

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Macugen ενέσιμο διάλυμα 0,3 mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης παρέχει 1,65 mg pegaptanib sodium, που αντιστοιχεί σε 0,3 mg ελεύθερου οξέος του ολιγονουκλεοτιδίου, σε έναν ονομαστικό όγκο 90 μικρολίτρων.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Macugen ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (HEΩ) (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΔΟΎΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΧΡΗΣΗ.

Η θεραπεία με Macugen προορίζεται μόνο για ενδοϋαλοειδική ένεση και θα πρέπει να χορηγείται από οφθαλμιάτρους με εμπειρία στη διενέργεια ενδοϋαλοειδικών ενέσεων.

Το Macugen 0,3 mg θα πρέπει να χορηγείται άπαξ κάθε έξι εβδομάδες (9 ενέσεις ανά έτος) μέσω ενδοϋαλοειδικής ένεσης στον προσβεβλημένο οφθαλμό.

Το Macugen θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η διαδικασία της ένεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες, οι οποίες περιλαμβάνουν τη διενέργεια χειρουργικής αντισηψίας χεριών, τη χρήση αποστειρωμένων γαντιών, αποστειρωμένου πεδίου και αποστειρωμένου διαστολέα βλεφάρων (ή ισοδυνάμου) και τη διαθεσιμότητα αποστειρωμένης παρακέντησης (εάν απαιτείται). Το ιστορικό του ασθενούς σχετικά με αντιδράσεις υπερευαισθησίας θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά πριν τη διαδικασία της ενδοϋαλοειδικής ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Κατάλληλη αναισθησία και ένα τοπικό μικροβιοκτόνο αντιβιοτικό ευρέως φάσματος θα πρέπει να χορηγούνται πριν την ένεση.

Μετά την ένεση παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση σε ασθενείς που έλαβαν το Macugen. Επομένως η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και η ενδοφθάλμια πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδοφθάλμιτιδα, επί δύο εβδομάδες μετά την ένεση. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα υποδηλώνουν ενδοφθάλμιτιδα δίχως καθυστέρηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Ηπατική δυσλειτουργία:

Το Macugen δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καμία ειδική αντιμετώπιση δεν απαιτείται για αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια:

Το Macugen δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min. Καμία ειδική αντιμετώπιση δεν απαιτείται για τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 20 ml/min (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιά και έφηβοι:

Το Macugen δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Επομένως, η χρήση του σε παιδιά και εφήβους δε συνιστάται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτείται καμία ειδική αντιμετώπιση.

Φύλο:

Δεν απαιτείται καμία ειδική αντιμετώπιση.

4.3 Αντενδείξεις

Ενεργός ή πιθανολογούμενη οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη.
Γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως αναμένεται από τη χορήγηση ενδοϋαλοειδικών ενέσεων, ενδέχεται να παρατηρηθεί παροδική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Συνεπώς, η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου θα πρέπει να επιβεβαιώνεται και η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα μετά τη χορήγηση της ένεσης.

Άμεσες (την ημέρα της ένεσης) και όψιμες εμφάνισης ενδοϋαλοειδικές αιμορραγίες πιθανόν να εκδηλωθούν μετά τις ενέσεις με pegaptanib.

Οι διαδικασίες ενδοϋαλοειδικής ένεσης σχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης ενδοφθαλμίτιδας. Σε κλινικές δοκιμές με το Macugen, η επίπτωση της ενδοφθαλμίτιδας ήταν 0,1% ανά ένεση.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, περιπτώσεις αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, έχουν παρατηρηθεί σε διάστημα μερικών ωρών μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση του pegaptanib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, άμεση συσχέτιση με το Macugen ή με κάποιο από τα διάφορα φάρμακα που χορηγούνται ως μέρος της προετοιμασίας για την ένεση ή με άλλους παράγοντες, δεν έχει διαπιστωθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν έχουν διεξαχθεί με το Macugen. Το pegaptanib μεταβολίζεται από νουκλεάσες και συνεπώς φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω του κυτοχρώματος P450 δεν είναι πιθανές.

Δύο πρώιμες κλινικές μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν σε ασθενείς που έλαβαν Macugen σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με PDT (φωτοδυναμική θεραπεία), δεν αποκάλυψαν καμία εμφανή διαφορά στη φαρμακοκινητική του pegaptanib στο πλάσμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το pegaptanib δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς, όμως έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλά επίπεδα συστηματικής έκθεσης (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η συστηματική έκθεση

στο pegaptanib αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή μετά από την οφθαλμική χορήγηση. Ωστόσο, το Macugen θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο από την έκθεση για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Macugen απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Macugen δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν παροδικό θάμβος όρασης μετά τη χορήγηση του Macugen μέσω ενδοϋαλοειδικής ένεσης. Δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα έως ότου αυτό υποχωρήσει.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Macugen χορηγήθηκε σε 892 ασθενείς σε ελεγχόμενες μελέτες για ένα έτος (συνολικός αριθμός ενέσεων = 7545, μέσος αριθμός ενέσεων / ασθενή = 8,5) σε δόσεις των 0,3, 1,0 και 3,0 mg. Και οι τρεις δόσεις παρουσιάζουν ένα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας. Σε 295 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,3 mg για ένα έτος (συνολικός αριθμός ενέσεων = 2478, μέσος αριθμός ενέσεων / ασθενή = 8,4), 84% των ασθενών εμφάνισαν μία ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία σύμφωνα με τους ερευνητές σχετιζόταν με τη διαδικασία της ένεσης, 3% των ασθενών εμφάνισαν μία Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια πιθανώς σχετιζόμενη με τη διαδικασία της ένεσης και 1% εμφάνισαν μία ανεπιθύμητη ενέργεια ενδεχομένως σχετιζόμενη με τη διαδικασία της ένεσης, η οποία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Το 27% των ασθενών εμφάνισαν μία ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία σύμφωνα με τους ερευνητές σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης. Δύο ασθενείς (0, 7%) εμφάνισαν μία Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια, η οποία σύμφωνα με τους ερευνητές σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης. Ο ένας ασθενής είχε ανεύρυσμα αορτής και ο δεύτερος αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και αμφιβληστροειδική αιμορραγία, τα οποία οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Σοβαρές οφθαλμικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Macugen, περιλαμβάνουν ενδοφθαλμίτιδα (12 περιπτώσεις, 1%), αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς (3 περιπτώσεις, <1%), αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος (2 περιπτώσεις, <1%) και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (4 περιπτώσεις, <1%).

Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται πιο κάτω συνοψίζουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με τη διαδικασία χορήγησης ή με το φάρμακο, σε 295 ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα των 0,3 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$)).

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές εφιάλτες, κατάθλιψη

Διαταραχές νευρικού συστήματος

συχνές κεφαλαλγία

Οφθαλμικές διαταραχές

Αυτές οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρούνται πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με Macugen (είτε με τη διαδικασία της ένεσης, είτε με το Macugen), και οι περισσότερες από αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με τη διαδικασία της ένεσης.

πολύ συχνές	φλεγμονή του πρόσθιου θαλάμου πόνος του οφθαλμού, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, στικτή κερατίτιδα, εξιδρώματα και θολερότητες του υαλοειδούς σώματος
συχνές	μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, καταρράκτης, αιμορραγία του επιπεφυκότα, υπεραϊμία του επιπεφυκότα, οίδημα του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, δυστροφία του κερατοειδούς, έλλειμμα

Όχι συχνές

του επιθηλίου του κερατοειδούς, διαταραχή του επιθηλίου του κερατοειδούς, οίδημα του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, ενδοφθαλμίτιδα, οφθαλμικό έκκριμα, φλεγμονή του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού, κνησμός του οφθαλμού, ερυθρότητα του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, μυδρίαση, δυσφορία του οφθαλμού, οφθαλμική υπέρταση, περικογχικό αιμάτωμα, φωτοφοβία, φωτοφία, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, θαμπή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα, οπτική διαταραχή, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος και διαταραχή του υαλοειδούς σώματος ασθενωπία, βλεφαρίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, εναποθέσεις του κερατοειδούς, οφθαλμική αιμορραγία, κνησμός βλεφάρων, κερατίτιδα, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, αντανάκλαστικό της κόρης επηρεασμένο, εκδορά του κερατοειδούς, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρόπτωση, ουλή του αμφιβληστροειδούς, χαλάζιο, διάβρωση του κερατοειδούς, μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση, αντίδραση της θέσης ένεσης, φυσαλλίδες της θέσης ένεσης, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, διαταραχή του κερατοειδούς, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, ρήξη του αμφιβληστροειδούς, εκτρόπιο, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, ερεθισμός των βλεφάρων, ύφαιμα, διαταραχή της κόρης, διαταραχή της ίριδας, οφθαλμικός ίκτερος, πρόσθια ραγοειδίτιδα, οφθαλμικές εναποθέσεις, ιρίτιδα, κοίλανση του οπτικού νεύρου, δυσμορφία της κόρης, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας και πρόπτωση του υαλοειδούς σώματος

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές

κώφωση, νόσος του Meniere επιδεινωθείσα, ίλιγγος

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές

αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές

υπέρταση, ανεύρυσμα αορτής

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

συχνές

ρινόρροια

Όχι συχνές

ρινοφαρυγγίτιδα

Γαστρεντερικές διαταραχές

Όχι συχνές

έμετος, δυσπεψία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές

δερματίτιδα από επαφή, έκζεμα, αλλαγή χρώματος τριχών, εξάνθημα, κνησμός, νυκτερινοί ιδρώτες

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές

οσφυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές

κόπωση, ρίγη, ευαισθησία, θωρακικό άλγος, γριππώδης συνδρομή

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές

αυξημένη δραστηριότητα γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράσης

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

Όχι συχνές

εκδορές

Τριακόσιοι εβδομήντα τέσσερις (374) ασθενείς έλαβαν συνεχή θεραπεία με Macugen για έως και 2 έτη (128 σε δόση 0,3 mg, 126 σε δόση 1 mg και 120 σε δόση 3 mg). Τα συνολικά δεδομένα ασφαλείας είναι σύμφωνα με τα δεδομένα ασφαλείας του Έτους 1, και δεν προέκυψαν νέα στοιχεία ως προς την ασφάλεια. Στους 128 ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση των 0,3 mg για έως και 2 έτη (συνολικός αριθμός ενέσεων κατά το δεύτερο έτος = 913, μέσος αριθμός ενέσεων κατά το δεύτερο έτος = 6,9), δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για αυξημένη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά το πρώτο έτος.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά: Σπάνιες περιπτώσεις αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς, σε διάστημα μερικών ωρών μετά τη χορήγηση του pegaptanib μαζί με διάφορα φάρμακα που χορηγήθηκαν ως μέρος της προετοιμασίας για την ένεση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με Macugen δεν έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Λοιπά Οφθαλμολογικά, ATC κωδικός: S01XA17.

Το pegaptanib είναι ένα πεγκυλιωμένο τροποποιημένο ολιγονουκλεοτίδιο, το οποίο συνδέεται με υψηλή εξειδίκευση και συγγένεια στον εξωκυτταρικό Αγγειακό Ενδοθηλιακό Αυξητικό Παράγοντα (VEGF₁₆₅) αναστέλλοντας τη δράση του. Ο VEGF είναι μία εκκρινόμενη πρωτεΐνη που επάγει την αγγειογένεση, την αγγειακή διαπερατότητα και τη φλεγμονή, εκ των οποίων όλα τα παραπάνω θεωρείται ότι συμβάλλουν στην εξέλιξη της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) μορφής της ΗΕΩ. Ο VEGF₁₆₅ είναι η ισομορφή του VEGF που ενέχεται κυρίως στην παθολογική νεοαγγείωση στους οφθαλμούς. Η εκλεκτική αναστολή του σε πειραματόζωα με το pegaptanib απεδείχθη εξίσου αποτελεσματική στην καταστολή της παθολογικής νεοαγγείωσης με την αναστολή όλων των ισομορφών-VEGF. Ωστόσο, το pegaptanib δεν επηρέασε τη φυσιολογική αγγειογένεση, σε αντίθεση με την αναστολή όλων των ισομορφών VEGF. Επιβράδυνση της αύξησης του μέσου συνολικού μεγέθους της βλάβης, του μεγέθους της χοριοειδικής νεοαγγείωσης (CNV) και της έκτασης της διαρροής της φλουορεσκεΐνης, έχουν όλα παρουσιαστεί σε ασθενείς με ΗΕΩ που έλαβαν θεραπεία με Macugen.

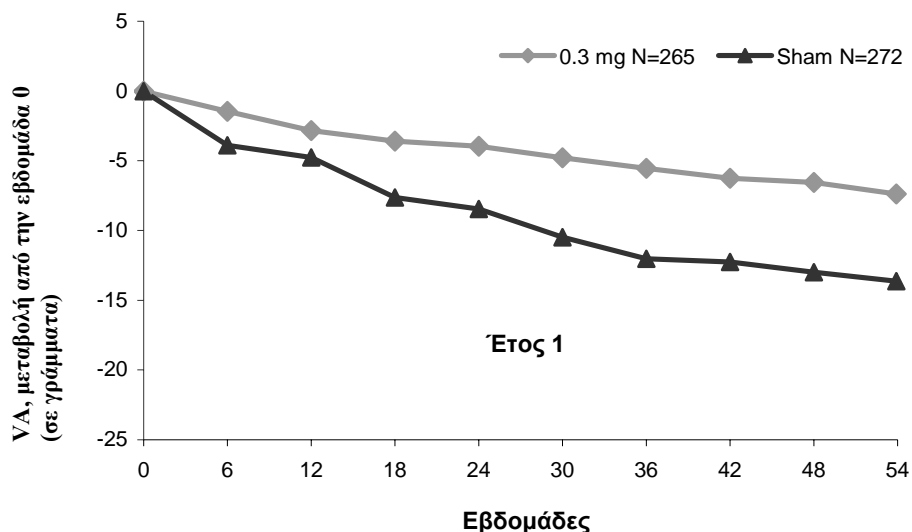
Το pegaptanib μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες, διπλά-τυφλές και με πανομοιότυπο σχεδιασμό τυχαιοποιημένες μελέτες (EOP1003, EOP1004) σε ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ. Ένα σύνολο 1190 ασθενών έλαβαν θεραπεία (892 έλαβαν pegaptanib, 298 (ομάδα ελέγχου) έλαβαν εικονική αγωγή (sham) με μία διάμεση ηλικία 77 ετών. Οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο από 8,4 έως 8,6 δόσεις από συνολικά 9 δυνατές δόσεις, σε όλα τα θεραπευτικά σκέλη κατά το πρώτο έτος.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα της εικονικής αγωγής είτε στην ομάδα θεραπείας όπου έλαβαν 0,3mg, 1mg, ή 3mg pegaptanib χορηγούμενο ως ενδοϋαλοειδικές ενέσεις κάθε 6 εβδομάδες για 48 εβδομάδες. Η φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη (PDT) επιτρεπόταν, κατά τη διακριτική ευχέρεια των ερευνητών, σε ασθενείς με κυρίως κλασσικές βλάβες.

Οι δύο δοκιμές ενέταξαν ασθενείς που παρουσίαζαν νεοαγγειακές βλάβες από ΗΕΩ, όλων των υποτύπων (25% κυρίως κλασσικές, 39 % λανθάνουσες και μη κλασσικές και 36% ελάχιστα κλασσικές) βλάβες μεγέθους έως και 12 θηλαίες διαμέτρους εκ των οποίων έως και το 50 % παρουσίαζαν ως επιβαρυντικό παράγοντα υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία και /ή έως 25 % ίνωση ουλή ή ατροφία. Οι ασθενείς είχαν λάβει αρχικά PDT έως μία φορά και η οπτική οξύτητα αναφοράς κατά την έναρξη στον υπό μελέτη οφθαλμό ήταν μεταξύ 20/40 και 20/320. Σε ένα έτος, το pegaptanib 0,3 mg επέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό θεραπευτικό όφελος σχετικά με το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, που καθορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι έχασαν λιγότερα από 15 γράμματα στον έλεγχο της οπτικής οξύτητας (προκαθορισμένη

συγκεντρωτική ανάλυση, pregartanib 0,3 mg 70% έναντι Εικονικής αγωγής 55%, $p = 0,0001$, EOP 1003 pregartanib 0,3 mg 73% έναντι Εικονικής αγωγής 59%, $p = 0,0105$, EOP1004 pregartanib 0,3 mg 67% έναντι Εικονικής αγωγής 52%, $p = 0,0031$).

Μέση Μεταβολή της Οπτικής Οξύτητας (VA) έναντι του Χρόνου
Έτος 1, ITT(Πρόθεση για θεραπεία), LOCF (Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης)



N: αριθμός εγγεγραμμένων ασθενών

Το pregartanib 0,3mg επέδειξε θεραπευτικό όφελος ανεξάρτητα από τον υπότυπο της αρχικής βλάβης, το μέγεθος της βλάβης και την οπτική οξύτητα κατά την έναρξη, όπως επίσης ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη χρωστική της ίριδας και την προηγούμενη ή/ και κατά την έναρξη της μελέτης εφαρμογή PDT.

Στο τέλος του πρώτου έτους (εβδομάδα 54), 1053 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ξανά προκειμένου είτε να συνεχίσουν είτε να διακόψουν τη θεραπεία έως και την εβδομάδα 102.

Κατά μέσο όρο, το θεραπευτικό όφελος διατηρήθηκε στις 102 εβδομάδες με συνεχιζόμενη προφύλαξη της οπτικής οξύτητας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ξανά για τη συνέχιση της θεραπείας με pregartanib. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ξανά στο σκέλος διακοπής της θεραπείας με pregartanib μετά από ένα έτος, έχασαν οπτική οξύτητα στη διάρκεια του δεύτερου έτους.

Περίληψη των Μέσων Μεταβολών στην Οπτική Οξύτητα από την Έναρξη ως τις Εβδομάδες 6, 12, 54 και 102 (LOCF)

	EOP 1003			EOP 1004		
	0.3-0.3	0.3-διακοπή	Sham-Sham / Sham + διακοπή	0.3-0.3	0.3-διακοπή	Sham- Sham / Sham + διακοπή
N	67	66	54	66	66	53
VA, Μέση Μεταβολή Εβδομάδα 6	-1.9	-0.0	-4.4	-1.9	-2.0	-3.4
VA, Μέση Μεταβολή Εβδομάδα 12	-4.3	-2.0	-4.8	-2.8	-2.2	-4.7
VA, Μέση Μεταβολή Εβδομάδα 54	-9.6	-4.3	-11.7	-8.0	-7.6	-15.6
VA, Μέση Μεταβολή Εβδομάδα 102	-10.8	-9.7	-13.1	-8.0	-12.7	-21.1

Δεδομένα από μία περίοδο δύο ετών υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με το Macugen θα πρέπει να ξεκινά το νωρίτερο δυνατό. Σε προχωρημένη νόσο η έναρξη και η συνέχεια της θεραπείας με Macugen θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το ενδεχόμενο ανάκτησης/ διατήρησης χρήσιμης όρασης.

Η θεραπεία με Macugen χορηγούμενου και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα, δεν έχει μελετηθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Macugen δεν έχουν αποδειχθεί για χρήση πέραν των δύο ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Σε πειραματόζωα, το pegartanib απορροφάται βραδέως στη συστηματική κυκλοφορία από τον οφθαλμό μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση. Ο ρυθμός απορρόφησης από τον οφθαλμό αποτελεί το βήμα περιορισμού του ρυθμού συστηματικής διάθεσης του pegartanib στα πειραματόζωα και είναι πιθανό ότι συμβαίνει το ίδιο και στους ανθρώπους. Σε ανθρώπους, ο μέσος φαινόμενος χρόνος ημιζωής ± τυπική απόκλιση του pegartanib στο πλάσμα μετά από δόση 3 mg (δέκα φορές η συνιστώμενη δόση) στον ένα οφθαλμό είναι 10 ± 4 ημέρες.

Μία μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα περίπου 80 ng/ml εμφανίζεται εντός 1 έως 4 ημερών μετά από δόση 3 mg στον ένα οφθαλμό σε ανθρώπους. Η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου (AUC) είναι περίπου 25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ για αυτή τη δόση. Το pegartanib δεν συσσωρεύεται στο πλάσμα όταν χορηγείται ενδοϋαλοειδικώς κάθε 6 εβδομάδες. Σε δόσεις κάτω των 0,5 mg/οφθαλμό, οι συγκεντρώσεις του pegartanib στο πλάσμα δεν είναι πιθανό να υπερβούν τα 10 ng/ml.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του pegartanib μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση δεν έχει αξιολογηθεί σε ανθρώπους, αλλά είναι περίπου 70-100% σε κουνέλια, σκύλους και πιθήκους.

Σε πειραματόζωα που έλαβαν δόσεις του pegartanib έως και 0,5 mg/οφθαλμό και στα δύο μάτια, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν από 0,03% έως 0,15% εκείνων εντός του υαλοειδούς .

Κατανομή/Μεταβολισμός/Απέκκριση:

Σε ποντίκια, αρουραίους, κουνέλια, σκύλους και πιθήκους, το pegartanib κατανέμεται κυρίως στον όγκο του πλάσματος και δεν κατανέμεται ευρέως σε περιφερικούς ιστούς μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Εικοσιτέσσερις ώρες μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση μίας ραδιοσημασμένης δόσης pegartanib και στους δύο οφθαλμούς κουνελιών, η ραδιενέργεια κατανεμήθηκε κυρίως στο υαλοειδές, στον αμφιβληστροειδή και το υδατοειδές υγρό. Μετά από ενδοϋαλοειδικές και ενδοφλέβιες χορηγήσεις ραδιοσημασμένου pegartanib σε κουνέλια, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ραδιενέργειας (με εξαίρεση τον οφθαλμό για την ενδοϋαλοειδική δόση) ελήφθησαν στους νεφρούς. Σε κουνέλια, το συστατικό νουκλεοτίδιο 2'-φθοριοουριδίνη ανευρίσκεται στο πλάσμα και τα ούρα μετά από μονήρεις ραδιοσημασμένες ενδοφλέβιες και ενδοϋαλοειδικές δόσεις Macugen. Το pegartanib μεταβολίζεται από ενδο- και εξωνουκλεάσες. Σε κουνέλια, το pegartanib αποβάλλεται ως μητρικό φάρμακο και μεταβολίτες, κυρίως στα ούρα.

Ειδικοί Πληθυσμοί:

Η φαρμακοκινητική του pegartanib είναι παρόμοια σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς με εύρος ηλικίας 50 έως 90 ετών.

Το pegartanib sodium δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 20 ml/min. Μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης στα 20 ml/min πιθανόν να σχετίζεται με αύξηση έως και 2,3 φορές της AUC του pegartanib. Δεν απαιτείται ειδική αντιμετώπιση για τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη των 20 ml/min, οι οποίοι λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση 0,3 mg pegartanib sodium.

Η φαρμακοκινητική του pegartanib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία . Η συστηματική έκθεση αναμένεται να βρίσκεται εντός ενός καλά ανεκτού εύρους σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς μία κατά 10 φορές υψηλότερη δόση (3 mg/οφθαλμό) ήταν καλά ανεκτή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης και γονοτοξικότητας. Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης με το pegaptanib.

Το pegaptanib δεν προκάλεσε μητρική τοξικότητα και δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογένεσης ή εμβρυϊκής θνησιμότητας σε ποντίκια σε ενδοφλέβιες δόσεις από 1 έως 40 mg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος (5%) και ελάχιστη καθυστέρηση της οστεοποίησης στις φάλαγγες των άκρων ποδών των ζώων, μόνο σε επίπεδα έκθεσης βασισμένης στην AUC κατά 300 φορές μεγαλύτερα από τα αναμενόμενα στον άνθρωπο. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται συνεπώς περιορισμένης κλινικής συσχέτισης. Στην ομάδα των 40 mg/kg/ημέρα, οι συγκεντρώσεις του pegaptanib στο αμνιακό υγρό ήταν 0,05% των επιπέδων πλάσματος της μητέρας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε κουνέλια.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την αξιολόγηση του ζευγαρώματος των αρσενικών ή των θηλυκών ή των δεικτών γονιμότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό νάτριο
Φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό νάτριο
Υδροξείδιο νατρίου
Υδροχλωρικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Macugen διατίθεται σε μία συσκευασία μίας δόσης. Κάθε συσκευασία περιέχει δύο σάκους σε ένα χάρτινο κουτί. Ο ένας σάκος περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml από γυαλί Τύπου 1, σφραγισμένη με ελαστικό πώμα Flurotec επικαλυμμένο με βρωμοβουτύλιο. Η σύριγγα φέρει προτοποθετημένη βελόνη 27-gauge, με άκαμπτο προστατευτικό κάλυμμα, το οποίο αποτελείται από καπάκι από φυσικό ελαστικό καλυμμένο με πλαστικό περίβλημα. Ο δεύτερος σάκος περιέχει ένα έμβολο από πολυστυρένιο και ένα δακτύλιο σταθεροποίησης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το Macugen προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Macugen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν το διάλυμα εμφανίζεται θολό, εάν παρατηρούνται σωματίδια ή εάν υπάρχουν ενδείξεις βλάβης στη σύριγγα.

Το έμβολο από πολυστυρένιο είναι προσαρτημένο στο ελαστικό πώμα στο εσωτερικό της σύριγγας. Ένας δακτύλιος σταθεροποίησης παρέχεται για τη διευκόλυνση στο χειρισμό της σύριγγας κατά τη χορήγηση.

Αμέσως πριν τη χορήγηση, το καπάκι της βελόνας της σύριγγας θα πρέπει να αφαιρείται ώστε να επιτραπεί η χορήγηση του φαρμάκου. Η σύριγγα θα πρέπει να ελέγχεται, με τη βελόνα προς τα πάνω για τυχόν φυσαλίδες. Αν υπάρχουν φυσαλίδες, η σύριγγα θα πρέπει να χτυπηθεί ελαφρά με το δάκτυλο έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στο πάνω μέρος της σύριγγας. Μετά, το έμβολο θα πρέπει να πιεστεί ελαφρά προς τα πάνω ώστε να βγουν οι φυσαλίδες από τη σύριγγα.

Το Macugen θα πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο. Το ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν γίνει η ένεση. Το Macugen θα πρέπει να απορρίπτεται εάν μείνει σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από δύο εβδομάδες. Για την αποφυγή μόλυνσης, η σύριγγα του Macugen δεν θα πρέπει να αφαιρείται από το σάκο συσκευασίας έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/325/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

31 Ιανουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

Pfizer Hellas A.E., Μεσογείων 243, 154 51 Νέο Ψυχικό
Τηλ: +30 210 6785800

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΕΜΠΕΙΡΟ ΕΙΔΙΚΟ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟ