1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Macugen 0,3 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa pre-riempita in singola dose che rilascia 1,65 mg di pegaptanib sodico, corrispondente a 0,3 mg della forma di acido libero dell'oligonucleotide, in un volume nominale di 90 microlitri.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. (per iniezione).
La soluzione è limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Macugen è indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Macugen deve essere somministrato solo da oftalmologi esperti in iniezioni intravitreali.

Posologia

Prima di iniziare la procedura per l'iniezione intravitreale deve essere attentamente valutata la storia clinica del paziente per rilevare eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4.).

Macugen 0,3 mg deve essere somministrato una volta ogni sei settimane (9 iniezioni all'anno) attraverso iniezione intravitreale nell'occhio da trattare.

Dopo l'iniezione, nei pazienti trattati con Macugen sono stati osservati incrementi transitori della pressione intraoculare. Pertanto, è necessario monitorare la perfusione della testa del nervo ottico e la pressione intraoculare. Inoltre, i pazienti devono essere attentamente monitorati per emorragia vitreale e per endoftalmite nelle due settimane successive all'iniezione. I pazienti devono essere istruiti a segnalare senza ritardo qualsiasi sintomo possa suggerire queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Dopo 2 iniezioni consecutive di Macugen, se un paziente non dimostra un beneficio dal trattamento (perdita di meno di 15 lettere di acuità visiva) alla visita della 12ª settimana, si dovrà prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento con Macugen.

Popolazioni particolari:

Anziani
Non sono necessarie particolari precauzioni.

Compromissione epatica
Macugen non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, in questa popolazione di pazienti non sono necessarie particolari precauzioni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Macugen non è stato studiato adeguatamente in pazienti con grave compromissione renale, tuttavia nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Sesso di appartenenza
Non sono necessarie particolari precauzioni.

Popolazione pediatrica

Non sono state ancora valutate la sicurezza e l'efficacia di Macugen nei bambini al di sotto dei 18 anni. Non sono disponibili i relativi dati.

Modo di somministrazione

Per esclusiva iniezione intravitreale.

Prima della somministrazione, Macugen deve essere controllato visivamente per l'eventuale presenza di particolato e alterazioni di colore (vedere paragrafo 6.6).

L'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche e questo implica che l'operatore si disinfetti le mani, che vengano utilizzati guanti sterili, una garza sterile ed uno speculum sterile per le palpebre (o equivalente) e che sia possibile effettuare una paracentesi sterile (se necessario). Prima di effettuare l'iniezione si deve indurre una adeguata anestesia e somministrare un antibiotico topico ad ampio spettro.

ATTENZIONE: la siringa pre-riempita viene fornita con un volume di prodotto in eccesso. Consultare il paragrafo 6.6 per le istruzioni per espellere il volume in eccesso prima dell'iniezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Infezione oculare o perioculare attiva o sospetta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come previsto, con le iniezioni intravitreali possono verificarsi incrementi transitori della pressione intraoculare. Pertanto, deve essere verificata la perfusione della testa del nervo ottico e, dopo l'iniezione, l'aumento della pressione intraoculare deve essere gestito in modo appropriato.

Successivamente alle iniezioni di pegaptanib possono verificarsi emorragie intravitreali ad insorgenza immediata (nel giorno dell'iniezione) e ritardata (vedere paragrafo 4.2).

Le iniezioni intravitreali sono associate al rischio di endoftalmite; negli studi clinici con Macugen, l'incidenza di endoftalmite è stata dello 0,1% per iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Casi di anafilassi/reazioni anafilattoidi, incluso angioedema, sono stati osservati diverse ore dopo la procedura di iniezione intravitreale con pegaptanib nella fase di commercializzazione del prodotto. In questi casi, non è stata stabilita una relazione diretta con Macugen o con altri trattamenti effettuati nella fase di preparazione della procedura di iniezione, oppure con altri fattori.

Nota: L'iniezione dell'intero volume della siringa pre-riempita può provocare eventi avversi gravi; pertanto il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione (vedere paragrafi 4.8 e 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con Macugen. Pegaptanib viene metabolizzato dalle nucleasi e pertanto le interazioni con i farmaci metabolizzati dal citocromo P450 sono improbabili.

Due studi clinici iniziali condotti in pazienti trattati con Macugen da solo e in combinazione con la PDT (terapia fotodinamica) non hanno evidenziato differenze evidenti nella farmacocinetica plasmatica di pegaptanib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Pegaptanib non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali non sono sufficienti, ma hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con livelli di esposizione sistemica elevati (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Si prevede che l'esposizione sistemica a pegaptanib dopo somministrazione oculare sia molto bassa. Tuttavia, Macugen deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento
Non è noto se Macugen venga escreto nel latte materno. L'uso di Macugen durante l'allattamento non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti possono riportare un temporaneo offuscamento della vista dopo la somministrazione intravitreale di Macugen. Tali effetti successivi alla iniezione intravitreale possono avere una influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non sia risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Macugen è stato somministrato a 892 pazienti in studi controllati fino a un anno (numero totale delle iniezioni = 7545, numero medio di iniezioni/paziente = 8,5) con dosi di 0,3 mg, 1,0 mg e 3,0 mg. Tutti e tre i dosaggi hanno evidenziato un profilo di sicurezza simile. Dei 295 pazienti trattati con la dose raccomandata di 0,3 mg per un anno (numero totale di iniezioni = 2478, numero medio di iniezioni/paziente = 8,4), l'84% dei pazienti ha riportato un evento avverso che gli sperimentatori hanno correlato alla procedura di iniezione, il 3% dei pazienti ha riportato un evento avverso grave potenzialmente correlato alla procedura di iniezione e nell'1% dei pazienti è stato segnalato un evento avverso potenzialmente correlato alla procedura di iniezione e che ha portato all'interruzione o alla sospensione del trattamento. Il 27% dei pazienti ha riportato una reazione avversa. Due pazienti (0,7%) hanno riportato reazioni avverse gravi; uno di questi pazienti ha avuto un aneurisma aortico; l'altro ha avuto un distacco della retina ed una emorragia retinica che hanno comportato l'interruzione del trattamento.

Trecentosettantaquattro pazienti (374) hanno ricevuto un trattamento continuo con Macugen per un periodo fino a 2 anni (128 con 0,3 mg, 126 con 1 mg e 120 con 3 mg). I dati complessivi di sicurezza sono stati in linea con i dati di sicurezza ad un anno e non sono emerse nuove segnalazioni di sicurezza. Nei 128 pazienti trattati con la dose raccomandata di 0,3 mg per un periodo fino a 2 anni (numero totale di iniezioni nel secondo anno = 913, numero medio di iniezioni nel secondo anno = 6,9) non sono stati osservati incrementi importanti nella frequenza delle reazioni avverse rispetto a quelli rilevati nel corso del primo anno.

Le reazioni avverse oculari gravi che si sono verificate nei pazienti trattati con Macugen hanno incluso endoftalmite (12 casi, 1%), emorragia della retina (3 casi, <1%), emorragia del vitreo (2 casi, <1%) e distacco della retina (4 casi, <1%).

I dati di sicurezza di seguito descritti riassumono tutte le reazioni avverse alla procedura di iniezione ed al farmaco nei 295 pazienti inclusi nel gruppo di trattamento con 0,3 mg. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10) e non comune (≥1/1.000 and <1/100), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse riportate nella fase di commercializzazione del prodotto sono elencate in corsivo.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	*reazioni anafilattiche**
Disturbi psichiatrici	
Non comune	incubi, depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea
Patologie dell'occhio	
Molto comune	infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, aumento della pressione intraoculare, cheratite puntata, mosche volanti e opacità del vitreo
Common	sensazione anomala nell'occhio, cataratta, emorragia congiuntivale, iperemia congiuntivale, edema congiuntivale, congiuntivite, distrofia corneale, irregolarità dell'epitelio corneale, alterazione dell'epitelio corneale, edema corneale, secchezza oculare, endoftalmite, secrezione oculare, infiammazione oculare, irritazione agli occhi, prurito agli occhi, rossore agli occhi, gonfiore agli occhi, edema intorno agli occhi, aumento della lacrimazione, degenerazione maculare, midriasi, disturbo oculare, ipertensione oculare, ematoma periorbitale, fotofobia, fotopsia, emorragia retinica, offuscamento della vista, riduzione dell'acuità visiva, disturbi della vista, distacco del vitreo e alterazioni del vitreo
Non comune	astenopia, blefarite, congiuntivite allergica, depositi corneali, emorragia oculare, prurito alle palpebre, cheratite, emorragia del vitreo, compromissione del riflesso pupillare, abrasione corneale, essudati retinici, ptosi della palpebra, cicatrice retinica, calazio, erosione corneale, riduzione della pressione intraoculare, reazione nel sito d'iniezione, vescicole nel sito d'iniezione, distacco di retina, alterazioni corneali, occlusione dell'arteria retinica, trazione retinica, ectropio, alterazioni della motilità oculare, irritazione delle palpebre, ifema, alterazioni pupillari, alterazioni dell'iride, ittero sclerale, uveite anteriore, depositi oculari, irite, escavazione della testa del nervo ottico, deformità della pupilla, occlusione della vena retinica e prolasso del vitreo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	sordità, malattia di Meniere aggravata, vertigini
Patologie cardiache	
Non comune	palpitazioni
Patologie vascolari	
Non comune	ipertensione, aneurisma aortico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	rinorrea
Non comune	rinofaringite

Patologie gastrointestinali	
Non comune	vomito, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	dermatite da contatto, eczema, alterazione del colore dei capelli, rash, prurito, sudorazioni notturne
Non nota	*Angioedema**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	affaticamento, tremore, dolorabilità, dolore toracico, sindrome influenzale
Esami diagnostici	
Non comune	aumento dell'attività delle gamma-glutamiltransferasi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non comune	abrasione

*Fase di commercializzazione del prodotto: Casi di anafilassi/reazioni anafilattoidi, incluso angioedema, sono stati segnalati diverse ore dopo la somministrazione di pegaptanib insieme ad altri medicinali somministrati nell'ambito della preparazione della procedura di iniezione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.). Sono stati riportati casi di grave innalzamento della pressione intraoculare quando il volume in eccesso contenuto nella siringa pre-riempita non era stato espulso prima dell'iniezione.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nel corso degli studi clinici condotti con Macugen ed è considerato improbabile che si verifichino poiché richiederebbero più iniezioni. Ad ogni modo non ci sono dati su sintomi acuti, segni o conseguenze cliniche associati al sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Farmaci per i disturbi vascolari oculari, Codice ATC S01LA03.

Meccanismo d'azione
Pegaptanib è un oligonucleotide peghilato modificato che si lega con elevata specificità ed affinità al Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale extracellulare ($VEGF_{165}$) inibendone l'attività. Il VEGF è una proteina secreta che induce angiogenesi, permeabilità vascolare ed infiammazione, tutti fattori che si ritiene contribuiscano alla progressione della forma neovascolare (essudativa) della AMD.

Effetti farmacodinaminci

Il $VEGF_{165}$ è la isoforma preferibilmente coinvolta nella neovascolarizzazione oculare patologica. L'inibizione selettiva negli animali trattati con pegaptanib ha dimostrato la stessa efficacia del pan-VEGF nel sopprimere la neovascolarizzazione patologica; tuttavia pegaptanib non ha avuto effetti sulla vascolarizzazione normale, contrariamente al pan-VEGF.

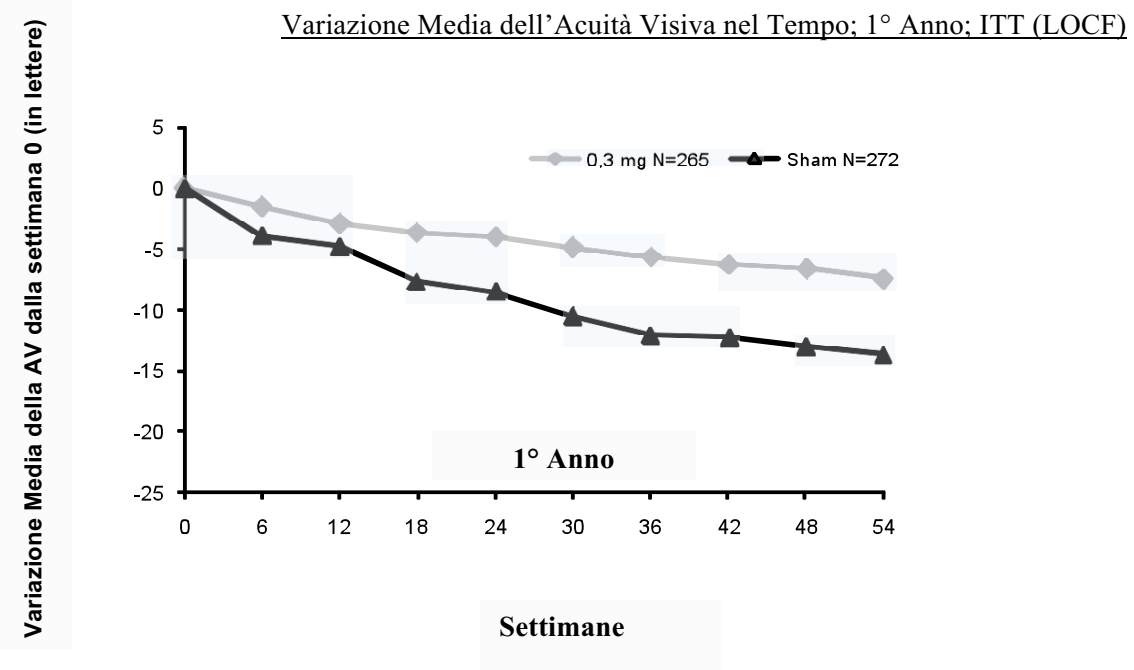
Riduzioni della crescita della dimensione media della lesione totale, della dimensione della neovascolarizzazione coroidale (CNV) e della dimensione della perdita di fluorescina, sono stati osservati in pazienti con AMD trattati con Macugen.

Efficacia e sicurezza clinica
Pegaptanib è stato studiato in due studi clinici controllati, in doppio mascheramento randomizzati e con identico disegno (EOP1003; EOP1004) in pazienti con AMD neovascolare. Un totale di 1.190 pazienti sono stati trattati (892 con pegaptanib e 298 con iniezione fittizia (gruppo di controllo *sham*)) con un'età media di 77 anni. I pazienti hanno ricevuto tra 8,4 e 8,6 trattamenti su un totale di 9 trattamenti possibili in tutti i bracci di trattamento nel corso del primo anno.

I pazienti sono stati randomizzati per ricevere il trattamento di controllo oppure 0,3 mg, 1 mg o 3 mg di pegaptanib somministrato sotto forma di iniezioni intravitreali ogni 6 settimane per 48 settimane. La terapia fotodinamica (PDT) con verteporfin è stata consentita a discrezione degli sperimentatori in pazienti con lesioni prevalentemente classiche.

I due studi clinici hanno arruolato pazienti con tutti i sottotipi di lesioni della AMD neovascolare (25% principalmente classica, 39% occulta senza alcuna forma classica e 36% in minima parte classica), lesioni della dimensione fino ad un'area pari a 12 volte quella del disco ottico, di cui fino al 50% poteva essere compromesso a causa di una emorragia subretinica e/o fino al 25% a causa di una cicatrice fibrotica o di un danno atrofico. I pazienti potevano essere stati sottoposti in precedenza a Terapia Fotodinamica ed avevano un'acuità visiva al basale nell'occhio in studio tra 20/40 e 20/320.

A distanza di un anno, pegabtanib 0,3 mg ha evidenziato un beneficio statisticamente significativo del trattamento per l'endpoint primario di efficacia, rappresentato dalla percentuale di pazienti che hanno perso meno di 15 lettere di acuità visiva (analisi aggregata pre-specificata, pegabtanib 0,3 mg 70% *versus sham* 55%, p=0.0001; studio EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73% *versus sham* 59%, p=0.0105; studio EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% *versus sham* 52%, p=0.0031).



N: numero di pazienti arruolati

Pegabtanib 0,3 mg ha evidenziato un beneficio indipendentemente dal sottotipo di lesione di base, dalla dimensione della lesione e dall'acuità visiva, come anche dall'età, sesso di appartenenza, pigmentazione dell'iride e impiego in precedenza e/o al basale della terapia fotodinamica (PDT).

Alla fine del primo anno (settimana 54), 1053 pazienti sono stati randomizzati di nuovo per continuare o per sospendere il trattamento fino alla settimana 102.

In media, il beneficio del trattamento si è mantenuto alla settimana 102, con una stabilizzazione dell'acuità visiva per i pazienti che erano stati nuovamente randomizzati per proseguire il trattamento con pegaptanib. I pazienti che sono stati nuovamente randomizzati per sospendere il trattamento con pegaptanib dopo un anno, hanno perso l'acuità visiva nel corso del secondo anno.

Riassunto delle Variazioni Medie dell'Acuità Visiva dal Basale alle Settimane 6, 12, 54 e 102 (LOCF)						
	EOP 1003			**EOP 1004**		
	0,3-0,3	**0,3-interruzione**	**Sham-sham/sham+ interruzione**	**0,3-0,3**	**0,3-interruzione**	**Sham-sham/sham+ interruzione**
N	67	66	54	66	66	53
Variazione Media della AV Settimana 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Variazione Media della AV Settimana 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Variazione Media della AV Settimana 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Variazione Media della AV Settimana 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

I dati relativi ad un periodo di due anni indicano che il trattamento con Macugen deve essere iniziato il più presto possibile. In caso di malattia avanzata, quando si inizia e si prosegue la terapia con Macugen si deve considerare l'effettivo miglioramento per la vista.

Non è stato studiato l'impiego della terapia con Macugen somministrata contemporaneamente in entrambi gli occhi.

La sicurezza e l'efficacia di Macugen per un periodo superiore a 2 anni non è stata dimostrata.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rimosso l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Macugen in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella degenerazione maculare correlata all'età. Per le informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Negli animali, dopo somministrazione intravitreale, pegaptanib viene assorbito lentamente nella circolazione sistemica attraverso l'occhio. La percentuale di assorbimento nell'occhio è lo step auto-limitante nella disponibilità di pegaptanib negli animali ed è probabile che ciò si applichi anche all'uomo. Nell'uomo, l'emivita plasmatica apparente media ± deviazione standard di pegaptanib dopo una dose monoculare da 3 mg (10 volte la dose raccomandata) è pari a 10 ± 4 giorni.

Una concentrazione plasmatica media massima di circa 80 ng/ml si raggiunge nell'arco di 1-4 giorni dopo una dose monoculare di 3 mg nell'uomo. L'area sotto la curva media (AUC) a questa dose è di circa 25 μg·hr/ml. Pegaptanib non si

accumula nel plasma quando somministrato per via intravitreale ogni 6 settimane. Con dosi al di sotto di 0,5 mg/occhio, le concentrazioni plasmatiche di pegaptanib probabilmente non superano 10 ng/ml.

La biodisponibilità assoluta di pegaptanib dopo somministrazione intravitreale non è stata valutata nell'uomo, ma è pari a circa 70-100% nei conigli, cani e scimmie.

Negli animali trattati con dosi di pegaptanib fino a 0,5 mg/occhio in entrambi gli occhi, le concentrazioni plasmatiche sono state da 0,03% a 0,15% rispetto a quelle riscontrate nell'umor vitreo.

Distribuzione/Biotrasformazione/Escrezione:
Nei topi, ratti, conigli, cani e scimmie, pegaptanib si distribuisce principalmente nel volume plasmatico e non si distribuisce diffusamente nei tessuti periferici dopo somministrazione intrevitreale. Ventriquattro ore dopo la somministrazione intravitreale di una dose radiomarcata di pegaptanib in entrambi gli occhi dei conigli, la radioattività si è principalmente distribuita nell'umor vitreo, nella retina e nell'umor acqueo. Nei conigli, dopo somministrazioni intravitreali ed endovenose di pegaptanib radiomarcato, le concentrazioni più elevate di radioattività (escluso l'occhio dove è stata effettuata la somministrazione intravitreale) sono state rilevate nel rene. Nei conigli, il componente nucleotide, 2'-fluorouridina si rileva nel plasma e nelle urine dopo somministrazione di singole dosi radiomarcate di pegaptanib per via endovenosa ed intravitreale. Pegaptanib viene metabolizzato dalle endo- ed esonuleasi. Nei conigli, pegaptanib viene eliminato quale farmaco immodificato e metabolizzato principalmente nelle urine.

Popolazioni particolari:
La farmacocinetica di pegaptanib è sovrapponibile nelle donne e negli uomini e nella fascia d'età 50-90 anni.

Pegaptanib sodico non è stato studiato adeguatamente in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min. Una riduzione della clearance della creatinina a 20 ml/min può essere associata ad un incremento della AUC di pegaptanib fino a 2,3 volte. Non si richiede particolare attenzione in pazienti con clearance della creatinina superiore a 20 ml/min trattati con la dose raccomandata di pegaptanib sodico da 0,3 mg

La farmacocinetica di pegaptanib non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. Si prevede che nei pazienti con compromissione epatica l'esposizione sistemica rientri nell'ambito di un range ben tollerato, dal momento che una dose 10 volte superiore (3 mg/occhio) è stata ben tollerata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono disponibili studi sul potenziale cancerogeno di pegaptanib.

Pegaptanib non ha causato tossicità materna e non sono state rilevate evidenze di teratogenesi o mortalità fetale nei topi con dosi endovena da 1 a 40 mg/kg/die. Sono state osservate una riduzione del peso corporeo (5%) ed un ritardo minimo nel processo di ossificazione delle falangi delle zampe anteriori solo con livelli di esposizione basati su una AUC di 300 volte superiore a quella prevista nell'uomo. Questi dati sono pertanto considerati di rilevanza clinica limitata. Nel gruppo trattato con 40 mg/kg/die, le concentrazioni di pegaptanib nel liquido amniotico sono state pari allo 0,05% dei livelli plasmatici materni.
Non sono stati condotti studi sulla riproduzione nei conigli.
Non sono disponibili dati per valutare gli indici di accoppiamento o di fertilità nell'uomo e nella donna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico(per aggiustare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Macugen è disponibile in confezione monodose.

Ogni confezione contiene una bustina in un astuccio, contenente una siringa pre-riempita da 1 ml in vetro di tipo I, sigillata con tappo a stantuffo elastomerico ed uno stelo dello stantuffo preinserito, tenuti da una clip in plastica. La siringa è dotata di un annesso adattatore in plastica policarbonato di tipo luer lock e la punta è sigillata con un cappuccio elastomerico.
La confezione viene fornita senza ago.

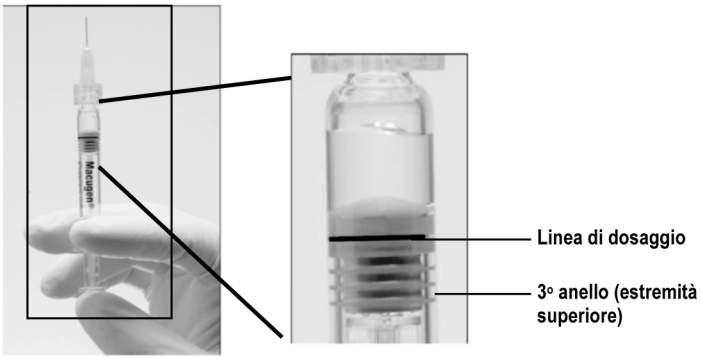
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Macugen è solo per somministrazione singola. Se la soluzione appare torbida, se si osservano delle particelle o se vi sono segni evidenti di danni alla siringa, oppure se la clip in plastica manca o non è annessa alla siringa, quella dose di Macugen non deve essere utilizzata.

Prima della somministrazione, la siringa deve essere rimossa dalla clip in plastica e deve essere tolto il cappuccio. Un ago calibro 27 o 30 x ½ inch deve essere annesso all'adattatore luer lock, per consentire la somministrazione del medicinale (vedere la Fig.1 sottostante).

ATTENZIONE: **la siringa pre-riempita viene fornita con un volume di prodotto in eccesso. Seguire le istruzioni sotto riportate per espellere il volume in eccesso prima dell'iniezione.**

Fig 1. Prima dell'espulsione delle bolle d'aria e del medicinale in eccesso

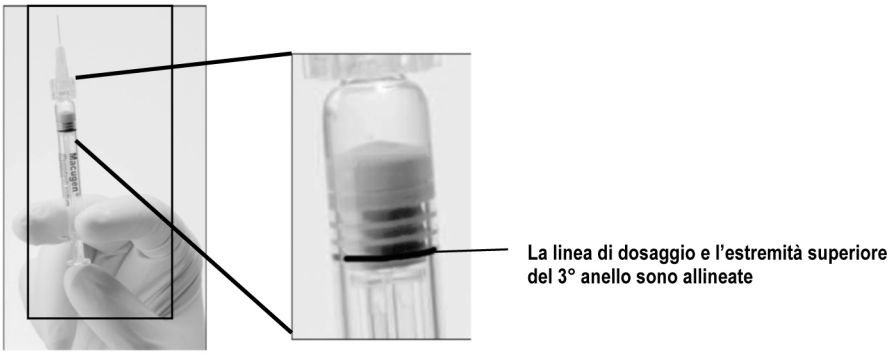


(La reale formazione di bolle d'aria può variare)

La siringa deve essere controllata per l'eventuale presenza di bolle posizionando l'ago verso l'alto. Se si osservano delle bolle, la siringa deve essere picchiettata delicatamente con un dito fino a quando le bolle salgono in cima alla siringa.

Spingere **LENTAMENTE** il pistone per eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso in modo che l'**estremità superiore del 3° anello del tappo a stantuffo sia allineata alla linea di dosaggio nera pre-stampata (vedere la Fig 2 sottostante). Il pistone non deve essere tirato indietro.**

Fig 2. Dopo l'espulsione delle bolle d'aria e del medicinale in eccesso



A questo punto, deve essere iniettato il restante contenuto della siringa.

Macugen deve essere conservato in frigorifero tra 2°-8°C . La soluzione da iniettare deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione. Macugen deve essere gettato se conservato a temperatura ambiente per oltre due settimane. Per prevenire la contaminazione, la siringa di Macugen non deve essere rimossa dall'involucro fino a quando il paziente non è pronto per l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/325/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31/01/2006
Data dell'ultimo rinnovo: 20/12/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2012

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.