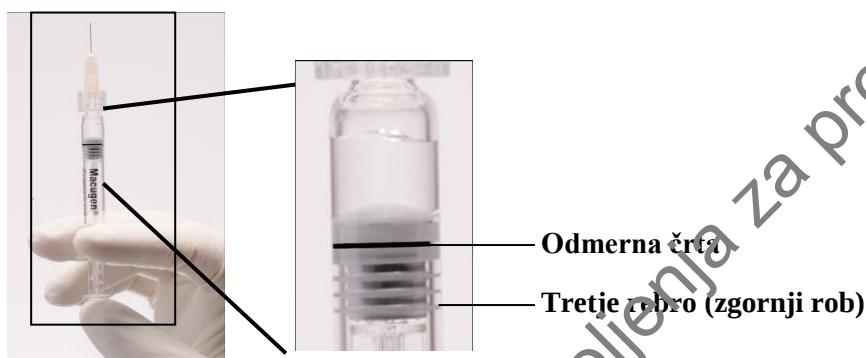
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

V nadaljevanju navedene informacije so namenjene le zdravstvenemu osebju:

OPOZORILO: Ker napolnjena injekcijska brizga vsebuje večji volumen zdravila (250-270 mikrolitrov) od priporočenega odmerka (90 mikrolitrov), je treba del volumna v injekcijski brizgi zavreči pred aplikacijo zdravila. Sledite spodnjim navodilom za odstranitev odvečnega volumna pred injiciranjem.

Slika 1. Pred odstranitvijo zračnih mehurčkov in odvečnega zdravila

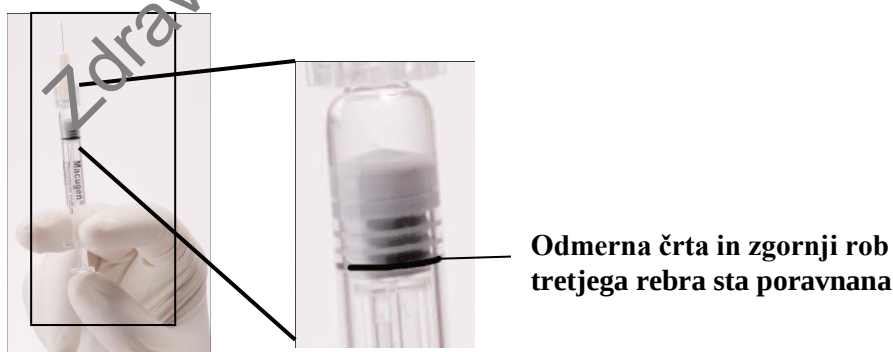


(Dejanska prisotnost zračnih mehurčkov lahko variira.)

Injekcijsko brizgo obrnite z iglo navzgor in preverite, ali so v brizgi prisotni mehurčki. Če so, s prstom rahlo trkajte po injekcijski brizgi, dokler ne izplavite mehurčkov na vrh.

POČASI potisnite bat, da odstranite vse zračne mehurčke in odvečni volumen zdravila, tako da je **zgornji rob tretjega rebra na gumijastem tesnilu poravnana z natisnjeno črno odmerno črto** (glejte sliko 2 spodaj). Gumijastega tesnila ne smete potegniti nazaj.

Slika 2. Po odstranitvi zračnih mehurčkov in odvečnega zdravila



Preostalo vsebino injekcijske brizge se sedaj lahko injicira.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.