

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Масуген 0,3 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка с еднократна доза осигурява 1,65 mg пегаптаниб натрий (*pegaptanib sodium*), съответстващ на 0,3 mg от свободната киселинна форма на олигонуклеотида с номинален обем 90 микролитра.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Масуген е показан за лечение на неоваскуларна (влажна (дисциформена)) възрастово-обусловена дегенерация на макулата (ВМД) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

САМО ЗА ИНТРАВИТРЕАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ.

Лечението с Масуген е само за интравитреално инжектиране и трябва да бъде прилаган от офталмолог с опит при интравитреални инжекции.

Масуген 0,3 mg трябва да се прилага веднъж на шест седмици (9 инжекции годишно) чрез интравитреална инжекция в засегнатото око.

Масуген трябва да бъде проверен визуално за твърди частици и промяна в цвета преди приложение (вж. точка 6.6).

Инжекционната процедура трябва да бъде проведена в асептични условия, които включват хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилни покривки и стерилен клепачен спекулум (или еквивалентен инструмент) и възможност за стерилна парацентеза (при нужда). Преди извършване на интравитреалната процедура трябва внимателно да бъде снета анамнеза за реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Преди инжекцията трябва да бъдат приложени адекватна анестезия и широкоспектърен локален микробицид.

При пациенти, лекувани с Масуген, след инжекцията е било наблюдавано преходно повишение на вътреочното налягане. По тази причина е необходимо мониториране перфузията на папилата на зрителния нерв и вътреочното налягане. Освен това през първите две седмици след инжекцията пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за развитие на енд офталмит. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки симптом, насочващ към енд офталмит (вж. точка 4.4).

След две последователни инжекции на Масуген ако при пациента не се наблюдава полза от лечението (загуба на зрителна острота по – малко от 15 букви) при посещението при лекаря на

12-та седмица, трябва да се обмисли спиране или окончателно прекратяване на лечението с Масиген..

Специфични групи пациенти:

Чернодробно увреждане:

Масиген не е проучен при пациенти с чернодробна недостатъчност.

При тази популация, обаче, не са необходими специални мерки (вж. точка 5.2).

Бъбречна недостатъчност:

Масиген не е достатъчно проучен при пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min. При пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min не са необходими специални мерки (вж. точка 5.2).

Деца и подрастващи:

Масиген не е проучван при пациенти на възраст под 18 години. Следователно, употребата при деца и подрастващи не се препоръчва.

Пациенти в напреднала възраст:

Не са необходими специални мерки.

Пол:

Не са необходими специални мерки.

4.3 Противопоказания

Активна или суспектна очна или околоочна инфекция.

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Според очакванията при интравитреални инжекции може да бъде наблюдавано преходно повишаване на вътреочното налягане. По тази причина трябва да бъде потвърдена перфузията на папилата на зрителния нерв и повишаването на вътреочното налягане трябва да бъде овладяно по съответния начин след инжекцията.

След инжектиране на пегаптаниб могат да настъпят непосредствени (в деня на инжекцията) и късни интравитреални кръвоизливи.

Интравитреалните инжекционни процедури са свързани с риск от ендофталмит; в клинични проучвания с Масиген честотата на ендофталмита е била 0,1% за инжекция.

През постмаркетинговия период в рамките на няколко часа след интравитреално приложение на пегаптаниб са били наблюдавани случаи на анафилактични/анафилактоидни реакции, включително ангиоедем. В тези случаи не е установена пряка причинно следствена връзка с Масиген или някой от приложените като част от процедурата за приготвяне на инжекцията различни лекарства.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие с Масиген. Пегаптаниб се метаболизира от нуклеази и по тази причина цитохром P450-медираните лекарствени взаимодействия са малко вероятни.

Две ранни клинични проучвания, проведени при пациенти, които са получавали Масиген самостоятелно или в комбинация с ФДТ (фотодинамична терапия), не са показали значима разлика в плазмената фармакокинетика на пегаптаниб.

4.6 Бременност и кърмене

Пегаптаниб не е проучван при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни, но показват репродуктивна токсичност при високи нива на системна експозиция (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Системната експозиция на пегаптаниб се очаква да бъде много ниска след очно приложение. Независимо от това, Масиген трябва да бъде използван по време на бременност само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали Масиген се екскретира в майчиното мляко. Масиген не се препоръчва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите могат да получат временно замъгляване на зрението след приложение на Масиген чрез интравитреална инжекция. Те не трябва да шофират или работят с машини до преминаване на тези прояви.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Масиген е бил приложен на 892 пациенти в контролирани проучвания за една година (общ брой инжекции = 7545, среден брой инжекции/пациент = 8,5) в дози 0,3, 1,0 и 3,0 mg. И трите дози са показали подобен профил на безопасност. Сред 295-те пациенти, които са били лекувани с препоръчаната доза от 0,3 mg за една година (общ брой инжекции = 2478, среден брой инжекции/пациент = 8,4), 84% са получили нежелана реакция, преценена от изследователите, като свързана с инжекционната процедура, 3% от пациентите са получили сериозна нежелана реакция, потенциално свързана с инжекционната процедура, а 1% - нежелана реакция, потенциално свързана с инжекционната процедура, което е довело до прекратяване на проучваното лечение. Двадесет и седем процента (27%) от пациентите са получили нежелана реакция, преценена от изследователите като свързана с изпитваното лекарство. Двама пациенти (0,7 %) са имали сериозна нежелана реакция, потенциално свързана с лекарството. Един от тези пациенти е имал аортна аневризма; другият е имал отлепване на ретината и ретинален кръвоизлив, което е довело до прекратяване на лечението.

Сериозните очни нежелани реакции, докладвани при лекувани с Масиген пациенти, включват ендофталмит (12 случая, 1%), ретинален кръвоизлив (3 случая, <1%), витреален кръвоизлив (2 случая, <1%) и отлепване на ретината (4 случая, <1%).

Описаните по-долу данни за безопасност обобщават всички потенциално свързани с процедурата и с лекарството нежелани реакции при 295-те пациента от групата, лекувана с 0,3 mg. Нежеланите реакции са групирани по системно-органна класификация и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)).

Психични нарушения

нечести нощни кошмари, депресия

Нарушения на нервната система

чести главоболие

Нарушения на очите

Следните очни нежелани реакции са били приети като потенциално свързани с лечението с Масиген (с инжекционната процедура или дължащи се на Масиген) и в повечето случаи са били свързани с инжекционната процедура.

много чести възпаление на предната очна камера, болки в окото, повишено вътреочно налягане, кератитис пунктата, плаващи частици в стъкловидното тяло и помътняване на стъкловидното тяло

чести патологични усещания в окото, катаракта, конюнктивален кръвоизлив, конюнктивална хиперемия, конюнктивален едем, конюнктивит, корнеална дистрофия, дефект на корнеалния епител, нарушение на конюнктивалния епител, корнеален едем, сухота в окото, ендокталмит, очна секреция, очно възпаление, очно дразнене, сърбеж в окото, зачервяване на окото, подуване на окото, едем на клепача, повишено слъзоотделяне, дегенерация на макулата, мидриаза, очен дискомфорт, очна хипертония, периорбитален хематом, фотофобия, фотопсия, ретинален кръвоизлив, замъглено виждане, намалена зрителна острота, нарушено зрение, отлепяне на стъкловидното тяло и витреално нарушение

нечести астигматизъм, блефарит, алергичен конюнктивит, корнеални отлагания, очен кръвоизлив, сърбеж на клепачите, кератит, витреален кръвоизлив, нарушен зеничен рефлекс, корнеално одраскване, ретинални ексудати, птоза на клепача, ретинален ръбец, ечемик, корнеална ерозия, понижено вътреочно налягане, реакция на инжекционното място, мехурчета на инжекционното място, отлепяне на ретината, корнеално нарушение, оклузия на ретиналната артерия, разкъсване на ретината, ектропион, нарушено очно движение, дразнене на клепача, хифема, нарушение на зеницата, нарушение на ириса, очен иктер, преден увеит, отлагане в окото, ирит, издуване на очния нерв, деформация на зеницата, оклузия на ретиналната вена и витреален пролапс

Нарушения на ухото и лабиринта

нечести глухота, влошаване на болестта на Meniere, вертиго

Сърдечни нарушения

нечести палпитации

Съдови нарушения

нечести хипертония, аортна аневризма

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

чести ринорея
нечести назофарингит

Стомашно-чревни нарушения

нечести повръщане, диспепсия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

нечести контактен дерматит, екзема, промени в цвета на космите, обрив, пруритус, нощни изпотявания

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

нечести болки в гърба

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

нечести умора, тръпки, болезненост, гръдна болка, грипоподобно заболяване

Изследвания

нечести повишена стойност на гама-глутамил трансферазата

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

нечести одраскване

Триста седемдесет и четири (374) пациенти са получили непрекъснато лечение с Масиген до 2 години (128 с 0,3 mg, 126 с 1 mg и 120 с 3 mg). Общите данни за безопасност са съответствали на данните за 1-годишна безопасност и не са се появили нови сигнали относно безопасността. При 128-те пациента, които са били лекувани с препоръчаната доза от 0,3 mg за срок до 2 години (общ брой инжекции през втората година = 913, среден брой инжекции през втората

година = 6,9), не е имало данни за повишаване на честотата на нежеланите реакции в сравнение с наблюдаваните през първата година.

Постмаркетингово проследяване: Редки случаи на анафилактични/анафилактоидни реакции, включително ангиоедем, са съобщавани при пациенти в рамките на няколко часа след приложение на пегаптаниб заедно с различни лекарства, приложени като част от подготвителната процедура за инжекцията (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.9 Предозиране

В клинични проучвания няма съобщения за случаи на предозиране с Masugen.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Агенти при очни съдови нарушения, АТС код: S01LA03.

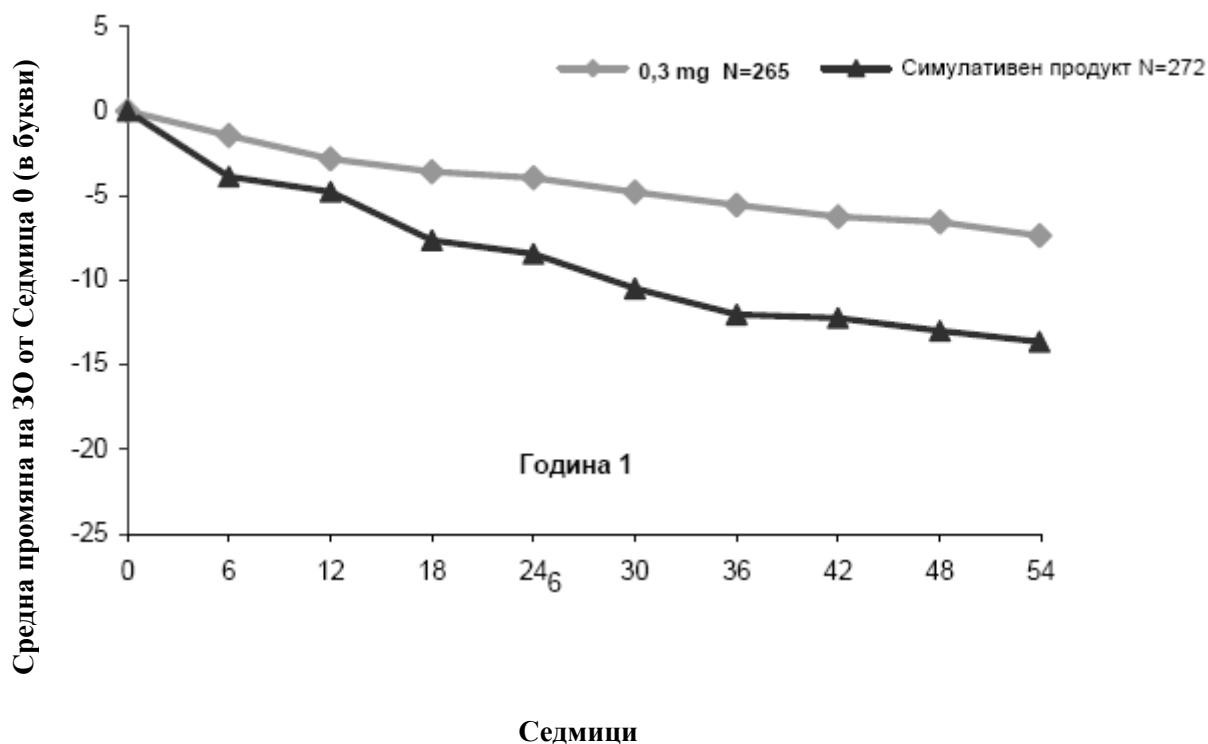
Пегаптаниб е пегилиран модифициран олигонуклеотид, който се свързва във висока степен на специфичност и афинитет с екстрацелуларния съдов ендотелен растежен фактор (VEGF₁₆₅), инхибирайки неговата активност. VEGF е секреторен протеин, който индуцира ангиогенезата, съдовия пермеабилитет и възпалението, за всички тях се смята, че допринасят за прогресията на неоваскуларната (влажна (дисциформена)) форма на ВМД. VEGF₁₆₅ е изоформата на VEGF, участваща предимно в патологична очна неоваскуларизация. Селективната инхибиция с пегаптаниб при животни се е оказала толкова ефективна за потискане на патологичната неоваскуларизация, колкото панинхибицията на VEGF, но пегаптаниб, за разлика от панинхибицията на VEGF, пощадява нормалната васкулатура. При пациенти с ВМД, лекувани с Masugen, се наблюдава намаляване на растежа на средната обща големина на лезията, хориоидната неоваскуларизация (големина на ЦНВ) и размера на изтичане на флуоресцеин.

Пегаптаниб е бил проучен в две контролирани, двойно-замаскирани, рандомизирани проучвания с идентичен дизайн (EOP1003; EOP1004) при пациенти с неоваскуларна ВМД. Общият брой на лекуваните пациенти е бил 1190 (892 с пегаптаниб, 298 със симулативен продукт (контролна група)) при средна възраст 77 години. През първата година пациентите във всички терапевтични групи са получили средно между 8,4-8,6 от общо възможни 9 процедури.

Пациентите са били рандомизирани да получават симулативен продукт или 0,3 mg, 1 mg или 3 mg пегаптаниб прилаган като интравитреални инжекции на всеки 6 седмици за общо 48 седмици. По преценка на изследователите при пациенти с преобладаващи класически лезии е била допускана фотодинамична терапия (ФДТ) с вертепорфин.

Двете проучвания са набирали пациенти с всички подвидове неоваскуларни ВДМ-лезии (25% предимно класически, 39% окултни некласически и 36% минимални класически), с площ на лезиите до 12 пъти по-голяма от тази на оптичния диск, до 50% от която е могла да се състои от субретинален кръвоизлив и/или до 25% от фиброзен ръбец или атрофично увреждане. Пациентите са получили до един предшестваш курс на ФДТ и са били с първоначална зрителна острота на изследваното око между 20/40 и 20/320.

След една година лечението с пегаптаниб 0,3 mg е показало статистически значима полза по отношение на главния краен показател за ефикасност; процент пациенти, загубили по-малко от 15 букви от зрителната острота (предварително зададен обобщен анализ: 70% за пегаптаниб 0,3 mg срещу 55% за симулативния продукт, $p = 0,0001$; проучване EOP 1003: 73% за пегаптаниб 0,3 mg срещу 59% за симулативния продукт, $p = 0,0105$; проучване EOP 1004: 67% за пегаптаниб 0,3 mg срещу 52% за симулативния продукт, $p = 0,0031$).



N: брой включени пациенти

Пегаптаниб 0,3 mg е показал терапевтична полза, независимо от изходните характеристики: подвид на лезията, размери на лезията и зрителна острота, както и от възраст, пол, цвят на ириса и предшестваща и/или начална употреба на ФДТ.

В края на първата година (седмица 54) 1053 пациента са били повторно рандомизирани да продължат или да прекратят лечението до седмица 102.

Средно, терапевтичната полза се е запазила към 102-та седмица с продължаващо запазване на зрителната острота при пациенти, повторно рандомизирани да продължат лечението с пегаптаниб. Пациентите, които са били повторно рандомизирани да прекратят лечението с пегаптаниб след първата година са загубили зрителна острота през втората година.

Обобщение на средните промени в зрителната острота от началото до седмица 6, 12, 54 и 102 (LOCF)

	ЕОР 1003			ЕОР 1004		
	0,3-0,3	0,3-прекрътяване	Симулативен продукт/ симулативен продукт+ прекрътяване	0,3-0,3	0,3-прекрътяване	Симулативен продукт/ симулативен продукт+ прекрътяване
N	67	66	54	66	66	53
Средна промяна в ЗО седмица 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Средна промяна в ЗО седмица 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Средна промяна в ЗО седмица 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Средна промяна в ЗО седмица 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Данните за период от две години показват, че лечението с Масиген трябва да бъде започнато колкото е възможно по-рано.

При напреднало заболяване за започване и продължаване на лечението с Масиген трябва да се има предвид потенциала за използваемо зрение на окото.

Не е проучено лечение с Масиген, приложен едновременно върху двете очи.

Не са демонстрирани безопасността и ефикасността на лечението с Масиген за повече от две години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

При животни след интравитреално приложение пегаптаниб се абсорбира бавно от окото в системната циркулация. При животни, а най-вероятно и при хора, ограничаващо скоростта стъпало за метаболизма на пегаптаниб е скоростта на абсорбция от окото. При хората средната стойност \pm стандартното отклонение на очаквания плазмен полуживот на пегаптаниб след приложение на 3 mg (10 пъти по-голяма от препоръчаната доза) в едното око е 10 ± 4 дни.

В рамките на един до 4 дни след приложение на доза от 3 mg в едното око при хора се установява средна стойност на максималната плазмена концентрация около 80 ng/ml. Средната площ под кривата на плазмената концентрация във времето (AUC) при такава доза е около 25 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{ml}$. При интравитреално приложение на всеки 6 седмици, пегаптаниб не кумулира в

плазмата. При дози под 0,5 mg/око плазмените концентрации на пегаптаниб най-вероятно не превишават 10 ng/ml.

Абсолютната бионаличност на пегаптаниб след интравитреално приложение не е оценявана при хора, но е приблизително 70-100% при зайци, кучета и маймуни.

При животни, които са получавали пегаптаниб в дози до 0,5 mg/око в двете очи, плазмените концентрации са били от 0,03% до 0,15% от тези във витреалната течност.

Разпределение/Метаболизъм/Екскреция:

При мишки, плъхове, зайци, кучета и маймуни пегаптаниб се разпределя главно в плазмения обем и няма широко разпространение към периферните тъкани след интравенозно приложение. Двадесет и четири часа след интравитреално приложение на доза радиобелязан пегаптаниб в двете очи на зайци радиоактивността се е разпространила главно във витреалната течност, ретината и вътреочната течност. След интравитреално и интравенозно приложение на радиобелязан пегаптаниб на зайци най-високите концентрации на радиоактивност (с изключение на окото за интравитреалната доза) са получени в бъбрека. При зайци съставният нуклеотид, 2'-флуороуридин, е открит в плазмата и урината след еднократни интравенозни и интравитреални дози радиобелязан пегаптаниб. Пегаптаниб се метаболизира от ендо- и екзонуклеази. При зайци пегаптаниб се елиминира в непроменен вид и като метаболити главно с урината.

Специални групи пациенти:

Фармакокинетиката на пегаптаниб е подобна при жени и мъже на възраст между 50 и 90 години.

Пегаптаниб натрий не е достатъчно проучен при пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min. Намаляване на креатининовия клирънс до 20 ml/min може да е свързано с до 2,3-кратно повишение на AUC за пегаптаниб. Не са необходими специални мерки при пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min, които се лекуват с препоръчителната доза от 0,3 mg пегаптаниб натрий.

Фармакокинетиката на пегаптаниб не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане. Очаква се системната експозиция да бъде в рамките на диапазон с добра поносимост при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като 10-кратно по-висока доза (3 mg/око) е била добре понасяна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, основавайки се на конвенционалните проучвания за безопасност, изпитвания за токсичност при многократно приложение и за генотоксичност. Липсват проучвания върху карциногенния потенциал на пегаптаниб.

Пегаптаниб не е показал токсичност при майката и данни за тератогенност или фетална смъртност при мишки в дози от 1 до 40 mg/kg/дн, приложен интравенозно. Единствено при нива на експозиция на базата на AUC над 300 пъти по-високи от очакваните при хора са били наблюдавани намалено телесно тегло (5%) и минимално забавяне на осификацията на фалангите на предните лапи. По тази причина се счита, че тези данни имат ограничено клинично значение. В групата с 40 mg/kg/дн. концентрациите на пегаптаниб в амниотичната течност са били 0,05% от плазмените концентрации в майчиния организъм. Не са провеждани изпитвания върху репродуктивна токсичност при зайци.

Липсват данни за оценка на показателите на размножаване или плодовитост при мъжки или женски екземпляри.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Нариев хлорид
Едноосновен натриев фосфат монохидрат
Двуосновен натриев фосфат хептахидрат
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Масиген се предлага в опаковка с единична доза.

Всяка опаковка съдържа една запечатана торбичка, поставена в картонена кутия, съдържаща 1ml предварително напълнена спринцовка, стъкло тип 1, запечатана с бутало със еластомерен стопер и предварително поставен удължител за буталото, закрепен с пластмасова халка. Спринцовката има предварително поставен поликарбонатен пластмасов луер-лок адаптор като върха му е запечатан с еластомерна капачка. Опаковката се предлага без игла.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Масиген е предназначен само за еднократна употреба. Ако разтворът изглежда мътен, съдържа частици или ако спринцовката е видимо повредена, ако пластмасовата халка липсва или не е закрепена към спринцовката, Масиген не трябва да се употребява.

Преди приложение трябва да се отсрани пластмасовата халка от спринцовката и да се свали капачката. За да може да се приложи продукта, към луер-лок адаптора трябва да се постави игла с размер 27 или 30 G x ½.

Спринцовката трябва да бъде проверена за наличие на мехурчета с игла, насочена нагоре. Ако има мехурчета, те се отстраняват с леко почукване с пръст върху спринцовката, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част. След това буталото се избутва леко нагоре с цел изгонване на мехурчетата от спринцовката. Буталото със стопер не трябва да бъде изтегляно обратно.

Последното ребро на буталото със стопер (най-близо до удължителя за буталото) не трябва да бъде тласкано след дозовата линия, отпечатана върху спринцовката. Непосредствено преди прилагането, това последно ребро на буталото със стопер трябва да се изравни с дозовата линия, за да се осигури доставянето на съответната доза. В това положение трябва да се инжектира цялото съдържание на спринцовката.

Масиген трябва да се съхранява в хладилник. Разтворът за инжекция трябва да достигне стайна температура преди инжектиране. Масиген трябва да бъде изхвърлен, ако е стоял на стайна

температура повече от две седмици. За да се избегне контаминация, спринцовката с Масигеп не трябва да бъде изваждана от торбичката, докато пациентът не бъде подготвен за инжекцията.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/325/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

31/01/2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2008

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.