

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
Macugen® solution for injection

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Macugen 0.3 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка с еднократна доза осигурява 1.65 mg pegaptanib sodium, съответстващ на 0.3 mg от свободната киселинна форма на олигонуклеотида с номинален обем 90 микролитра.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор  
Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

**САМО ЗА ИНТРАВИТРЕАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ.**

Лечението с Macugen е само за интравитреална инжекция и трябва да бъде прилагано от офталмолог с опит при интравитреални инжекции.

Macugen 0.3 mg трябва да прилаган веднъж на шест седмици (9 инжекции годишно) чрез интравитреална инжекция в засегнатото око.

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

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

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

**Специфични групи пациенти:**

Чернодробна недостатъчност:

Macugen не е проучен при пациенти с чернодробна недостатъчност.

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

Бъбречна недостатъчност:

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-14 674/31-10-06

705/17.10.06 *[Signature]*



#### Деца и подрастващи:

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

#### Пациенти в напреднала възраст:

Не са необходими специални мерки.

#### Пол:

Не са необходими специални мерки.

### **4.3 Противопоказания**

Активна или суспектна очна или околоочна инфекция.

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Според очакванията при интравитреални инжекции може да бъде наблюдавано преходно покачване на вътреочното налягане. По тази причина трябва да бъде потвърдена перфузията на главата на оптичния нерв и покачването на вътреочното налягане трябва да бъде овладяно по съответния начин след инжекцията.

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

Интравитреалните инжекционни процедури са свързани с риск от ендофталмит; в клинични проучвания с Масиген честотата на ендофталмита е била 0.1% за инжекция.

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

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

### **4.6 Бременност и кърмене**

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

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Масиген е бил приложен на 892 пациенти в контролирани проучвания за една година (с общ брой инжекции = 7545, среден брой инжекции/пациент = 8.5) в дози 0.3, 1.0 и 3.0 mg. И трите дози са



показали подобен профил на безопасност. Сред 295-те пациенти, които са били лекувани с препоръчаната доза от 0.3 mg за една година (общ брой инжекции = 2478, среден брой инжекции/пациент = 8.4), 84% са получили нежелана реакция, преценена от изследователите като свързана с инжекционната процедура, 3% от пациентите са получили сериозна нежелана реакция, потенциално свързана с инжекционната процедура, а 1% - нежелана реакция, потенциално свързана с инжекционната процедура, което е довело до прекратяване на проучваното лечение. Двадесет и седем процента (27%) от пациентите са получили нежелана реакция, преценена от изследователите като свързана с изпитваното лекарство. Двама пациенти (0.7 %) са имали сериозна нежелана реакция, потенциално свързана с лекарството. Един от тези пациенти е имал аортна аневризма; другият е имал отлепване на ретината и ретинален кръвоизлив, което е довело до прекратяване на лечението.

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

Описаните по-долу данни за безопасност резюмират всички потенциално свързани с процедурата и лекарството нежелани реакции при 295-те пациента от групата, лекувана с 0.3 mg. Нежеланите реакции са групирани по системо-органи класове и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ )).

### Психични нарушения

Нечести кошмари, депресия

### Нарушения на нервната система

Чести главоболие

### Нарушения на окото

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

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

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

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

### Нарушения на ухото и вътрешното ухо

Нечести глухота, влошаване на болестта на Meniere, вертиго

### Сърдечни нарушения

Нечести палпитации

### Съдови нарушения

Нечести хипертония, аортна аневризма

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести ринорея



Нечести	назофарингит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	повръщане, диспепсия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	контактен дерматит, екзема, промени в цвета на космите, обрив, пруритус, нощни изпотявания
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести	болки в гърба
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	умора, тръпки, болезненост, гръдна болка, грипоподобно заболяване
<b>Изследвания</b>	
Нечести	повишена стойност на гама-глутамил трансферазата
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Нечести	<u>одрасване</u>

Триста седемдесет и четири (374) пациенти са получили непрекъснато лечение с Macugen до 2 години (128 с 0.3 mg, 126 с 1 mg и 120 с 3 mg). Общите данни за безопасност са съответствали на данните за 1-годишна безопасност и не са се появили нови сигнали относно безопасността. При 128-те пациента, които са били лекувани с препоръчаната доза от 0.3 mg за срок до 2 години (общ брой инжекции през втората година = 913, среден брой инжекции през втората година = 6.9), не е имало данни за повишаване на честотата на нежеланите реакции в сравнение с наблюдаваните през първата година.

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

#### 4.9 Предозиране

В клинични проучвания няма съобщения за случаи на предозиране на Macugen.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други офталмологични средства, АТС код: S01XA17.

Pegaptanib е модифициран чрез добавяне на полиетилен-гликол (PEG) ("пегилиране") олигонуклеотид, който се свързва с висока степен на специфичност и афинитет към екстрацелуларния съдов ендотелен растежен фактор (VEGF<sub>165</sub>), инхибирайки неговото действие. VEGF е секреторен протеин, който индуцира ангиогенезата, съдовия пермеабилитет и възпаление, за всичките от които се смята, че допринасят за прогресията на неоваскуларната (влажна (дисциформена)) форма на ВМД. VEGF<sub>165</sub> е изоформата на VEGF, участваща предимно в патологична очна неоваскуларизация. Селективната инхибиция с pegaptanib при животни се е оказала толкова ефективна за потискане на патологичната неоваскуларизация, колкото панинхибицията на VEGF, но pegaptanib, за разлика от панинхибицията на VEGF, пощадява нормалната васкулатура. При пациенти с ВМД, лекувани с Macugen, се доказва намаляване на растежа на средната обща големина на лезията, хороидалната неоваскуларизация (големина на ЦНВ) и на излива на флуоресцеин.

Pegaptanib е бил проучен в две контролирани, двойно-замаскирани рандомизирани проучвания с идентичен дизайн (EOP1003; EOP1004) при пациенти с неоваскуларна ВМД. Общият брой пациенти, лекуваните пациенти е бил 1190 (892 с pegaptanib, 298 със симулативен продукт (контролна група)) при средна възраст 77 години. През първата година пациентите във всички терапевтични групи са получили средно между 8.4-8.6 от общо възможни 9 процедури.

Пациентите са били рандомизирани да получават симулативен продукт или 0.3 mg pegaptanib под формата на интравитреални инжекции на всеки 6 седмици за общо 48 седмици.

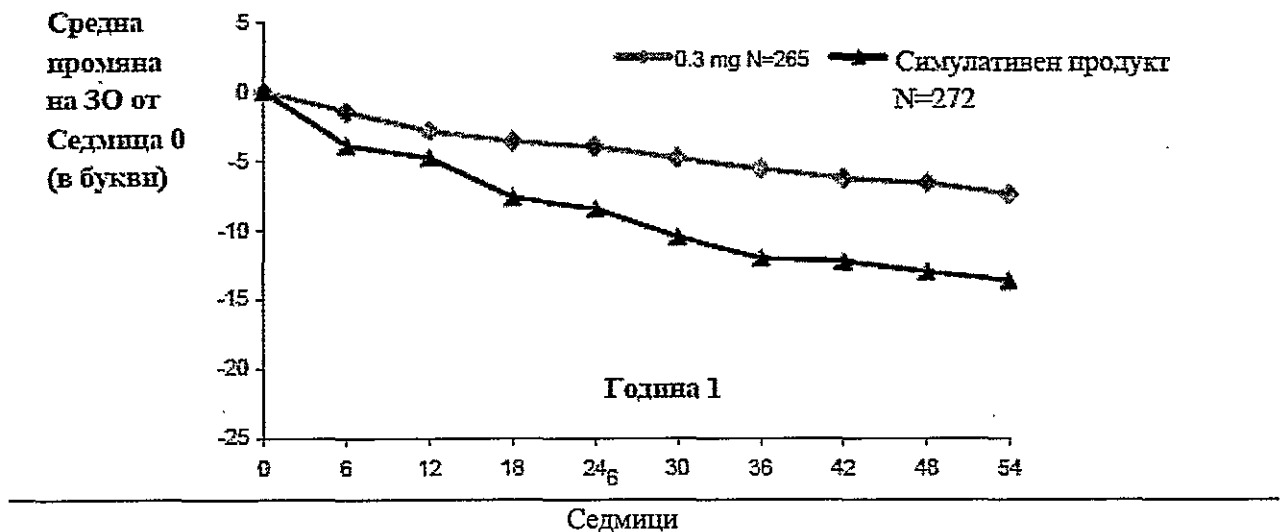


преценка на изследователите при пациенти с преобладаващи класически лезии е била разрешена фотодинамична терапия (ФДТ) с verteporfin.

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

След една година лечението с pegaptanib 0.3 mg е показало статистически значима полза по отношение на главния краен показател за ефикасност; процент пациенти, загубили по-малко от 15 букви от зрителната острота (предварително зададен обобщен анализ: 70% за pegaptanib 0.3 mg срещу 55% за симулативния продукт,  $p = 0.0001$ ; проучване EOP 1003: 73% за pegaptanib 0.3 mg срещу 59% за симулативния продукт,  $p = 0.0105$ ; проучване EOP 1004: 67% за pegaptanib 0.3 mg срещу 52% за симулативния продукт,  $p = 0.0031$ ).

**Средна промяна на зрителната острота (ЗО) във времето: Година 1: ИТТ (LOCF)**



N=брой включени пациенти

Pegaptanib 0.3 mg е показал терапевтична полза, независимо от началните характеристики: подвид на лезията, размери на лезията и зрителна острота, както и от възраст, пол, цвят на ириса и предшествваща и/или начална употреба на ФДТ.

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

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

Обобщение на средни промени в зрителната острота от началото до седмица 6, 12, 54 и 102 (LOCF)					
	EOP 1003			EOP 1004	
	0.3-0.3	0.3-прекратяване	Симулативен продукт/ симулативен продукт+ прекратяване	0.3-0.3	0.3-прекратяване
N	67	66	54	66	66



Средна промяна в 30: седмица 6	-1.9	-0.0	-4.4	-1.9	-2.0	-3.4
Средна промяна в 30: седмица 12	-4.3	-2.0	-4.8	-2.8	-2.2	-4.7
Средна промяна в 30: седмица 54	-9.6	-4.3	-11.7	-8.0	-7.6	-15.6
Средна промяна в 30: седмица 102	-10.8	-9.7	-13.1	-8.0	-12.7	-21.1

Данните за период от 2 години показват, че лечението с Масигеп трябва да бъде започнато колкото е възможно по-рано.

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

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

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

В рамките на един до 4 дни след приложение на доза от 3 mg в едното око при хора се установява средна стойност на максималната плазмена концентрация около 80 ng/ml. Средната площ под кривата на плазмената концентрация във времето (AUC) при такава доза е около 25  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ . При интравитреално приложение на всеки 6 седмици pegaptanib не кумулира в плазмата. При дози под 0.5 mg/око плазмените концентрации на pegaptanib най-вероятно не превишават 10 ng/ml.

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

При животни, които са получавали pegaptanib в дози до 0.5 mg/око в двете очи, плазмените концентрации са били от 0.03% до 0.15% от тези във витреалната течност.

### Разпределение/Метаболизъм/Екскреция:

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



При зайци pegartanib се елиминира в непроменен вид и като метаболити главно в урината.

#### **Специални групи пациенти:**

Фармакокинетиката на pegartanib е подобна при жени и мъже на възраст между 50 и 90 години. Pegartanib sodium не е достатъчно проучен при пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min. Намаляване на креатининовия клирънс до 20 ml/min може да е свързано с до 2.3-кратно повишение на AUC за pegartanib. Не са необходими специални мерки при пациенти с креатининов клирънс над 20 ml/min, които се лекуват с препоръчителната доза от 0.3 mg pegartanib sodium.

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Липсват проучвания върху карциногенния потенциал на pegartanib.

Pegartanib не е показал токсичност при майката и данни за тератогенност или фетална смъртност при мишки в интравенозни дози от 1 до 40 mg/kg/дн. Единствено при нива на експозиция на базата на AUC над 300 пъти по-високи от очакваните при хора са били наблюдавани намалено телесно тегло (5%) и минимално забавяне на осификацията на фалангите на предните лапи. По тази причина се счита, че тези данни имат ограничено клинично значение. В групата с 40 mg/kg/дн. концентрациите на pegartanib в амниотичната течност са били 0.05% от плазмените концентрации в майчиния организъм. Липсват данни за репродуктивна токсичност при зайци.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Sodium chloride  
Monobasic sodium phosphate monohydrate  
Dibasic sodium phosphate heptahydrate  
Sodium hydroxide  
Hydrochloric acid  
Water for injections

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

### **6.5 Данни за опаковката**

Масигеп се предлага в опаковка с единична доза. Всяка опаковка съдържа 2 запечатани торбички, поставени в картонена кутия. Едната торбичка съдържа 1ml предварително напълнена спринцовка от



стъкло тип 1, запечатана с бутало-запушалка от бромбутилов каучук с покритие от Flurotec. Спринцовката има предварително прикрепена игла калибър 27, с твърд иглен предпазител, състоящ се от капачка от естествен каучук, покрит с твърд пластмасов калъф. Втората торбичка съдържа удължител за бутало от полистирен и закрепваща част.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

Полистиреновият удължител за бутало се съединява с буталото-запушалка вътре в цилиндъра на спринцовката. Закрепващата част се използва за улесняване на боравенето със спринцовката по време на приложение.

Игленият предпазител трябва да се отстрани непосредствено преди приложение, за да може да се приложи продукта. Спринцовката трябва да бъде проверена за наличие на мехурчета с игла, насочена нагоре. Ако има мехурчета, те се отстраняват с леко почукване с пръст върху спринцовката, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част. След това буталото се избутва леко нагоре с цел изгонване на мехурчетата от спринцовката.

Масиген трябва да се съхранява в хладилник. Разтворът за инжекция трябва да достигне стайна температура преди инжектиране. Масиген трябва да бъде изхвърлен, ако е стоял на стайна температура повече от две седмици. За да се избегне контаминация, спринцовката с Масиген не трябва да бъде изваждана от торбичката, докато пациентът не бъде подготвен за инжекцията.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
England, CT13 9NJ

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

