

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA MACUGEN

1. IME ZDRAVILA

Macugen 0,3 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,65 mg natrijevega pegaptaniba, kar ustreza 0,3 mg oligonukleotida v obliki proste kisline, v nominalnem volumnu 90 mikrolitrov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

SAMO ZA INTRAVITREALNO UPORABO.

Zdravilo Macugen je namenjeno za injiciranje v steklovino in ga sme aplicirati le oftalmolog, ki ima izkušnje z injiciranjem v steklovino.

Zdravilo Macugen 0,3 mg je treba uporabiti enkrat na šest tednov (9 injekcij na leto), in sicer z injiciranjem v steklovino bolnega očesa.

Pred uporabo je treba zdravilo Macugen pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni obarvano (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 izvedbo intravitrealnega postopka je treba skrbno preučiti bolnikovo anamnezo preobčutljivostnih reakcij. Pred injiciranjem mora bolnik dobiti ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni mikrobicid.

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 endoftalmitisa. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma povedo za vsak simptom, ki bi lahko nakazoval endoftalmitis (glejte poglavje 4.4).

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

Posebne skupine bolnikov:

Okvara jeter:

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

Ledvična insuficienca:

Zdravila Macugen niso ustrezno preučevali pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min. Pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 20 ml/min posebna pazljivost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Otroci in mladostniki:

Zdravila Macugen niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 18 let. Njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Starejši bolniki:

Posebna pazljivost ni potrebna.

Spol:

Posebna pazljivost ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

Aktivna okužba očesa, okolice očesa ali sum na okužbo teh predelov.
Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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.

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

Postopke intravitrealnega injiciranja spremlja tveganje za endoftalmitis; v kliničnih preskušanjih zdravila Macugen je bila pogostnost endoftalmitisa 0,1 % na injekcijo.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z zdravilom Macugen niso bile izvedene. 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 Nosečnost in dojenje

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 tem je dovoljeno zdravilo Macugen med nosečnostjo uporabiti le, če možna korist za mater upravičuje potencialno tveganje za plod.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po injiciranju zdravila Macugen v steklovino lahko bolniki doživijo prehodno zameglitev vida. Dokler to ne mine, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Macugen so v kontroliranih študijah eno leto aplicirali 892 bolnikom (skupno število injiciranj = 7.545, povprečno število injekcij/bolnika = 8,5), in sicer v odmerkih 0,3, 1,0 in 3,0 mg. Varnostni profil vseh treh odmerkov je bil podoben. Med 295 bolniki, ki so eno leto dobivali priporočeni odmerek 0,3 mg (skupno število injiciranj = 2.478, povprečno število injekcij/bolnika = 8,4), jih je 84 % doživelo neželen učinek, ki so ga raziskovalci povezovali s postopkom injiciranja, 3 % bolnikov so doživeli resen neželen učinek, potencialno povezan s postopkom injiciranja, 1 % pa jih je doživel neželen učinek, ki je povzročil prekinitev uporabe zdravila in je bil potencialno povezan s postopkom injiciranja. Sedemindvajset odstotkov (27 %) bolnikov je doživelo neželen učinek, ki so ga raziskovalci pripisali raziskovanemu zdravilu. Dva bolnika (0.7 %) sta doživela resen neželen učinek, potencialno povezan z raziskovanim zdravilom. Eden od njiju je imel anevrizmo aorte, drugi pa odstop mrežnice in mrežnično krvavitev, zaradi česar je bilo zdravljenje prekinjeno.

Med resnimi očesnimi neželenimi učinki, ki so bili opisani pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Macugen, so bili endoftalmitis (12 primerov, 1 %), mrežnična krvavitev (3 primeri, < 1 %), krvavitev v steklovino (2 primera, < 1 %) in odstop mrežnice (4 primeri, < 1 %).

Spodaj 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 naštetih po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$)).

Psihiatrične motnje

občasni	mora, depresija
---------	-----------------

Bolezni živčevja

pogosti	glavobol
---------	----------

Očesne bolezni

Te očesne neželene učinke so ocenili kot potencialno povezane z uporabo zdravila Macugen (bodisi s postopkom injiciranja bodisi z zdravilom Macugen); večinoma so veljali za povezane s postopkom injiciranja.

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 epitelija, motnja roženičnega epitelija, edem roženice, suho oko, endoftalmitis, izcedek iz očesa, vnetje očesa, draženje očesa, srbenje očesa, pordelost očesa, oteklost očesa, edem veke, močnejše solzenje, degeneracija makule, midriaza, nelagodje v očesu, očesna hipertenzija, periorbitalni hematoma, fotofobija, fotopsija, mrežnična krvavitev, zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida, motnje vida, odstop steklovine in motnje steklovine
občasni	astenopija, blefaritis, alergijski konjunktivitis, odločki v roženici, očesna krvavitev, srbenje vek, keratitis, krvavitev v steklovino, okvarjen zenični refleks, abrazija roženice, mrežnični eksudati, ptoza veke, mrežnična brazgotina, halazij, erozija roženice, znižan očesni

tlak, reakcija na injekcijskem mestu, mehurčki na injekcijskem mestu, odstop mrežnice, motnje roženice, zapora mrežnične arterije, pretrganje roženice, ektropij, motnja gibanja očesa, draženje veke, hifema, zenična motnja, šarenična motnja, 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 naglušnost, poslabšanje Ménièreove 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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni bolečine v hrbtu

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost, mrzlica, bolečnost, bolečina v prsih, gripi podobna bolezen

Preiskave

občasni zvišanje aktivnosti gama-glutamiltransferaze

Poškodbe, zastrupitve in postopkovni zapleti

občasni abrazija

Tristoštiriinsemdeset (374) bolnikov je dobivalo stalno terapijo z zdravilom Macugen do 2 leti (128 po 0,3 mg, 126 po 1 mg in 120 po 3 mg). Celotni podatki o varnosti so se skladali s podatki o varnosti v 1. letu in ugotovili niso nobenih novih varnostnih signalov. Med 128 bolniki, ki so do 2 leti dobivali priporočeni odmerek 0,3 mg (celotno število injiciranj v drugem letu = 913, povprečno število injiciranj v drugem letu = 6,9), niso ugotovili doslednega porasta pogostnosti neželenih učinkov v primerjavi s tistimi, ki so jih zabeležili v prvem letu.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje v kliničnih preskušanjih zdravila Macugen ni bilo opisano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje očesnih žilnih bolezni
Oznaka ATC: S01LA03

Pegaptanib je pegiliran modificiran oligonukleotid, ki se zelo specifično in z veliko afiniteto veže na zunajcelični žilni endotelijski rastni faktor (VEGF₁₆₅ – „*Vascular Endothelial Growth Factor*“) in zavre njegovo delovanje. VEGF je secernirana beljakovina, ki inducira angiogenezo, žilno prepustnost in vnetje. Domnevno vse to pripomore k napredovanju neovaskularne (vlažne) oblike AMD. VEGF₁₆₅ je izooblika VEGF, ki je predvsem vpletena 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 s AMD, ki so dobivali zdravilo Macugen, so ugotovili manjši porast srednje celotne velikosti lezije, manjšo horoidno neovaskularizacijo in manjše izstopanje fluoresceina.

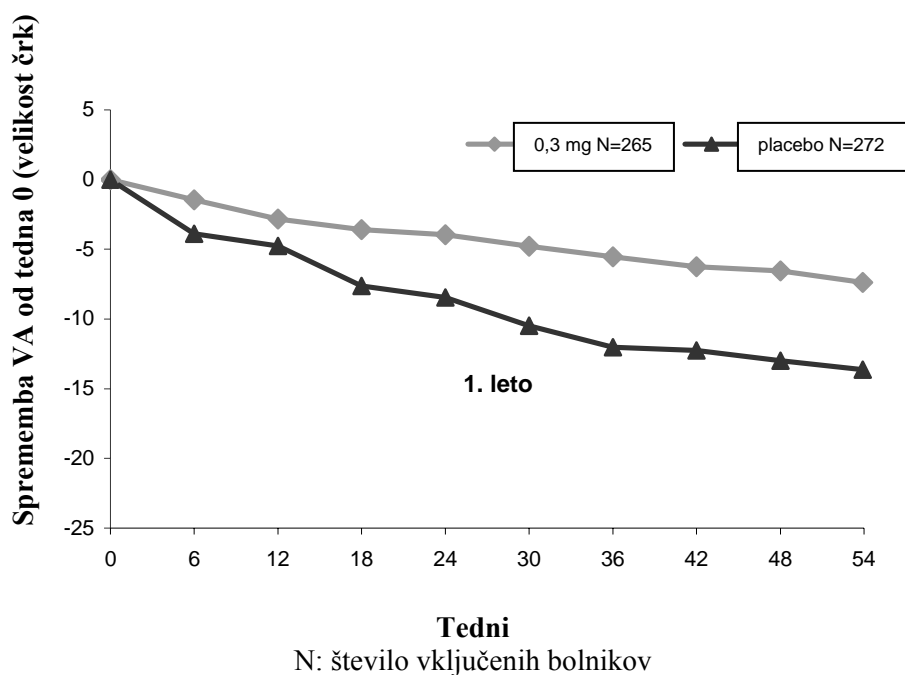
Pegaptanib so pri bolnikih z neovaskularno AMD raziskali v dveh kontroliranih, dvojno slepih in enako zasnovanih randomiziranih študijah (EOP1003, EOP1004). Skupaj je bilo zdravljenih 1.190 bolnikov (892 jih je dobivalo zdravilo Macugen in 298 placebo (kontrolno snov)); mediana starost je bila 77 let.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

Bolniki so bili randomizirani na prejemanje 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 nadaljno ohranitvijo ostrine vida pri bolnikih, ponovno randomiziranih na nadaljevanje zdravljenja z pegaptanibom. Bolnikom, ki so bili ob ponovni randomizaciji po enem letu razvrščeni za prekinitev zdravljenja z pegaptanibom, se je ostrina vida v drugem letu zmanjšala.

Povzetek 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
Sprememba VA v tednu 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Sprememba VA v tednu 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Sprememba VA v tednu 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Sprememba VA v tednu 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Podatki 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, niso spremljali.

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 3 mg (kar je 10-kratni priporočeni odmerek) na eno oko 10 ± 4 dni.

Povprečna najvišja plazemska koncentracija približno 80 ng/ml se pri človeku pojavi v 1 do 4 dneh po odmerku 3 mg na eno oko. Ob tem odmerku je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) približno 25 $\mu\text{g}\cdot\text{uro/ml}$. 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 preseгла 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 od 0,03 do 0,15 % tiste v steklovini.

Porazdelitev/presnova/izločanje:

Pri miših, podganah, kuncih, psih in opicah se pegaptanib porazdeli predvsem v plazemskem volumnu in se po intravenski uporabi ne porazdeli izdatno v periferna tkiva. Štiriindvajset ur po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka pegaptaniba v steklovino obeh očes 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 najvišjo koncentracijo v ledvicah (če izvzamemo 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 urinu.

Posebne populacije:

Farmakokinetika pegaptaniba je enaka pri bolnikih ženskega in moškega spola, starih od 50 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 do 40 mg/kg/dan, ni povzročil toksičnih učinkov pri samicah in nobenih znakov teratogenosti ali fetalne umrljivosti. Opazali 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
klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Macugen je na voljo v enoodmernem pakiranju.

Vsaka škatla vsebuje vrečko z napolnjeno 1-ml injekcijsko brizgo iz stekla tipa I, 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.

6.6 Posebna navodila za odlaganje

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, 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.

Injekcijsko brizgo obrnite z iglo navzgor in pogledjte, ali so v brizgi prisotni mehurčki. Če so, s prstom rahlo trkajte po injekcijski brizgi, dokler ne izplavite mehurčkov na vrh. Potem bat počasi potisnite navzgor, da iztisnete mehurčke iz injekcijske brizge. Potisnega bata ne smete potegniti nazaj. Zadnjega rebra na gumijastem tesnilu (ki je najbližji potisnemu batu) ne smete potisniti prek odmerne črte, ki je odtisnjena na injekcijski brizgi. Tik pred apliciranjem je potrebno to zadnje rebro na

gumijastem tesnilu poravnati z odmerno črto, s čimer zagotovimo injiciranje ustreznega odmerka. Nato injiciramo celotno vsebino injekcijske brizge.

Zdravilo Macugen morate hraniti v hladilniku. Raztopino za injiciranje je treba pred injiciranjem ogreti na sobno temperaturo. Zdravilo Macugen, ki je bilo več kot dva tedna shranjeno na sobni temperaturi, morate zavreči. Da bi preprečili kontaminacijo, injekcijske brizge z zdravilom Macugen ne smete vzeti iz vrečke, dokler bolnik ni pripravljen za injiciranje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Velika Britanija

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

EU/1/05/325/002

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

31.1.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.12.2007

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