



Pfizer Pharma GmbH
Dr. Michaela Stürzbecher
Specialty Care

Linkstraße 10 | 10785 Berlin
Postfach 61 01 94 | 10922 Berlin
Telefon +49 30 550055-01

Berlin, 16. September 2012

Wichtige Information für medizinisches Fachpersonal zum Arzneimittel Macugen[®] (Pegaptanib-Natrium) – Risiko einer starken Erhöhung des intraokularen Drucks bei intravitrealer Injektion überschüssigen Volumens von Macugen[®]

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung

- Die Fertigspritze wird mit einem Volumenüberschuss geliefert. Das überschüssige Volumen muss daher während der Injektionsvorbereitung entfernt werden und sollte nicht injiziert werden.
- In zwei Fällen wurde von einer Erhöhung des intraokularen Drucks als Folge einer intravitrealen Injektion von Macugen[®] inklusive des überschüssigen Volumens berichtet. In beiden Fällen war eine Parazentese der Vorderkammer notwendig.

Weitere Informationen zur Sicherheit

In einer klinischen Pegaptanib-Studie und in der klinischen Praxis wurde festgestellt, dass es versehentlich zur Injektion eines zu großen Volumens von Pegaptanib kommen kann. Es wurde von zwei Fällen berichtet, bei denen ein höheres als das empfohlene Macugen[®]-Volumen (90 µl) in das Patientenaug injiziert wurde, was zu einer Erhöhung des intraokularen Drucks/Augeninnendrucks (IOP) führte. In beiden Fällen erhöhte sich der IOP so stark, dass eine Parazentese der Vorderkammer notwendig wurde, um den IOP zu senken und zu kontrollieren.

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Peter Albiez, Jürgen Braun, Dr. Tobias Eichhorn, Martin Fensch, Dr. Andreas Ludäscher, Dr. Thomas Reimann **Vorsitzender des Aufsichtsrates:** Peter Erdmann – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 114620 B **Bankverbindung:** Citibank Global Markets Deutschland AG & Co KGaA (BLZ 502 109 00) 214 671 026

Um eine sichere intravitreale Anwendung von Macugen[®] zu gewährleisten, muss das überschüssige Volumen aus der Fertigspritze entfernt werden. Dazu muss der Kolben der Fertigspritze langsam hineingedrückt werden, so dass das obere Ende der 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausgerichtet ist (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6 der Fachinformation (SmPC)).

Bitte beachten Sie auch das beigegefügte Piktogramm im Anhang 1 bevor Sie Ihrem Patienten Macugen[®] verabreichen.

Die Fachinformation, die Packungsbeilage und das Verpackungsmaterial sind entsprechend aktualisiert. Insbesondere die Anweisung für die Anwendung der Macugen[®]-Injektion wurde entsprechend verbessert und ergänzt, um die Möglichkeit des Auftretens dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen zu minimieren.

Bitte lesen Sie sorgfältig den aktualisierten Abschnitt der überarbeiteten Fachinformation, beigegefügt mit Anhang 2.

Die Injektion des Gesamtvolumens der Fertigspritze kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen.

Die Versendung dieser Information wurde mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) und den zuständigen nationalen Behörden vereinbart.

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Macugen[®] umgehend an:

Pfizer Pharma GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin, Fax 030 5500 54 51069

oder an das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax 0228 207 5207, oder elektronisch über das Internet www.bfarm.de
- Pharmakovigilanz - Formulare.

Information zur Kommunikation

Sollten Sie Fragen zu diesem Schreiben haben oder weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an Pfizer Medical Information unter der Telefonnummer 030 550055-51 000 oder Faxnummer 030 550054-10 000.

Mit freundlichen Grüßen

Pfizer Pharma GmbH



Dr. med. Alexander Biedermann
Medical Team Lead Special Care/Rare Diseases



Dr. Michaela Stürzbecher
Medical & Scientific Relations Rare Diseases

Anhang:

Anhang 1: Piktogramm

Anhang 2: Aktualisierte Fachinformation

VORSICHT: Die Fertigspritze wird mit einem Volumenüberschuss geliefert.

Befolgen Sie die untenstehenden Anleitungen, um das überschüssige Volumen vor der Injektion zu entfernen.¹



1

Öffnen Sie die Verpackung.

Lassen Sie den Inhalt vorsichtig auf eine sterile Oberfläche fallen oder nehmen Sie die Spritze unter Verwendung steriler Handschuhe aus der Verpackung.



2

Nehmen Sie die Spritze aus dem Plastikhalter und werfen Sie diesen.



3

Bitte prüfen Sie das Medikament. Die vorliegende MACUGEN-Dosis sollte NICHT verwendet werden, wenn die Flüssigkeit Trübungen oder Partikel aufweist, die Spritze beschädigt ist oder wenn der Plastikhalter fehlt oder nicht an der Spritze befestigt ist. Bitte senden Sie in diesem Fall die Fertigspritze zusammen mit der Verpackung an Pfizer zurück.



4

Drehen Sie die Kappe des Luer-Lock Adapters und werfen Sie diese.



5

Setzen Sie eine 27 oder 30 Gauge x 12,7 mm Nadel durch Drehen der Kanüle auf den Luer-Lock Adapter.



6

Entfernen Sie vorsichtig die Schutzkappe der Kanüle.



7A

Die Spritze sollte mit der Nadel nach oben auf Bläschen geprüft werden. Wenn Bläschen zu sehen sind, sollte mit einem Finger leicht an die Spritze geklopft werden, bis die Bläschen an das obere Ende der Spritze aufsteigen. Anschließend sollte der Kolben langsam nach oben gedrückt werden, um die Bläschen aus der Spritze zu drücken. Danach sollte der Kolbenstopfen nicht wieder zurückgezogen werden.



7B

Drücken Sie den Kolben **LANGSAM** hinein, sodass das obere Ende der 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausgerichtet ist. (Der Kolbenstopfen darf nicht zurückgezogen werden.) Die Spritze kann nun für die Injektion verwendet werden. Injizieren Sie den gesamten verbliebenen Spritzeninhalt.

HINWEIS: Eine Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze könnte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen; das überschüssige Volumen muss daher vor der Injektion entfernt werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.8 und 6.6).¹



Macugen® 0,3 mg Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Macugen® 0,3 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Fertigspritze zur Einmalgabe mit einem Nominalvolumen von 90 Mikrolitern enthält 1,65 mg Pegaptanib-Natrium, entsprechend 0,3 mg der freien Säure des Oligonukleotids.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Macugen ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Macugen muss von Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen verabreicht werden.

Dosierung

Vor dem intravitrealen Eingriff sollte die Anamnese des Patienten sorgfältig auf Überempfindlichkeitsreaktionen geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Macugen 0,3 mg muss alle 6 Wochen (9 Injektionen pro Jahr) mittels intravitrealer Injektion in das betroffene Auge erfolgen.

Nach der Injektion wurde bei mit Macugen behandelten Patienten ein vorübergehend erhöhter Augeninnendruck beobachtet. Deshalb müssen die Durchblutung der Papille und der Augeninnendruck überwacht werden. Darüber hinaus müssen die Patienten in den 2 Wochen nach der Injektion im Hinblick auf eine Glaskörperblutung und Endophthalmitis engmaschig überwacht werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, den Arzt über alle Symptome der genannten Reaktionen sofort zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient nach zwei aufeinanderfolgenden Macugen-Injektionen bei der 12-Wochen-Kontrolle keinen Therapieerfolg aufweist (Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel), sollte ein Abbruch oder ein Aussetzen der Behandlung mit Macugen erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Macugen ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Macugen ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht ausreichend untersucht worden. Es sind jedoch keine Dosisanpassungen bei Patienten mit leich-

ten bis mäßigen Einschränkungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 18 Jahren wurden die Verträglichkeit und die Wirksamkeit von Macugen nicht untersucht. Hierfür liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravitrealen Injektion bestimmt.

Macugen muss vor der Verabreichung auf Ablagerungen und Verfärbungen geprüft werden (siehe Abschnitt 6.6).

Das Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen, d. h. nach chirurgischer Händedesinfektion und unter Verwendung steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuches und eines sterilen Augenlid-spekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls notwendig) durchgeführt werden. Eine adäquate Anästhesie und ein lokales Breitbandantibiotikum müssen vor der Injektion verabreicht werden.

VORSICHT: Die Fertigspritze wird mit einem Volumenüberschuss geliefert. Siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise, wie das überschüssige Volumen vor der Injektion zu entfernen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Bestehende okuläre bzw. periokuläre Infektion oder Verdacht darauf.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erwartungsgemäß kann bei intravitrealer Injektion eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks auftreten. Daher muss die Durchblutung der Papille überprüft und ein Anstieg des Augeninnendrucks nach der Injektion kontrolliert und bei Bedarf entsprechend behandelt werden.

Akute (am Tag der Injektion) und spätere intravitreale Blutungen können nach Injektionen von Pegaptanib auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der intravitrealen Injektion besteht das Risiko einer Endophthalmitis: In klinischen Studien mit Macugen betrug die Inzidenz 0,1 % pro Injektion (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischem Schock/anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödemen nach der intravitrealen Anwendung von Pegaptanib berichtet. Ein direkter Zusammenhang mit Macugen bzw. einem der anderen Maßnahmen, die bei der Vorbereitung der Injektion angewendet wurden, oder sonstigen Faktoren konnte in diesen Fällen nicht festgestellt werden.

Hinweis: Eine Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze könnte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen; das überschüssige Volumen muss daher vor der Injektion entfernt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Macugen durchgeführt. Pegaptanib wird durch Nukleasen metabolisiert. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Cytochrom P 450 metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Zwei frühe klinische Studien bei Patienten, die Macugen allein oder in Kombination mit PDT (photodynamische Therapie) erhielten, ergaben keine ersichtlichen Unterschiede der Plasmapharmakokinetik von Pegaptanib.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Studien von Pegaptanib mit schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend, haben aber eine Reproduktionstoxizität bei hohen systemischen Konzentrationen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Nach okulärer Verabreichung ist die systemische Pegaptanib-Exposition vermutlich sehr gering. Trotzdem darf Macugen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Macugen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Macugen bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Im Anschluss an die intravitreale Injektion mit Macugen kann bei den Patienten vorübergehend verschwommenes Sehen auftreten. Diese Nachwirkung einer intravitrealen Injektion kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht beeinträchtigen, und die Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, solange dieses Symptom nicht abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Macugen wurde in kontrollierten Studien 1 Jahr lang an 892 Patienten (Gesamtzahl an Injektionen = 7 545, mittlere Anzahl der Injektionen/Patient = 8,5) in Dosierungen von 0,3 mg, 1,0 mg und 3,0 mg verabreicht. Alle 3 Dosierungen hatten ein ähnliches Verträglichkeitsprofil. Bei den 295 Patienten, die 1 Jahr lang mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen = 2 478, mittlere Anzahl der Injektionen/Patient = 8,4), traten in 84 % der Fälle Nebenwirkungen auf, die vom Prüf- arzt auf das Injektionsverfahren zurückgeführt wurden, 3 % der Patienten hatten schwerwiegende Nebenwirkungen, die möglicherweise auf das Injektionsverfahren zurückzuführen waren und 1 % hatte Nebenwirkungen, die möglicherweise auf das Injektionsverfahren zurückzuführen waren und einen Abbruch der Behandlung erforderlich machten. 27 % der Patienten wiesen Nebenwirkungen auf. 2 Patienten (0,7 %)

hatten schwere Nebenwirkungen. Bei einem dieser Patienten trat ein Aortenaneurysma auf; der andere hatte eine Netzhautablösung und -blutung, die zum Abbruch der Behandlung führten.

374 Patienten wurden bis zu 2 Jahre lang kontinuierlich mit Macugen behandelt (128 mit 0,3 mg, 126 mit 1 mg und 120 mit 3 mg). Insgesamt entsprachen die Verträglichkeitsdaten denen nach 1 Jahr und es ergaben sich keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Verträglichkeit. Bei den 128 Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von 0,3 mg bis zu 2 Jahre lang behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen im 2. Jahr = 913, mittlere Anzahl der Injektionen im 2. Jahr = 6,9), wurde keine Zunahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum 1. Jahr beobachtet.

Schwere Nebenwirkungen am Auge bei mit Macugen behandelten Patienten waren u. a. Endophthalmitis (12 Fälle, 1 %), Retinablutungen (3 Fälle, < 1 %), Glaskörperblutungen (2 Fälle, < 1 %) sowie Netzhautablösungen (4 Fälle, < 1 %).

Die nachfolgenden Sicherheitsdaten beschreiben alle Vorkommnisse und Nebenwirkungen bei den 295 Patienten in der Behandlungsgruppe mit 0,3 mg. Die Nebenwirkungen werden nach Organsystemen und Häufigkeiten getrennt aufgelistet (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100) und Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).

Die Nebenwirkungen nach der Markteinführung sind *kursiv* dargestellt.

MedDRA-Organ-system Nebenwirkung

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt *anaphylaktische Reaktionen**

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich Albträume, Depressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Sehr häufig Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenschmerzen, erhöhter Augeninnendruck, Keratitis punctata, Mouches volantes und Glaskörpertrübungen

Häufig Fehlempfindung im Auge, Katarakt, Bindehautblutung, Bindehauthyperämie, Bindehautödem, Konjunktivitis, Hornhautdystrophie, Defekt des Hornhautepithels, Störung des Hornhautepithels, Hornhautödem, trockene Augen, Endophthalmitis, Augenausfluss, Augenentzündung, Augenreizung, Augenjucken, Augenrötung, Augenschwellung, Augenlidödeme, verstärkte Tränensekretion, Makuladegeneration, Mydriasis, Augenbeschwerden, okuläre Hypertension,

periorbitale Hämatome, Photophobie, Photopsie, Netzhautblutungen, verschwommenes Sehen, verringerte Sehschärfe, Sehstörungen, Glaskörperablösung und -funktionsstörung

Gelegentlich Asthenopie, Blepharitis, allergische Konjunktivitis, Hornhautablagerungen, Augenblutungen, Juckreiz am Augenlid, Keratitis, Glaskörperblutung, gestörte Pupillenreflexe, Hornhautabschürfung, retinale Exsudate, Ptosis des Augenlids, Netzhautnarbe, Chalazion, Hornhauterosion, herabgesetzter Augeninnendruck, Reaktion an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle, Netzhautablösung, Erkrankung der Hornhaut, retinaler Arterienverschluss, Netzhautriss, Ektropium, Störung der Augenbewegung, Augenlidreizung, Hyphämie, Pupillenerkrankung, Iriserkrankung, okulärer Ikterus, vordere Uveitis, Augenablagerungen, Iritis, Sehnervenexkavation, Deformierung der Pupillen, retinaler Venenverschluss und Glaskörperprolaps

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich Taubheit, Verschlechterung eines Morbus Menière, Schwindel

Herzkrankungen

Gelegentlich Herzklopfen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich Hypertonie, Aortenaneurysma

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig Rhinorrhoe
Gelegentlich Nasopharyngitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich Erbrechen, Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich Kontaktdermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, Ausschlag, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche

Häufigkeit nicht bekannt *Quincke-Ödem**

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich Rückenschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich Ermüdung, Schüttelfrost, Druckempfindlichkeit, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung

Untersuchungen

Gelegentlich erhöhte Aktivität der Gamma-Glutamyltransferase

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich Hautabschürfungen

* Erfahrung nach Markteinführung: Fälle von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödem wurden berichtet: sie traten bei Patienten, die Pegaptanib zusammen mit anderen Arzneimitteln im Rahmen der Injektionsvorbereitung erhalten hatten, in einem Zeitraum von einigen Stunden nach der Verabreichung auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es traten Fälle von starker Erhöhung des intraokularen Drucks auf, wenn das überschüssige Volumen nicht vor der Injektion aus der Fertigspritze entfernt wurde.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Macugen in klinischen Studien berichtet und die Möglichkeit wird auch als unwahrscheinlich eingeschätzt, da hierzu mehrere Injektionen nötig wären. Daher liegen auch keine Daten über die akuten Symptome, Anzeichen oder Spätschäden einer Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, ATC-Code: S01LA03

Wirkmechanismus

Pegaptanib ist ein pegyliertes modifiziertes Oligonukleotid, das sich hochspezifisch und mit einer hohen Affinität an den extrazellulären vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF₁₆₅) bindet und dessen Wirkung hemmt. VEGF ist ein Protein, das zur Angiogenese und vaskulärer Gefäßpermeabilität führt sowie Entzündungen verursachen kann. Man nimmt an, dass diese Vorgänge zum Fortschreiten der neovaskulären (feuchten) Form der AMD beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Isoform VEGF₁₆₅ ist hauptsächlich an der pathologischen Neovaskularisation des Auges beteiligt. Im Hinblick auf die Unterdrückung der pathologischen Neovaskularisation zeigte sich die selektive Hemmung durch Pegaptanib bei Tieren gleich wirksam wie eine pan-VEGF-Hemmung, wobei Pegaptanib – im Gegensatz zur pan-VEGF-Hemmung – das normale Gefäßsystem nicht beeinträchtigte. Wachstumsreduktionen der durchschnittlichen Größe der Gesamtläsion, der Größe der choroidalen Neovaskularisation (CNV) und der Fluorescein-Austrittsstelle wurden bei den mit Macugen behandelten Patienten mit AMD beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pegaptanib wurde in 2 kontrollierten, doppelblinden und identisch angelegten randomisierten Studien (EOP1003; EOP1004) bei Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht. Insgesamt wurden 1 190 Patienten mit einem Medianalter von 77 Jahren behandelt (892 Pegaptanib, 298 Scheininjektionen [Kontrolle]). Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten im 1. Jahr durchschnittlich zwischen 8,4 und 8,6 von insgesamt 9 möglichen Behandlungen.



Macugen® 0,3 mg Injektionslösung

Die Patienten erhielten randomisiert alle 6 Wochen entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg, 1 mg bzw. 3 mg Pegaptanib mittels intravitrealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Wochen. Eine photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischen Läsionen war erlaubt und lag im Ermessen der Untersucher.

In beide Studien wurden Patienten mit neovaskulärer AMD aufgenommen, wobei alle angiographischen Subtypen (25 % vorwiegend klassisch, 39 % okkult ohne klassischen Anteil und 36 % minimal klassisch) und Läsionsgrößen bis zu 12 Papillenflächen eingeschlossen werden konnten, darunter bis zu 50 % mit dem Risiko einer subretinalen Blutung bzw. bis zu 25 % mit der Gefährdung durch fibrotische Narben oder atrophische Schädigungen. Die Patienten konnten zuvor einmal mit photodynamischer Therapie (PDT) behandelt worden sein und wiesen am untersuchten Auge Ausgangswerte der Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/320 auf.

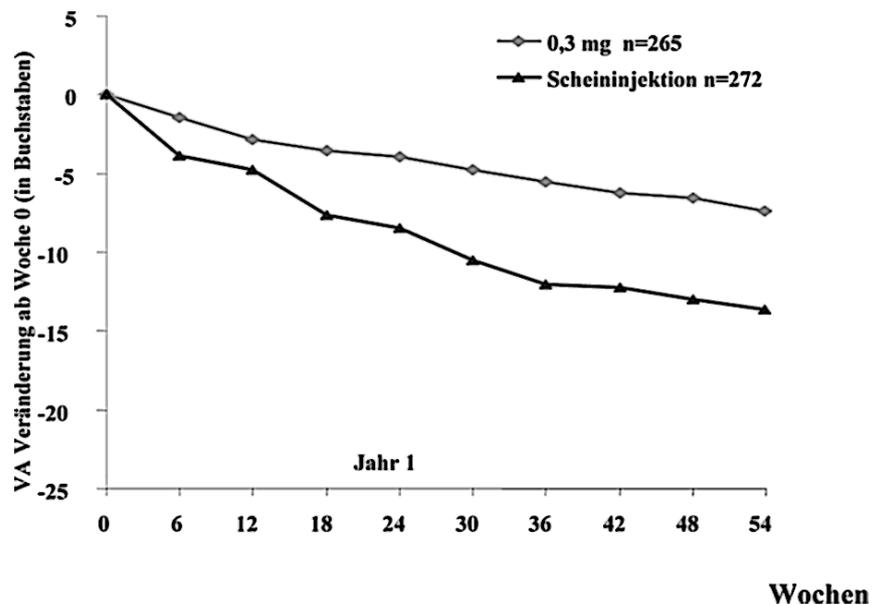
Nach 1 Jahr zeigte sich in beiden Studien für Pegaptanib 0,3 mg ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts. Der Prozentsatz von Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel (im Voraus spezifizierte Metaanalyse) betrug für Pegaptanib 0,3 mg 70 % im Vergleich zu 55 % bei den Scheininjektionen, $p = 0,0001$; Studie EOP 1003: Pegaptanib 0,3 mg 73 % versus Scheininjektionen 59 %, $p = 0,0105$; Studie EOP 1004: Pegaptanib 0,3 mg 67 % versus Scheininjektionen 52 %, $p = 0,0031$.

Siehe Abbildung

Für Pegaptanib 0,3 mg zeigte sich ein Behandlungsnutzen ungeachtet des angiographischen Subtyps, der Läsionsgröße und Sehschärfe zu Beginn der Behandlung sowie unabhängig von Alter, Geschlecht, Irispigmentierung und einer vorherigen und/oder bei Studienbeginn durchgeführten PDT.

Am Ende des 1. Jahres (Woche 54) wurden 1 053 der Patienten erneut randomisiert, um entweder die Behandlung fortzusetzen oder keine Weiterbehandlung bis zur 102. Woche mehr zu erhalten.

Mittlere Veränderung der Sehschärfe im Zeitverlauf, Jahr 1, ITT (LOCF)



n: Anzahl der eingeschlossenen Patienten
ITT: Intention to treat
LOCF: Last observation carried forward

Im Durchschnitt konnte der Behandlungsnutzen bis zur 102. Behandlungswoche aufrechterhalten werden, wobei die Sehschärfe bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit Pegaptanib randomisiert wurden, konstant blieb. Bei den Patienten, die nach 1 Jahr für eine Beendigung der Therapie mit Pegaptanib randomisiert wurden, zeigte sich ein Verlust der Sehschärfe im 2. Jahr.

Siehe Tabelle

Die Daten über 2 Jahre zeigten, dass die Behandlung mit Macugen so früh wie möglich begonnen werden sollte. Bei fortgeschrittener Erkrankung sollte vor Einleitung und Fortsetzung der Behandlung mit Macugen der zu erwartende Therapienutzen im Hinblick auf die Sehschärfe berücksichtigt werden.

Eine gleichzeitige Behandlung von beiden Augen mit Macugen wurde bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macugen über 2 Jahre hinaus wurde nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Macugen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit altersabhängiger Makuladegeneration gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Tieren unterliegt Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge. Die Resorptionsrate aus dem Auge ist beim Tier und vermutlich auch beim Menschen der limitierende Faktor für die Verfügbarkeit von Pegaptanib. Beim Menschen beträgt die scheinbare mittlere Plasmahalbwertszeit von Pegaptanib \pm Standardabweichung nach Verabreichung einer Dosis von 3 mg in ein Auge (10-fache empfohlene Dosis) 10 ± 4 Tage.

Mittlere Spitzenkonzentrationen im Plasma von etwa 80 Nanogramm/ml werden beim Menschen 1 bis 4 Tage nach der Verabrei-

Übersicht der mittleren Veränderung der Sehschärfe zwischen Ausgangswert und Woche 6, 12, 54 und 102 (LOCF)

	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3 mg/0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Scheininj./ Scheininj. oder keine Therapie	0,3 mg/0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Scheininj./ Scheininj. oder keine Therapie
1. Jahr/2. Jahr						
n	67	66	54	66	66	53
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

chung einer Dosis von 3 mg in ein Auge erreicht. Die mittleren AUC-Werte betragen bei dieser Dosis etwa 25 Mikrogramm h/ml. Bei intravitrealer Verabreichung in 6-wöchigen Abständen kumuliert Pegaptanib nicht im Plasma. Bei Dosierungen unter 0,5 mg/Auge sind die Plasmakonzentrationen von Pegaptanib wahrscheinlich nicht höher als 10 Nanogramm/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung wurde beim Menschen nicht untersucht. Sie beträgt bei Kaninchen, Hunden und Affen jedoch ca. 70 bis 100 %.

Bei Tieren, die Pegaptanib-Dosen bis zu 0,5 mg/Auge an beiden Augen erhielten, betragen die jeweiligen Plasmakonzentrationen 0,03 % bis 0,15 % der Konzentrationen in der Glaskörperflüssigkeit.

Verteilung/Biotransformation/Elimination

Bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen verteilt sich Pegaptanib nach intravenöser Verabreichung hauptsächlich im Plasma und nicht in größerem Ausmaß in die peripheren Gewebe. 24 Stunden nach der intravitrealen Injektion von radioaktiv markiertem Pegaptanib in beide Augen von Kaninchen verteilte sich die Radioaktivität hauptsächlich in die Glaskörperflüssigkeit, in die Netzhaut und ins Kammerwasser. Bei intravitrealer und intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Pegaptanib an Kaninchen wurden die höchsten radioaktiven Konzentrationen (außer am Auge nach intravitrealer Verabreichung) in der Niere gefunden. Bei Kaninchen wird die Nukleotidkomponente 2'-Fluorouridin nach einer intravenösen und intravitrealen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Macugen im Blut und im Harn gefunden. Pegaptanib wird mittels Endo- und Exonukleasen metabolisiert. Bei Kaninchen wird Pegaptanib als unveränderte Substanz und in Form von Metaboliten hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib ist bei Männern und Frauen im Alter von 50 bis 90 Jahren vergleichbar.

Pegaptanib-Natrium wurde bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min nicht ausreichend untersucht. Eine Abnahme der Kreatinin-Clearance auf 20 ml/min kann mit einem 2,3-fachen Anstieg der AUC-Werte von Pegaptanib verbunden sein. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 20 ml/min, die mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg Pegaptanib-Natrium behandelt wurden, sind keine besonderen Vorkehrungen erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die systemische Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in einem gut verträglichen Bereich liegt, da eine 10-fach höhere Dosis (3 mg/Auge) gut vertragen wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen

die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zum karzinogenen Potenzial von Pegaptanib gibt es keine Untersuchungen.

Nach intravenöser Verabreichung von 1 bis 40 mg/kg/Tag Pegaptanib wurden bei Mäusen keine maternale Toxizität und kein Hinweis auf Teratogenität bzw. fötale Mortalität festgestellt. Ein verringertes Körpergewicht (5 %) und eine minimal verzögerte Knochenbildung in den Gliedern der Vorderpfoten wurden nur bei einem Expositions-niveau von mehr als dem 300-Fachen der zu erwartenden Exposition beim Menschen (basierend auf AUC) beobachtet. Diese Befunde werden deshalb nur als begrenzt klinisch relevant angesehen. Darüber hinaus betragen in der Gruppe, die 40 mg/kg/Tag erhielt, die Konzentrationen von Pegaptanib im Fruchtwasser 0,05 % der maternalen Werte im Plasma. Bei Kaninchen wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Untersuchungen zur Paarung von männlichen und weiblichen Tieren bzw. zur Fertilität sind nicht vorhanden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2–8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Macugen ist als Packung mit einer Einzeldosis erhältlich.

Jede Packung enthält einen Beutel mit einer 1-ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas in einem

Halter aus Plastik. Die Spritze ist mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben versehen. Sie hat einen aufgesetzten Luer-Lock-Adapter aus Polycarbonat, der mit einer Elastomerkappe verschlossen ist.

Die Packung wird ohne Kanüle abgegeben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Macugen ist nur zum einmaligen Gebrauch. Die betroffene Macugen-Dosis sollte nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit Trübungen oder Partikel aufweist, die Spritze nachweislich beschädigt ist und wenn der Plastikhalter fehlt oder nicht an der Spritze befestigt ist.

Vor der Anwendung muss die Spritze aus dem Plastikhalter genommen und die Elastomerkappe entfernt werden. Für die Anwendung dieses Arzneimittels wird eine 27 oder 30 Gauge × 12,7 mm Nadel empfohlen, die auf den Luer-Lock-Adapter aufgesetzt wird (siehe unten, Abb. 1).

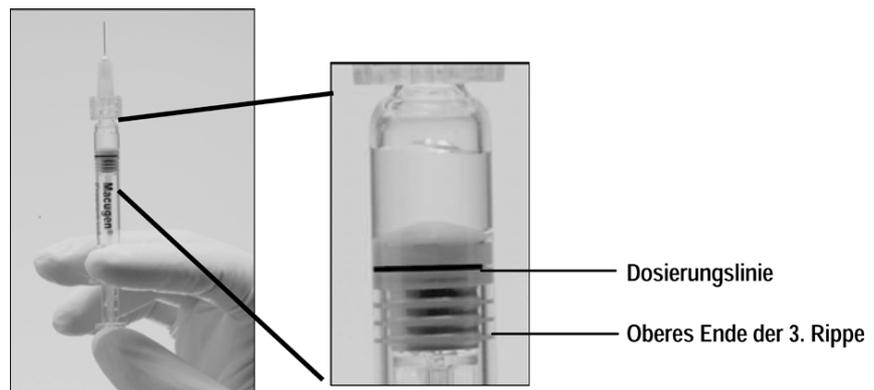
VORSICHT: Die Fertigspritze wird mit einem Volumenüberschuss geliefert. Befolgen Sie die untenstehenden Anleitungen, um das überschüssige Volumen vor der Injektion zu entfernen.

Die Spritze sollte mit der Nadel nach oben auf Bläschen geprüft werden. Wenn Bläschen zu sehen sind, sollte mit einem Finger leicht an die Spritze geklopft werden, bis die Bläschen an das obere Ende der Spritze aufsteigen.

Drücken Sie den Kolben **LANGSAM** hinein, um alle Luftblasen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, sodass das **obere Ende der 3. Rippe vom Kolbenstopfen auf einer Höhe mit der aufgedruckten schwarzen Dosierungslinie ausgerichtet ist (siehe Abb. 2 auf Seite 5). Der Kolbenstopfen darf nicht zurückgezogen werden.**

Macugen sollte bei 2–8 °C im Kühlschrank aufbewahrt werden. Vor der Injektion sollte die zu injizierende Lösung Raumtemperatur erreicht haben. Nach 2 Wochen Aufbewahrung bei Raumtemperatur sollte Macugen entsorgt werden. Um eine Kontamination zu vermeiden, sollte die Fertigspritze mit Macugen erst aus dem Beutel genommen wer-

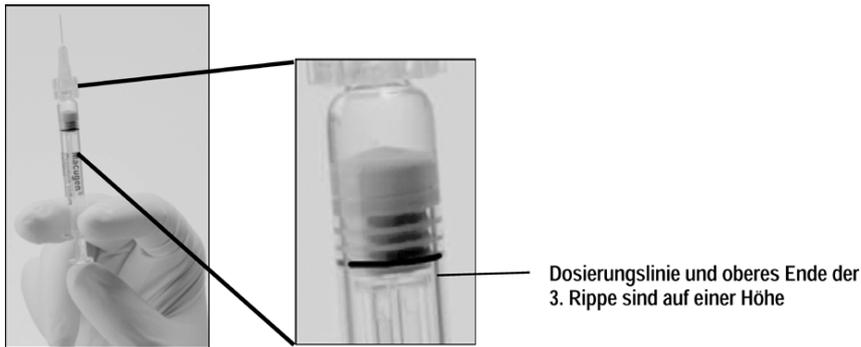
Abb. 1: Vor der Entfernung von Luftblasen und überschüssigem Arzneimittel



(Das tatsächliche Ausmaß der Bildung von Luftblasen kann variieren)



Abb. 2: Nach der Entfernung von Luftblasen und überschüssigem Arzneimittel



Dosierungslinie und oberes Ende der 3. Rippe sind auf einer Höhe

Jetzt sollte der verbliebene Spritzeninhalt injiziert werden.

den, wenn der Patient für die Injektion vorbereitet wurde.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
 Ramsgate Road
 Sandwich, Kent
 CT13 9NJ
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/325/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 31. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 20. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2012

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Packungsgrößen in Deutschland

Packung mit 1 Fertigspritze **N1**

Repräsentant in Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 030 550055-51000
 Fax: 030 550054-10000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin