

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Macugen 0,3 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Wstępnie napełniona pojedynczą dawką strzykawka zawiera 1,65 mg pegaptanibu sodu, co odpowiada 0,3 mg oligonukleotydu w postaci wolnego kwasu, w objętości nominalnej 90 mikrolitrów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Macugen jest wskazany w leczeniu neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD, ang. age-related macular degeneration) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

WYŁĄCZNIE DO PODANIA DO CIAŁA SZKLISTEGO.

Preparat Macugen stosuje się wyłącznie w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego, które powinny być wykonywane przez okulistów mających doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.

Preparat Macugen 0,3 mg powinien być podawany raz na 6 tygodni (9 wstrzyknięć rocznie) do ciała szklistego oka objętego procesem chorobowym.

Przed podaniem należy sprawdzić czy nie doszło do zmętnienia roztworu lub zmiany jego zabarwienia (patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcia należy dokonywać w warunkach aseptycznych z zastosowaniem chirurgicznego mycia i dezynfekcji rąk, sterylnych rękawiczek, sterylnych serwet i wziernika ocznego oraz możliwości wykonania paracentezy w warunkach sterylnych (jeśli zajdzie taka konieczność). Przed wykonaniem wstrzyknięcia wywiad z pacjentem powinien być dokładnie przeanalizowany pod kątem występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Przed zabiegiem wstrzyknięcia należy zastosować odpowiednie znieczulenie i podać miejscowo antybiotyk o szerokim spektrum działania.

Po podaniu preparatu obserwowano przemijający wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych leczonych preparatem Macugen. Należy zatem kontrolować perfuzję tarczy nerwu wzrokowego oraz ciśnienie wewnątrzgałkowe. Ponadto pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku wewnętrznego zapalenia oka przez okres 2 tygodni po wstrzyknięciu (patrz punkt 4.4). Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów, które mogłyby sugerować wystąpienie wewnętrznego zapalenia oka.

Specjalne grupy pacjentów:

Niewydolność wątroby:

Nie badano stosowania preparatu Macugen u pacjentów z niewydolnością wątroby. Nie ma jednak specjalnych zaleceń dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek:

Nie zbadano wystarczająco stosowania preparatu Macugen u pacjentów z klirensiem kreatyniny <20ml/min). Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 20 ml/min (patrz. punkt 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie badano stosowania preparatu Macugen u pacjentów poniżej 18 roku życia. W związku z tym nie zaleca się zatem stosowania preparatu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących stosowania.

Płeć:

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Podejrzewane lub czynne zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.

Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak w przypadku innych preparatów podawanych do ciała szklстого może dojść do przemijającego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Z tego powodu należy sprawdzać ukrwienie nerwu wzrokowego a podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego

po wstrzyknięciu powinno być korygowane odpowiednim leczeniem.

Po wstrzyknięciu pegaptanibu mogą pojawić się natychmiastowe (w dniu wstrzyknięcia) lub opóźnione wylewy krwi do ciała szklistego.

Zabieg wstrzyknięcia do ciała szklistego związany jest z ryzykiem wewnętrznego zapalenia oka; w badaniach klinicznych preparatu Macugen częstość występowania wewnętrznego zapalenia oka wynosiła 0,1% na jedno wstrzyknięcie.

Po wprowadzeniu preparatu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku naczyń ruchowego, występujące w ciągu kilku godzin po wykonaniu zabiegu wstrzyknięcia pegaptanibu do ciała szklistego. Bezpośredni związek takich reakcji z preparatem Macugen, z innymi produktami leczniczymi podawanymi w trakcie procedury przygotowawczej do wykonania wstrzyknięcia lub innymi czynnikami, nie został ustalony.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi dla preparatu Macugen. Pegaptanib jest metabolizowany przez nukleazy, nie należy się zatem spodziewać występowania interakcji związanych z układem cytochromu P450.

Dwa badania wczesnej fazy przeprowadzone u pacjentów, którzy otrzymywali jedynie preparat Macugen lub preparat Macugen i terapię fotodynamiczną nie wykazały wyraźnych różnic w farmakokinetyce osoczowej pegaptanibu.

4.6 Cięża i laktacja

Nie badano stosowania pegaptanibu u ciężarnych kobiet. Badania na zwierzętach nie są wystarczające, wykazały jednak toksyczny wpływ na funkcje rozrodcze po stosowaniu dużych dawek i narażeniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Układowe narażenie po podaniu dogałkowym jest prawdopodobnie bardzo małe. Mimo to preparat Macugen powinien być stosowany w ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalna korzyść dla matki usprawiedliwia podjęcie potencjalnego ryzyka dla płodu.

Nie wiadomo czy preparat Macugen jest wydzielany do mleka. Nie zaleca się stosowania preparatu Macugen w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Po podaniu do ciała szklistego u pacjentów może dochodzić do przemijającego pogorszenia ostrości widzenia. Do chwili ustąpienia tych objawów nie powinni oni prowadzić samochodu lub obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Preparat Macugen był stosowany u 892 pacjentów w badaniach kontrolowanych przez okres roku (ogólna liczba wstrzyknięć = 7545, średnia liczba wstrzyknięć na pacjenta = 8,5) w dawkach 0,3, 1,0 i 3,0 mg. Profil bezpieczeństwa był podobny dla wszystkich dawek. Pośród 295 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę zalecaną 0,3 mg przez rok (ogólna liczba wstrzyknięć = 2478, średnia

liczba wstrzyknień na pacjenta = 8,4) u 84% wystąpiły działania niepożądane, które uznano za związane ze sposobem podania, u 3% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane potencjalnie związane ze sposobem podania, u 1% zaś poważne działania niepożądane związane ze sposobem podania, które spowodowały przerwanie badania lub wykluczenie pacjenta z udziału w badaniu. U 27% pacjentów wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z preparatem. U dwóch pacjentów (0,7%) wystąpiły poważne działania niepożądane potencjalnie związane z badanym preparatem. U jednego z pacjentów stwierdzono tętniaka aorty; u drugiego wystąpiło odwarstwienie siatkówki oraz wylew krwi do siatkówki, co spowodowało przerwanie leczenia.

Poważne działania niepożądane dotyczące oczu u pacjentów leczonych preparatem Macugen obejmowały wewnętrzne zapalenie oka (12 przypadków, 1%), wylew krwi do siatkówki (3 przypadki, <1%), wylew krwi do ciała szklistego (2 przypadki, <1%) oraz odwarstwienie siatkówki (4 przypadki, <1%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane potencjalnie związane ze sposobem podania lub samym lekiem, które wystąpiły w grupie 295 pacjentów przyjmujących preparat Macugen w dawce 0,3 mg. Działania niepożądane podzielono ze względu na układ narządów i częstość występowania (bardzo częste - >1/10, częste >1/100 i <1/10, niezbyt częste <1/100)

Zaburzenia psychiczne

niezbyt częste koszmary senne, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

częste bóle głowy

Zaburzenia oka

Działania niepożądane ze strony oczu były rozpatrywane jako potencjalnie związane z leczeniem preparatem Macugen (ze sposobem podania lub z preparatem Macugen), jednak przede wszystkim jako związane wyłącznie ze sposobem podania.

bardzo częste	zapalenie komory przedniej oka, ból oka, podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, punkcikowate zapalenie rogówki, strąty i zmętnienie ciała szklistego dolegliwości odczuwane w gałce ocznej, zaćma, wylew dospojówkowy,
częste	przekrwienie spojówek, obrzęk spojówek, zapalenie spojówek, dystrofia rogówki, ubytek nabłonka rogówki, zaburzenia nabłonka rogówkowego, obrzęk rogówki, suchość oka, wewnętrzne zapalenie oka, wyciek z oka, zapalenie oka, podrażnienie oka, świąd oka, zaczerwienie oka, obrzęk oka, obrzęk powieki, zwiększone łzawienie, degeneracja plamki, rozszerzenie źrenic, uczucie dyskomfortu w oku, nadciśnienie oczne, krwiatek okołogałkowy, światłowstręt, błyski w oczach, krwotok siatkówkowy, zamglone widzenie, zaburzenie ostrości widzenia, zaburzenia wzroku, odklejenie ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego astenopia, zapalenie powiek, alergiczne zapalenie spojówek, złogi w rogówce, krwotok oczny, świąd powiek zapalenie rogówki, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia odruchów źrenicznych, otarcie rogówki, wysięk w siatkówce, opadnięcie powieki,
niezbyt częste	

blizna siatkówkowa, gradówka, owrzodzenie rogówki, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, odczyn w miejscu wkłucia, powstanie pęcherzyków w miejscu wkłucia, odklejenie siatkówki, zaburzenia rogówki, zamknięcie tętnicy siatkówkowej, rozerwanie siatkówki, ekotropia, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, podrażnienie powiek, krwotok do komory przedniej oka, zaburzenia źreniczne, zaburzenia tęczówki, zażółcenie oka, zapalenie naczyńki, zapalenie tęczówki, zagłębienie w nerwie wzrokowym, deformacja źrenic, zamknięcie żyły siatkówkowej i wypadnięcie ciała szklonego

Zaburzenia ucha i błędnika

niezbyt częste głuchota, zaostrzenie choroby Meniere'a, zawroty głowy

Zaburzenia serca

niezbyt częste kołatanie serca

Zaburzenia naczyń

niezbyt częste nadciśnienie tętnicze, tętniak aorty

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

częste katar

niezbyt częste zapalenie gardła

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

niezbyt częste wymioty, niestrawność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt częste kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk, zmiana koloru włosów, wysypka, świąd, poty nocne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

niezbyt częste bóle pleców

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

niezbyt częste zmęczenie, dreszcze, tkliwość uciskowa, bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne

Badania

niezbyt częste zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy

Urazy, zatrucia i procedury medyczne

niezbyt częste abrazja

374 pacjentów było w sposób stały leczonych preparatem Macugen przez okres do 2 lat (128 w dawce 0,3 mg, 126 w dawce 1 mg i 120 w dawce 3 mg). Ogólny profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem bezpieczeństwa obejmującym dane z pierwszego roku leczenia, nie donoszono o nowych działaniach niepożądanych. U 128 pacjentów, którzy otrzymywali zalecaną dawkę 0,3 mg przez okres do 2 lat (ogólna liczba wstrzyknięć w drugim roku = 913, średnia liczba wstrzyknięć na pacjenta w drugim roku = 6,9) nie obserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z pierwszym rokiem leczenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano u pacjentów rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych w tym obrzęku naczynioruchowego, występujących w ciągu kilku godzin od podania pegaptanibu i innych produktów leczniczych podawanych w trakcie procedury przygotowawczej do zabiegu wstrzyknięcia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zanotowano przypadków przedawkowania preparatu Macugen.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki oftalmologiczne, kod ATC: S01XA17

Pegaptanib jest zmodyfikowanym pegylowanym oligonukleotydem, który wiąże się wybiórczo i silnie z pozakomórkową formą śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF₁₆₅) hamując jego aktywność. VEGF jest białkiem sekrecyjnym, które indukuje angiogenezę, zwiększa przepuszczalność naczyń i działa prozapalnie; wszystkie te działania wydają się odpowiadać za progresję AMD przebiegającą z nowotworzeniem naczyń. VEGF₁₆₅ stanowi izoformę VEGF preferencyjnie zaangażowaną w patologiczne nowotworzenie naczyń w obrębie gałki ocznej. W badaniach prowadzonych na zwierzętach selektywne hamowanie VEGF przez pegaptanib okazało się równie skuteczne w hamowaniu patologicznego nowotworzenia naczyń jak całkowite hamowanie VEGF, jakkolwiek pegaptanib oszczędzał prawidłowe naczynia krwionośne podczas gdy całkowite hamowanie VEGF nie. U pacjentów z AMD leczonych preparatem Macugen obserwowano zmniejszenie średniej wielkości zmiany, rozmiaru neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) i rozmiarów przecieku fluoresceiny.

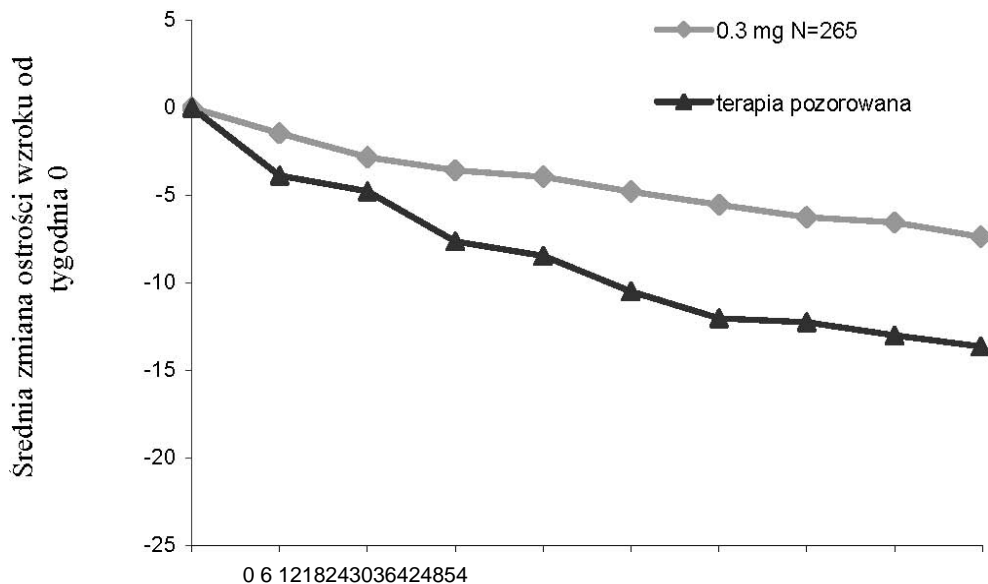
Pegaptanib został przebadany w dwóch, kontrolowanych, z użyciem metody podwójnie ukrytej próby, identycznie zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych (EOP1003, EOP1004) u pacjentów z AMD przebiegającym z nowotworzeniem naczyń. Do badania włączono, 1190 pacjentów w wieku średnio 77 lat z czego 892 leczonych było preparatem

Macugen, a 298 stosowało terapię pozorowaną. W pierwszym roku pacjenci otrzymali średnio pomiędzy 8,4 – 8,6 wstrzyknięć z maksymalnie 9 możliwych we wszystkich ramionach badania. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej terapię pozorowaną lub pegaptanib w dawce 0,3 mg, 1 mg lub 3 mg w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego co 6 tygodni przez okres 48 tygodni. Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem werteporfiny wykonywana była, jeśli taka była decyzja badaczy u chorych z przeważającymi zmianami klasycznymi.

Do obydwu badań zakwalifikowano pacjentów ze wszystkimi podtypami neowaskularnego AMD (25% - postać dominująco klasyczna, 39% - postać ukryta bez cech postaci klasycznej i 36% - postać minimalna klasyczna), ze zmianami o wielkości do 12 dysków (z których do 50% mogło być podejrzanym o krwawienie podsiatkówkowe i (lub) do 25% o obecność zwłókniałej blizny lub uszkodzenie zanikowe). Pacjenci mogli mieć zastosowaną wcześniej maksymalnie jedną terapię fotodynamiczną PDT i wyjściową ostrość wzroku w badanym oku pomiędzy 20/40 a 20/320.

Po upływie roku pegaptanib w dawce 0,3 mg przynosił statystycznie większą korzyść w zakresie pierwszorzędowego parametru skuteczności, którym był stosunek chorych którzy w badaniu ostrości wzroku utracili mniej niż 15 liter [analiza zbiorcza, pegaptanib 0,3 mg 70% versus terapia pozorowana 55%, $p=0,0001$; EOP 1003 pegaptanib 0,3 mg 73% versus terapia pozorowana 59%, $p=0,0105$; EOP 1004 pegaptanib 0,3 mg 67% versus terapia pozorowana 52%, $p=0,0031$].

Średnia zmiana ostrości wzroku w czasie; rok 1;
populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
(obserwacja z zastosowaniem zasady „ostatnia obserwacja przeniesiona dalej” -LOCF)
tygodnie



N: liczba pacjentów włączonych do badania

Leczenie pegaptanibem w dawce 0,3 mg przynosiło korzyści niezależnie od początkowego podtypu zmian, ich rozmiaru i ostrości wzroku oraz wieku, płci, pigmentacji tęczówki, czy też wcześniejszego przeprowadzenia zabiegu PDT.

Po upływie roku (54 tygodni), 1053 pacjentów zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej dotychczasowe leczenie lub zaprzestającej leczenia do 102 tygodnia.

Ogólnie korzyści z leczenia utrzymywały się w 102 tygodniu terapii z zachowaniem ostrości wzroku u chorych przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie pegaptanibem. Chorzy losowo przydzieleni do grupy, w której zaprzestano stosowanie pegaptanibu po roku, w drugim roku utracili ostrość wzroku.

Podsumowanie średnich zmian ostrości wzroku (OW) w tygodniach 6, 12, 54 i 102 (wyniki ostatnich obserwacji)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3 - terapia przerwana	terapia pozorowana/ terapia pozorowana przerwana	0,3-0,3	0,3-terapia przerwana	terapia pozorowana/ terapia pozorowana przerwana
N	67	66	54	66	66	53
średnia zmiana OW tydzień 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
średnia zmiana OW tydzień 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
średnia zmiana OW tydzień 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
średnia zmiana OW tydzień 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Dane zebrane w ciągu dwóch lat wykazują, że leczenie preparatem Macugen powinno się rozpoczynać tak wcześnie jak to możliwe. W zaawansowanej chorobie rozpoczynając i kontynuując leczenie preparatem Macugen powinno się brać pod uwagę możliwość zachowania sprawności widzenia.

Nie badano stosowania preparatu Macugen jednocześnie do obu oczu.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu Macugen stosowanego dłużej niż 2 lata.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zwierząt pegaptanib jest wolno wchłaniany z oka do krążenia ogólnego po podaniu do ciała szklistego. Stopień wchłaniania preparatu z oka jest procesem ograniczającym szybkość jego rozmieszczania u zwierząt i podobny mechanizm działa zapewne u ludzi. U ludzi średni widoczny \pm okres półtrwania pegaptanibu w osoczu po podaniu do jednego oka dawki 3 mg

(10 razy większa od zalecanej) wynosi 10 ± 4 dnia.

Średnie maksymalne stężenie w osoczu o wielkości około 80 ng/ml zostaje osiągnięte po 1 do 4 dniach po podaniu dawki 3 mg do jednego oka. Średnie pole pod krzywą stężeń w osoczu względem czasu (AUC) po zastosowaniu tej dawki wynosi około 25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$. Pegaptanib nie kumuluje się w osoczu w przypadku podania do ciała szklistego co 6 tygodni. Po dawkach poniżej 0,5 mg stężenia pegaptanibu w osoczu raczej nie przekraczają 10 ng/ml.

Nie badano całkowitej biodostępności pegaptanibu u ludzi po podaniu do ciała szklistego, wartość ta u królików, psów i małp wynosi 70-100%.

U zwierząt, które otrzymały dawkę pegaptanibu do 3 mg/gałkę oczną do obu oczu, stężenie preparatu w osoczu wynosiło od 0,03% do 0,15% stężenia w płynie ciała szklistego.

Dystrybucja/ metabolizm/ wydalanie

U myszy, szczurów, królików psów i małp pegaptanib dystrybuowany jest głównie w objętości osocza i nie przedostaje się w dużych ilościach do tkanek obwodowych po podaniu dożylnym. Dwadzieścia cztery godziny po podaniu dożylnym do obu oczu królików radioaktywnej dawki pegaptanibu znacznik gromadził się głównie w płynie ciała szklistego, siatkówce i cieczy wodnistej. Po podaniu do ciała szklistego i dożylnym znakowanego pegaptanibu królikom najwyższe stężenie (wyłączając oko, do którego wstrzyknięto preparat) obserwowano w nerce. U królików po jednorazowym podaniu dożylnym i do ciała szklistego radioaktywnego pegaptanibu, komponent nukleotydowy, 2'-fluorourydynę wykrywano w osoczu i moczu. Pegaptanib jest metabolizowany przez endo i egzonukleazy. U królików pegaptanib jest wydalany w postaci macierzystej i metabolitów przede wszystkim przez nerki.

Szczególne grupy pacjentów

Pegaptanib sodu nie został odpowiednio przebadany u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min. Obniżenie klirensu kreatyniny do 20 ml/min może wiązać się z 2,3-krotnym zwiększeniem AUC pegaptanibu. Nie ma konieczności szczególnego postępowania u chorych z klirensiem kreatyniny powyżej 20 ml/min, leczonych zalecaną dawką 0,3 mg pegaptanibu sodu.

Nie badano farmakokinetyki pegaptanibu u chorych z niewydolnością wątroby. Przypuszcza się, że układowe narażenie na lek pozostaje w zakresie normy u chorych z niewydolnością wątroby, bowiem dawka 10 krotnie wyższa (3 mg/gałkę) była dobrze tolerowana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne badania nie wykazały specjalnego ryzyka dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności dawek wielokrotnych lub genotoksyczności. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania pegaptanibu.

Pegaptanib stosowany dożylnie w zakresie dawek 1 – 40 mg/kg/dobę nie wykazywał toksycznego wpływu na matkę, cech teratogennych i nie wywoływał zgonów wewnątrzmacicznych u myszy. Obserwowano zmniejszenie masy ciała (5%) i minimalne opóźnienie kostnienia paliczków przedniej łapy jedynie w przypadku stężeń o narażeniu 300 razy większym na podstawie AUC niż oczekiwane u ludzi. Wartości te mają zatem ograniczone znaczenie kliniczne. W grupie

dawki 40 mg/kg/dobę stężenie pegaptanibu w płynie owodniowym wynosiło 0,05% stężenia w osoczu matek. Brak danych na temat toksycznego wpływu na funkcje rozrodcze u królików. Nie ma danych dotyczących wpływu na zdolności rozrodcze i płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan siedmiowodny
Sodu wodorotlenek
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W przypadku braku badań dotyczących niezgodności preparatu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C -8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Preparat Macugen jest dostarczany w opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku. Każde opakowanie zawiera dwie kieszonki w kartonowym pudełku. Jedna kieszonka zawiera wypełnioną strzykawkę o pojemności 1 ml ze szkła typu 1 zamkniętą tłoczkiem z zatyczką z kauczuku bromobutyloвого pokrytego materiałem Flurotec. Strzykawka ma już założoną igłę o średnicy 27, ze sztywną osłoną wykonaną z gumowego kapturka pokrytego plastikową pochewką. W drugiej kieszonce znajduje się polistyrenowy tłok i nakładka.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Preparat Macugen nadaje się do jednorazowego użycia. Jeśli roztwór jest mętny, gdy widoczne są w nim pływające cząsteczki lub też, gdy strzykawka jest uszkodzona preparat Macugen nie powinien być stosowany.

Gwintowany trzpień tłoczka łączy się z gumową zatyczką we wnętrzu tulei strzykawki. Zatrask na kołnierzu ułatwia manipulację strzykawką w czasie podawania leku.

Bezpośrednio przed podaniem preparatu należy usunąć osłonkę igły. Strzykawkę należy trzymać igłą do góry w celu sprawdzenia obecności pęcherzyków (powietrza). W przypadku obecności pęcherzyków, w strzykawkę należy lekko popukać palcem, aż pęcherzyki znajdą się

u góry strzykawki. Następnie należy wolno popychać tłoczek, pozbywając się pęcherzyków ze strzykawki.

Preparat Macugen należy przechowywać w lodówce. Roztwór przed podaniem powinien osiągnąć temperaturę pokojową. Preparat Macugen trzymany w temperaturze pokojowej przez ponad dwa tygodnie powinien zostać wyrzucony. W celu uniknięcia zakażenia, strzykawka z preparatem Macugen nie powinna być wyjmowana z woreczka do chwili przygotowania pacjenta do wstrzyknięcia.

Niewykorzystaną część preparatu lub użyte materiały należy zniszczyć zgodnie z miejscowymi zaleceniami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT 13 9 NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

{DD/MM/YYYY}

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY
TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

{MM/YYYY}