

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Macugen 0,3 mg solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada seringa pré-cheia para dose única dispensa 1,65 mg de pegaptanib sódico, correspondente a 0,3 mg de oligonucleótido na forma de ácido livre, num volume nominal de 90 microlitros.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injetável).  
A solução é límpida e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Macugen está indicado no tratamento da degeneração macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) em adultos (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Macugen deve ser administrado apenas por oftalmologistas com experiência em injeções intravítreas.

#### Posologia

Deve-se avaliar cuidadosamente a história clínica do doente relativa a reações de hipersensibilidade antes de se realizar o procedimento intravítreo (ver secção 4.4).

Macugen 0,3 mg deve ser administrado uma vez a cada 6 semanas (9 injeções por ano) por injeção intravítrea no olho afetado.

Após a injeção, observaram-se aumentos transitórios da pressão intraocular em doentes tratados com Macugen. Assim, a perfusão da cabeça do nervo ótico e a pressão intraocular deverão ser monitorizadas. Adicionalmente, os doentes deverão também ser cuidadosamente monitorizados para hemorragia vítrea e endoftalmite durante as duas semanas seguintes à injeção. Os doentes devem ser instruídos para relatar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos destas situações (ver secção 4.4).

Deve considerar-se a interrupção ou a descontinuação da terapêutica com Macugen se, após 2 injeções consecutivas, o doente não demonstrar benefício clínico (perda da acuidade visual inferior a 15 letras) na visita da 12ª semana.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não são necessárias considerações especiais.

##### *Compromisso hepática*

Macugen não foi estudado em doentes com compromisso hepático.

No entanto, não são necessárias considerações especiais nesta população (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Macugen não foi estudado adequadamente em doentes com compromisso renal grave, no entanto não se recomendam ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

### *Género*

Não são necessárias considerações especiais.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Macugen em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de Administração

Apenas para injeção intravítrea.

Macugen deve ser examinado visualmente para deteção de partículas e descoloração, antes da administração (ver secção 6.6).

Deve-se realizar a técnica de injeção sob condições assépticas, incluindo a desinfeção cirúrgica das mãos, utilização de luvas estéreis, de bata estéril e de um espéculo estéril para a pálpebra (ou equivalente) e a existência de condições para efetuar paracentese estéril (se necessário). Antes da injeção deve-se administrar anestesia adequada e um microbicida tópico de largo espectro.

ATENÇÃO: a seringa pré-cheia é fornecida com um volume de produto em excesso. Ver secção 6.6 para instruções para eliminar o volume em excesso antes da injeção.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.  
Infeção ocular ou periocular, ativa ou suspeita.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Tal como esperado com injeções intravítreas, pode-se observar um aumento transitório da pressão intraocular. Por conseguinte, deve-se verificar a perfusão da cabeça do nervo ótico e monitorizar adequadamente o aumento da pressão intraocular após injeção.

Um estudo observacional pós-comercialização também indicou um pequeno risco de aumento lento e sustentado da pressão intraocular (ver secção 4.8).

Poderão ocorrer hemorragias intravítreas imediatas (no dia da injeção) ou retardadas após a injeção de pegaptanib (ver secção 4.2).

Os procedimentos de injeção intravítrea estão associados a um risco de endoftalmite; nos ensaios clínicos com Macugen, a incidência de endoftalmite foi de 0,1% por injeção (ver secção 4.2).

Na experiência pós-comercialização observaram-se casos de reações de anafilaxia/anafilactóides, incluindo angioedema, algumas horas após o procedimento de administração intravítreo de pegaptanib. Nestes casos, não se estabeleceu uma relação direta ao Macugen ou a qualquer dos variados tratamentos administrados como parte da técnica de preparação da injeção, ou a outros fatores.

Nota: a administração de todo o volume da seringa pré-cheia pode originar acontecimentos adversos graves; deste modo, o volume em excesso deve ser eliminado antes da injeção (ver secções 4.8 e 6.6).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não se realizaram estudos de interação medicamentosa com Macugen. O pegaptanib é metabolizado pelas nucleases e, portanto, as interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 são improváveis.

Dois estudos clínicos realizados numa fase inicial em doentes que receberam Macugen isoladamente e em combinação com TFD (terapêutica fotodinâmica) não revelaram qualquer diferença aparente na farmacocinética plasmática do pegaptanib.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

O pegaptanib não foi estudado em mulheres grávidas. Os estudos em modelos animais são insuficientes mas demonstram toxicidade reprodutiva quando os níveis de exposição sistémica ao fármaco são elevados (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Espera-se que a exposição sistémica ao pegaptanib seja muito baixa, após administração ocular. No entanto, o Macugen apenas deverá ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

##### Amamentação

Desconhece-se se Macugen é excretado no leite humano. Não se recomenda a administração de Macugen durante o aleitamento.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os doentes podem apresentar temporariamente visão turva, após administração de Macugen por injeção intravítrea. Estes efeitos após a injeção intravítrea podem ter uma influência menor na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não devem conduzir nem utilizar máquinas até ao desaparecimento destes sintomas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Administrou-se Macugen a 892 doentes, em estudos controlados com duração de um ano (número total de injeções = 7545, número médio de injeções/doente = 8,5), nas doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg. Todas as três doses partilharam um perfil de segurança idêntico. Nos 295 doentes que foram expostos à dose recomendada de 0,3 mg durante um ano (número total de injeções = 2478, número médio de injeções/doente = 8,4), 84% dos mesmos experimentaram um acontecimento adverso atribuído pelo investigador como estando relacionado com a técnica de injeção; 3% dos doentes experimentaram um acontecimento adverso grave potencialmente relacionado com a técnica de injeção; e 1% experimentaram um acontecimento adverso potencialmente relacionado com a técnica de injeção que originou a interrupção ou descontinuação do tratamento em estudo. Vinte e sete por cento (27%) dos doentes experimentaram uma reação adversa. Dois doentes (0,7%) experimentaram reações adversas graves; um destes doentes sofreu um aneurisma aórtico; o outro doente sofreu deslocamento da retina e hemorragia da retina, que levou à interrupção do tratamento.

Trezentos e setenta e quatro (374) doentes receberam tratamento contínuo até 2 anos com Macugen (128 com 0,3 mg, 126 com 1 mg e 120 com 3 mg). Os dados totais de segurança foram consistentes com os dados de segurança de 1 ano, não tendo surgido qualquer sinal de segurança novo. Nos 128 doentes que foram tratados com a dose recomendada de 0,3 mg até 2 anos (número total de injeções no segundo ano = 913, número médio de injeções no segundo ano = 6,9), não houve evidência de aumento da frequência de reações adversas, em relação ao observado durante o primeiro ano.

As reações adversas oculares graves notificadas em doentes tratados com Macugen incluíram endoftalmite (12 casos; 1%), hemorragia da retina (3 casos; <1%), hemorragia vítrea (2 casos, <1%) e descolamento da retina (4 casos, <1%).

Os dados de segurança abaixo descritos resumem todas as reações adversas, nos 295 doentes no grupo de tratamento com 0,3 mg. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência (muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As notificações pós-comercialização estão em itálico.

<b>Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Desconhecida	<i>Reação anafilática*</i>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes	Pesadelos, depressão
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Cefaleias
<b>Afeções oculares</b>	
Muito frequentes	Inflamação da câmara anterior, dor ocular, pressão intraocular aumentada, queratite pontilhada, manchas flutuantes vítreas e opacidades vítreas.
Frequentes	Sensação anómala no olho, catarata, hemorragia da conjuntiva, hiperemia conjuntival, edema conjuntival, conjuntivite, distrofia córnea, distúrbio do epitélio córneo, afeção do epitélio córneo, edema córneo, olho seco, endoftalmite, descarga ocular, inflamação ocular, irritação ocular, prurido ocular, vermelhidão ocular, tumefação ocular, edema da pálpebra, lacrimação aumentada, degeneração macular, midríase, desconforto ocular, hipertensão ocular, hematoma periorbital, fotofobia, fotopsia, hemorragia da retina, visão turva, acuidade visual reduzida, perturbação visual, descolamento do vítreo e afeção do vítreo.

Pouco frequentes	Astenopia, blefarite, conjuntivite alérgica, depósitos córneos, hemorragia ocular, prurido da pálpebra, queratite, hemorragia vítrea, reflexo pupilar insuficiente, abrasão da córnea, exsudados da retina, ptose da pálpebra, cicatriz da retina, calázio, erosão da córnea, pressão intraocular diminuída, reação no local de injeção, vesículas no local de injeção, descolamento da retina, afeção da córnea, oclusão da artéria da retina, rutura da retina, ectrópio, distúrbios do movimento ocular, irritação da pálpebra, hifaema, afeção pupilar, afeção da íris, icterícia ocular, uveíte anterior, depósito ocular, irite, depressão do nervo ótico, deformação pupilar, oclusão da veia da retina e prolapso do vítreo.
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b> Pouco frequentes	Surdez, agravamento da doença de Meniere, vertigem
<b>Cardiopatias</b> Pouco frequentes	Palpitações
<b>Vasculopatias</b> Pouco frequentes	Hipertensão, aneurisma aórtico
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> Frequentes Pouco frequentes	Rinorreia Nasofaringite
<b>Doenças gastrointestinais</b> Pouco frequentes	Vómitos, dispepsia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> Pouco frequentes  Desconhecida	Dermatite de contacto, eczema, alterações da coloração do cabelo, erupção cutânea, prurido, suores noturnos <i>Angioedema*</i>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b> Pouco frequentes	Dor no dorso
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> Pouco frequentes	Fadiga, rigidez, sensação de dor ao toque, dor no peito, sintomas gripais
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> Pouco frequentes	Aumento da atividade da enzima gama-glutamilttransferase
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b> Pouco frequentes	Abrasão

#### \*Experiência pós-comercialização:

Foram notificados casos de reações de anafilaxia/anafilactóides, incluindo angioedema, em doentes, algumas horas após a administração de pegaptanib e de vários medicamentos que são administrados como parte da técnica de preparação da injeção (ver secções 4.2 e 4.4).

Têm sido notificados casos graves de aumento da pressão intraocular quando o volume em excesso na seringa pré-cheia não foi eliminado antes da injeção.

Também foram notificados pequenos aumentos sustentados da pressão intraocular (PIO) depois de várias doses intravítreas num estudo observacional pós-comercialização. A probabilidade de PIO aumentada aumentou por um fator de 1,128 por cada injeção adicional ( $p=0,0003$ ). Não foi observada qualquer diferença estatística na incidência de PIO aumentada entre os doentes com história de PIO aumentada ou glaucoma versus os doentes sem história.

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados casos de sobredosagem com Macugen em ensaios clínicos e é considerado pouco provável, uma vez que seriam necessárias injeções múltiplas. Deste modo, não existem dados sobre sintomas agudos, sinais ou sequelas associadas com a sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos oftalmológicos; Código ATC: S01LA03.

#### Mecanismo de ação

O pegaptanib é um oligonucleótido peguilado modificado, que se liga com elevada especificidade e afinidade ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular extracelular (VEGF<sub>165</sub>), inibindo a sua atividade. O VEGF é uma proteína secretada que induz a angiogénese, a permeabilidade vascular e a inflamação; pensa-se que todas elas contribuem para a progressão da forma neovascular (húmida) da DMI.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O VEGF<sub>165</sub> é a isoforma do VEGF preferencialmente envolvido na neurovascularização ocular patológica. A inibição seletiva do pegaptanib em modelos animais demonstrou ser tão eficaz a suprimir a neovascularização patológica como inibição pan-VEGF, no entanto, pegaptanib respeitou a vasculatura normal, enquanto que a inibição pan-VEGF não o fez.

As reduções observadas no crescimento da dimensão total média da lesão, a dimensão de Neovascularização da Coroideia (NVC) e a dimensão da perda de fluoresceína, foram demonstradas em doentes com DMI tratados com Macugen.

#### Eficácia e segurança clínicas

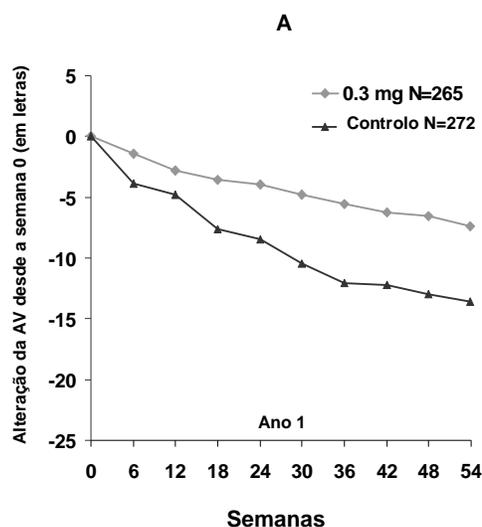
O pegaptanib foi estudado em dois estudos controlados, com dupla ocultação, de desenho idêntico e aleatorizados (EOP1003; EOP1004) em doentes com DMI neovascular. Um total de 1190 doentes foi tratado (892 com pegaptanib, 298 com simulação da administração do fármaco (controlo)), sendo a média de idades de 77 anos. Os doentes receberam, em média, 8,4-8,6 tratamentos de um número total possível de 9, transversal a todos os braços do tratamento no primeiro ano.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem o controlo (simulação da administração do fármaco) ou 0,3 mg, 1 mg, ou 3 mg de pegaptanib em injeções intravítreas a cada 6 semanas, durante 48 semanas. Permitiu-se a utilização de terapia fotodinâmica com verteporfina (TFV), à consideração dos investigadores, nos doentes com lesões predominantemente clássicas.

Os dois ensaios envolveram doentes com todos os sub-tipos de lesões de DMI neovascular (25% predominantemente clássicas, 39% ocultas sem lesões clássicas e 36% minimamente clássicas), de dimensões de lesão até áreas de 12 discos das quais mais de 50% poderiam estar comprometidas pela existência de hemorragia subretinal e/ou, até 25%, pela existência de cicatrizes fibróticas ou danos atróficos. Os doentes foram submetidos previamente a uma TDF e a acuidade visual basal estava compreendida entre 20/40 e 20/320 no olho em estudo.

Ao fim de um ano, Macugen 0,3 mg demonstrou benefício terapêutico estatisticamente significativo em relação ao *endpoint* primário de eficácia, proporção de doentes com perda da acuidade visual inferior a 15 letras (análise de *pool* de dados pré-estabelecida, pegaptanib 0,3 mg 70% versus a simulação da administração do fármaco 55%,  $p=0,0001$ ; EOP 1003 pegaptanib a 0,3 mg 73% versus a simulação da administração 59%,  $p=0,0105$ ; EOP 1004 pegaptanib a 0,3 mg 67% versus a simulação da administração 52%,  $p=0,0031$ ).

Alteração média na acuidade visual ao longo do tempo; Ano 1; ITT (LOCF)



N: número de doentes envolvidos

O pegaptanib a 0,3 mg apresentou benefício terapêutico independentemente do sub-tipo de lesão, dimensão da lesão e acuidade visual iniciais, bem como da idade, sexo, pigmentação da íris e utilização anterior e/ou no período inicial de TFV.

No final do primeiro ano (semana 54), 1053 doentes iniciais foram realeatorizados, por forma a continuar ou a interromper o durante a semana 102.

Em média, os benefícios do tratamento mantiveram-se por 102 semanas com a manutenção da acuidade visual dos doentes que foram realeatorizados para continuarem o tratamento com pegaptanib. Os doentes que na realeatorização interromperam o tratamento com pegaptanib após um ano, tiveram perdas da acuidade visual durante o segundo ano.

Resumo das alterações médias na acuidade visual relativamente aos valores basais nas semanas 6, 12, 54 e 102 (LOCF)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3-descontinuaçã o	Controlo- controlo/ controlo+ descontinuaçã o	0,3-0,3	0,3-descontinuaçã o	Controlo- controlo/ controlo+ descontinuaçã o
N	67	66	54	66	66	53
Alteração média na AV Semana 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Alteração média na AV Semana 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Alteração média na AV Semana 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Alteração média na AV Semana 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Os dados do período de 2 anos indicam que o tratamento com Macugen deverá ser iniciado o mais cedo possível. O potencial de visão do olho deverá ser considerado no início ou na continuação da terapêutica com Macugen nos estadios mais avançados da doença.

A administração de Macugen simultaneamente em ambos os olhos não foi estudada.

A segurança e a eficácia de Macugen não foram estudadas em períodos superiores a 2 anos.

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Macugen em todos os sub-grupos da população pediátrica para a degeneração macular relacionada com a idade. Ver secção 4.2 para informação relativa ao uso pediátrico.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção:

Em animais, pegaptanib é absorvido lentamente para a circulação sistémica a partir do olho, após administração intravítrea. A velocidade de absorção a partir do olho é o passo limitante na disponibilidade de pegaptanib em animais, e é provável que também o seja no ser humano. No ser humano, a semivida plasmática aparente média  $\pm$  desvio padrão de pegaptanib após uma dose monocular de 3 mg (10 vezes a dose recomendada) é de  $10 \pm 4$  dias.

A concentração plasmática média máxima de cerca de 80 ng/ml ocorre 1 a 4 dias após uma dose monocular de 3 mg, no ser humano. Com esta dose, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) média é cerca de 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Pegaptanib não se acumula no plasma quando administrado por via intravítrea a cada 6 semanas. Com doses inferiores a 0,5 mg/olho, é improvável que as concentrações plasmáticas de pegaptanib excedam os 10 ng/ml.

A biodisponibilidade absoluta de pegaptanib após administração intravítrea não foi avaliada no ser humano, mas é aproximadamente 70-100% no coelho, no cão e no macaco.

Os modelos animais que receberam doses de pegaptanib até 0,5 mg/olho em ambos os olhos, as concentrações plasmáticas atingiram 0,03% a 0,15% das registadas no humor vítreo.

#### Distribuição/Biotransformação/Eliminação:

Em ratinhos, ratos, coelhos, cães e macacos, pegaptanib distribui-se principalmente no volume plasmático e não se distribui extensivamente nos tecidos periféricos após administração intravenosa. Vinte e quatro horas após a administração intravítrea de uma dose de pegaptanib marcada radioativamente em ambos os olhos de coelhos, a radioatividade distribuiu-se principalmente no humor vítreo, retina e humor aquoso. Após administrações intravítrea e intravenosa de pegaptanib marcado radioativamente em coelhos, as concentrações de radioatividade mais elevadas (excluindo o olho para a dose intravítrea) foram obtidas no rim. Nos coelhos, deteta-se o componente nucleótido, 2'-fluoruridina no plasma e na urina, após doses únicas intravenosas e intravítreas de Macugen marcado radioativamente. Pegaptanib é metabolizado pelas endo- e exonucleases. Nos coelhos, pegaptanib é eliminado na sua forma inalterada e respetivos metabolitos, principalmente na urina.

#### Populações especiais:

A farmacocinética do pegaptanib é semelhante em mulheres e homens com idades compreendidas entre os 50 e os 90 anos.

O pegaptanib não foi adequadamente estudado nos doentes com a depuração de creatinina acima de 20 ml/min. A diminuição da depuração da creatinina para valores inferiores a 20 ml/min pode estar associada com um aumento de até 2,3 vezes a AUC do pegaptanib. Não são necessários cuidados especiais em doentes com níveis de depuração de creatinina acima de 20 ml/min e que foram tratados com a dose recomendada de 0,3 mg de pegaptanib sódico.

Não se estudou a farmacocinética do pegaptanib em doentes com insuficiência hepática. Espera-se que a exposição sistémica esteja incluída num intervalo bem tolerado em doentes com insuficiência hepática, uma vez que uma dose 10 vezes superior (3 mg/olho) foi bem tolerada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Não se estudou o potencial carcinogénico do pegaptanib.

O pegaptanib não produziu toxicidade materna nem evidência de teratogenicidade ou mortalidade fetal em ratinhos com doses intravenosas de 1 a 40 mg/kg/dia. Observou-se peso corporal reduzido (5%) e atraso mínimo na ossificação nas falanges das patas dianteiras; apenas em níveis de exposição baseados numa AUC cerca de 300 vezes superior à esperada em seres humanos. Assim, considera-se que estes dados têm uma relevância clínica limitada. No grupo com 40 mg/kg/dia, as concentrações de pegaptanib no líquido amniótico corresponderam a 0,05% dos níveis plasmáticos maternos. Não existem estudos de toxicidade reprodutiva em coelhos.

Não existem dados disponíveis para avaliar os índices de acasalamento ou fertilidade masculinos e femininos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Fosfato monossódico mono-hidratado  
Fosfato dissódico hepta-hidratado  
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)  
Água para preparações injetáveis.

## 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Macugen apresenta-se numa embalagem de dose única.

Cada embalagem contém uma bolsa acondicionada numa cartonagem contendo uma seringa pré-cheia de vidro Tipo 1 de 1 ml, selada com uma rolha de elastómero e uma haste do êmbolo pré-fixa, segura por grampo de plástico. A seringa tem um adaptador de plástico de policarbonato pré-fixo denominado *luer lock* e a extremidade é selada com uma cápsula de fecho de elastómero. A embalagem é fornecida sem a agulha.

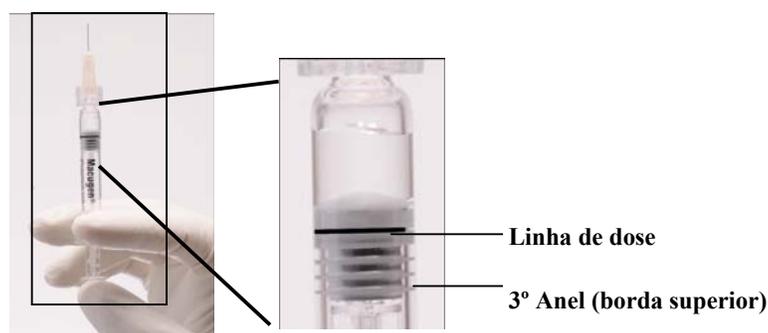
## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Macugen destina-se apenas a uma utilização única. Não utilizar Macugen se a solução se apresentar turva, se observarem partículas ou se houver evidência de danos na seringa ou se a seringa não tiver um grampo de plástico ou se o mesmo não estiver fixo à seringa.

Antes da administração, a seringa deve ser removida do grampo de plástico e a cápsula de fecho removida. Uma agulha de 27 ou 30 G x ½ polegadas deve ser adicionada ao adaptador *luer lock*, para permitir a administração do medicamento (ver Fig. 1 abaixo).

**ATENÇÃO: a seringa pré-cheia é fornecida com um volume de produto em excesso. Siga as instruções abaixo para eliminar o volume em excesso antes da injeção.**

**Fig. 1.** Antes de eliminar as bolhas de ar e o medicamento em excesso



(A formação de bolhas de ar pode variar)

A seringa deverá ser inspecionada, direcionando a agulha para cima para a presença de bolhas. Se existirem bolhas, deverão aplicar-se pequenos toques com o dedo até que estas atinjam a parte superior da seringa.

**LENTAMENTE** pressione o êmbolo para eliminar todas as bolhas e para eliminar o medicamento, para que a **borda superior do 3º anel do êmbolo esteja alinhada com a linha de dose impressa a preto** (ver Fig. 2 abaixo). O êmbolo rolha não deve ser puxado para baixo.

**Fig. 2. Após eliminar as bolhas de ar e o medicamento em excesso**



**Nesta altura, o conteúdo remanescente na seringa deve ser injetado.**

Macugen deve ser conservado no frigorífico a 2°C - 8°C. A solução a injetar deverá atingir a temperatura ambiente antes da administração. Macugen deve ser rejeitado se for conservado à temperatura ambiente durante mais de 2 semanas. De forma a prevenir a contaminação, a seringa de Macugen só deve ser retirada da bolsa quando o doente estiver pronto para a injeção.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
CT13 9NJ  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/325/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data de primeira autorização: 31/01/2006

Data da última renovação: 20/12/2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Belgium NV,  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Bélgica

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada um dos Estados Membros, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente quanto ao material educacional final.

O Titular da AIM deve garantir que, no seguimento das discussões e do acordo com a Autoridade Nacional Competente de cada Estado Membro onde o MACUGEN será comercializado, no momento

ou após o lançamento, todas as clínicas oftalmológicas onde se espera que o MACUGEN seja utilizado recebam um pacote de informações médicas atualizadas com os seguintes elementos:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Brochura de segurança para o médico
- Vídeo com o procedimento de injeção intravítrea
- Pictograma com o procedimento de injeção intravítrea
- Informações para o doente

A brochura de segurança para o médico deve conter os seguintes elementos-chave:

- a) Procedimento intravítreo, tal como foi realizado nos principais estudos clínicos, juntamente com quaisquer melhorias técnicas
- b) Utilização de iodopovidona
- c) Realização da limpeza das pálpebras
- d) Utilização de anestesia, para garantir o conforto do doente
- e) Técnicas estéreis para minimizar o risco de infeção
- f) Utilização de antibióticos
- g) Técnicas para a injeção intravítrea
- h) Principais sinais e sintomas de acontecimentos adversos relacionados com a injeção intravítrea, incluindo endoftalmite, pressão intraocular aumentada, lesão retinal, hemorragia intraocular, catarata traumática, hipersensibilidade e injeção de volume em excesso
- i) Gestão da pressão intraocular
- j) Gestão da endoftalmite
- k) Explicação dos fatores de risco para a ocorrência de endoftalmite
- l) Notificação de acontecimentos adversos graves (lembrete)

As informações para o doente devem conter os seguintes elementos chave:

- m) Principais sinais e sintomas de acontecimentos adversos graves relacionados com o procedimento de injeção intravítrea, incluindo endoftalmite, pressão intraocular aumentada, lesão retinal, hemorragia intraocular, catarata traumática, hipersensibilidade e injeção de volume em excesso
- n) Situações em que é preciso procurar assistência médica urgente

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Macugen 0,3 mg solução injetável  
pegaptanib

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Uma seringa pré-cheia de dose única dispensa 1,65 mg de pegaptanib sódico, correspondente a 0,3 mg de ácido livre do oligonucleótido, num volume nominal de 90 microlitros.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, fosfato sódico monobásico mono-hidratado, fosfato sódico dibásico hepta-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável, 90 µl.  
Esta embalagem contém uma seringa pré-cheia, um êmbolo rolha e uma haste do êmbolo pré-fixa e é fornecida sem agulha

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso intravítreo.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**ATENÇÃO:** Eliminar o volume em excesso antes de injetar  
Alinhar o 3º anel do êmbolo com a linha de dose impressa a preto.

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/325/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Macugen 0,3 mg injetável

pegaptanib

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

**4. NÚMERO DO LOTE**

**5. CONTEÚDO EM DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

90 µl

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Bolsa** que contém a seringa pré-cheia, um êmbolo rolha e a haste do êmbolo pré-fixa

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Macugen 0,3 mg solução injetável  
pegaptanib  
Uso intravítreo.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

90 µl

**6. OUTRAS**

A bolsa não deve ser aberta até o doente estar preparado para a injeção.

**ATENÇÃO:** Eliminar o volume em excesso antes de injetar  
Alinhar o 3º anel do êmbolo com a linha de dose impressa a preto.

Pfizer

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: informação para o utilizador

### Macugen 0,3 mg solução injetável

Pegaptanib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Macugen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Macugen
3. Como é que a injeção intravítrea de Macugen é administrada
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Macugen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é MACUGEN e para que é utilizado**

Macugen é um medicamento oftálmico, o que significa que é apenas para tratamento do olho.

Macugen é utilizado para o tratamento da forma húmida da degeneração macular relacionada com a idade (DMI). Esta doença leva à perda de visão resultante da lesão na parte central da retina (designada de mácula), na parte posterior do olho. A mácula proporciona ao olho a capacidade de oferecer uma visão central nítida, que é necessária para atividades como conduzir veículos, ler impressões de grande definição e outras tarefas semelhantes.

Na forma húmida da degeneração macular relacionada com a idade, desenvolvem-se vasos sanguíneos anómalos, sob a retina e mácula. Estes novos vasos sanguíneos podem sangrar e derramar fluido, causando uma saliência ou elevação da mácula, distorcendo ou destruindo a visão central. Nestas circunstâncias, a perda de visão poderá ser rápida e grave. Macugen atua inibindo o desenvolvimento destes vasos sanguíneos anómalos e detendo a hemorragia e o derrame. Macugen é utilizado para o tratamento de todos os tipos de crescimento de vasos sanguíneos anómalos em doentes adultos com DMI.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar MACUGEN**

##### **Não utilize Macugen**

Se tem hipersensibilidade (alergia) ao pegaptanib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tem uma infeção dentro ou em volta do olho.

##### **Advertências e precauções**

Macugen é administrado através de uma injeção no olho. Pode ocorrer ocasionalmente uma infeção ou hemorragia no olho após o tratamento com Macugen (nas duas semanas seguintes). É importante

identificar e tratar este tipo de situações o mais rapidamente possível. Por favor contacte imediatamente o seu médico, caso repare em algum dos seguintes sintomas: dor no olho ou aumento do desconforto, agravamento da vermelhidão do olho, visão turva ou diminuída, aumento da sensibilidade à luz, aumento do número de pequenas partículas na sua visão. No caso de não conseguir contactar o seu médico por qualquer razão, deverá contactar imediatamente um médico substituto.

Em alguns doentes pode ocorrer um aumento da pressão no interior do olho tratado durante um curto período após a injeção. O seu médico pode monitorizar a pressão intraocular após cada injeção.

### **Crianças**

Macugen não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Macugen**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Não há experiência de utilização de Macugen em mulheres grávidas; desta forma, desconhece-se o potencial risco. Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou está a planear ter filhos, consulte o seu médico para aconselhamento antes de iniciar o tratamento com Macugen.

Desconhece-se se o Macugen é excretado no leite humano. Não se recomenda a administração de Macugen durante o aleitamento. Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes do tratamento com Macugen.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Poderá sentir temporariamente a visão turva após a administração de Macugen. Neste caso, não conduza nem utilize máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

### **Macugen contém**

Este medicamento contém menos de 1mmol (23 mg) de sódio por dose de 90 microlitros, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar MACUGEN**

Todas as injeções de Macugen serão administradas pelo seu médico.

Macugen é administrado através de uma injeção única (0,3 mg) dentro do seu olho, de 6 em 6 semanas (isto é, 9 vezes por ano). A injeção é administrada no vítreo do olho, que é a substância gelatinosa que existe no interior do olho. O seu médico irá monitorizar o seu estado e recomendar a duração do tratamento com Macugen.

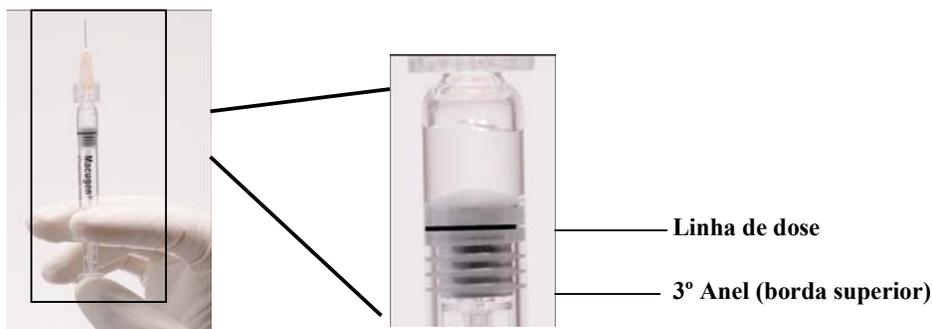
Antes de iniciar o tratamento, o seu médico poderá pedir-lhe para utilizar um colírio com antibiótico, ou para lavar cuidadosamente os seus olhos. Por favor contacte o seu médico no caso de ser alérgico a qualquer substância. Deverá seguir rigorosamente estas instruções.

Antes de administrar a injeção, o seu médico aplicar-lhe-á um anestésico local (medicamento que provoca entorpecimento). Isto irá reduzir ou prevenir qualquer dor que possa vir a sentir com a injeção, que é um procedimento rápido e simples.

**Macugen é fornecido numa seringa pré-cheia que contém mais medicamento que a dose recomendada de 0,3 mg. O seu médico seguirá as instruções abaixo para eliminar o medicamento em excesso antes de lhe injetar a dose correta de 0,3 mg.**

**ATENÇÃO: a seringa pré-cheia é fornecida com um volume de produto em excesso.**

**Fig. 1. Antes de eliminar as bolhas de ar e o medicamento em excesso**



(A formação de bolhas de ar pode variar)

A seringa deve ser observada, com a agulha virada para cima, para a presença de bolhas. Se existirem bolhas, deverá bater suavemente com um dedo na seringa até que as bolhas atinjam a parte superior da seringa.

**LENTAMENTE** pressione o êmbolo para eliminar todas as bolhas e para eliminar o medicamento, para que **a borda superior do 3º anel do êmbolo esteja alinhada com a linha de dose impressa a preto (ver Fig. 2 abaixo). O êmbolo rolha não deve ser puxado para baixo.**

**Fig. 2. Após eliminar as bolhas de ar e o medicamento em excesso**



**Nesta altura, o conteúdo remanescente na seringa deve ser injetado.**

Após cada injeção poder-lhe-á ser pedido para utilizar um colírio com antibiótico (ou outro tipo de tratamento antibiótico) para prevenir uma infeção ocular.

#### **Caso se tenha esquecido de comparecer a uma consulta**

Contacte o hospital ou clínica o mais rapidamente possível para remarcar a sua consulta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em alguns casos raros registou-se uma reação alérgica grave logo após a injeção. Por favor procure ajuda médica imediata caso apresente os seguintes sintomas logo após a injeção: dificuldade súbita em respirar ou sibilos, boca, face, mãos ou pés inchados, pele irritada, desmaio, pulso acelerado, câibras no estômago, náuseas, vômitos ou diarreia.

Ocasionalmente, pode ocorrer uma infeção na porção interna do olho durante duas semanas após o tratamento com Macugen. Os sintomas que poderá vir a sentir estão descritos na secção 2 deste folheto (“Tome especial cuidado com Macugen”). Por favor, leia a secção 2 que lhe dará informações sobre como proceder se ocorrerem estes sintomas.

Outros efeitos secundários possíveis são:

##### **Muito frequentes (afetam mais de 1 utilizador em cada 10)**

Estes efeitos secundários muito frequentes são, provavelmente, causados pela técnica de injeção em vez de pelo medicamento, e incluíram:

- inflamação ocular
- dor ocular
- aumento da pressão no interior do olho
- pequenas marcas na superfície do olho (queratite pontuada)
- pequenas partículas ou manchas na sua visão (manchas flutuantes ou opacidades vítreas).

##### **Frequentes (afetam entre 1 a 10 utilizadores em cada 100)**

Foram comunicados outros efeitos secundários frequentes no olho, possivelmente relacionados com o medicamento ou com a técnica de injeção que incluem:

- visão turva
- distúrbios visuais
- desconforto ocular
- diminuição da visão
- aumento da sensibilidade à luz
- aparecimento de luzes a piscar
- hemorragia em torno do olho (hemorragia periorbitária)
- olho vermelho (hemorragia conjuntival)
- distúrbio da parte interna gelatinosa do olho (doença vítrea) tais como deslocamento ou lesão (deslocamento do corpo vítreo)
- opacificação do cristalino (catarata)
- distúrbio da superfície do olho (córnea)
- inchaço ou inflamação das pálpebras, inchaço da área interna da pálpebra ou da superfície externa do olho (conjuntiva)
- inflamação ocular, lágrimas, inflamação da conjuntiva (conjuntivite), secreta, descargas oculares, irritação do olho, comichão no olho, olho vermelho ou dilatação da pupila.

Outros efeitos secundários frequentes não visuais, comunicados como estando possivelmente relacionados com o medicamento ou com a técnica de injeção incluem:

- dor de cabeça
- descarga nasal.

## **Pouco frequentes (afetam entre 1 a 10 utilizadores em cada 1000)**

Os efeitos secundários oculares pouco frequentes, comunicados como estando possivelmente relacionados com o medicamento ou com a técnica de injeção, incluem:

- inflamação do olho ou da superfície externa do olho
- hemorragia no olho ou na parte interna do olho (corpo vítreo)
- lesão ocular
- inflamação da parte central da superfície do olho (queratite)
- pequenos depósitos no olho ou na superfície do olho (córnea)
- depósitos na parte posterior do olho
- comichão nas pálpebras
- perturbações na reação do seu olho à luz (reflexo pupilar diminuído)
- pequena erosão na parte central da superfície do olho (córnea)
- pálpebra descaída
- cicatriz no interior do olho (cicatriz da retina)
- pequeno alto na pálpebra devido a inflamação (calázio)
- diminuição da pressão no interior do olho
- reação no local de injeção
- vesículas no local de injeção
- deslocação ou rutura de uma camada na parte posterior do olho (retina)
- afeção da pupila, da parte colorida do olho (iris)
- oclusão da artéria retinal
- inversão da pálpebra, alteração do movimento do olho, irritação da pálpebra
- sangue no olho, olho descolorido, depósito no olho
- inflamação do olho (irite)
- formação de uma cavidade no nervo ótico
- deformação da pupila
- oclusão da veia na parte posterior do olho
- descarga do interior gelatinoso do olho.

Outros efeitos secundários pouco frequentes não visuais, comunicados como estando possivelmente relacionados com o medicamento ou com a técnica de injeção incluem:

- pesadelos, depressão, surdez, vertigem
- palpitações, aumento da pressão arterial, dilatação da aorta (o principal vaso sanguíneo)
- inflamação do trato respiratório superior, vômitos, indigestão
- irritação e inflamação da pele, alterações da cor do cabelo, erupção cutânea, suores noturnos com comichão
- dor nas costas, cansaço, tremuras, flacidez, dor no peito, febre súbita
- dor generalizada, aumento das enzimas hepáticas, abrasão.

Existe um pequeno risco de um aumento lento e sustentado da pressão intraocular depois de várias injeções no olho.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **5. Como conservar MACUGEN**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Macugen deve ser rejeitado se for conservado à temperatura ambiente durante mais de 2 semanas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de MACUGEN**

- A substância ativa é pegaptanib. Cada seringa pré-cheia de dose única dispensa uma dose de 0,3 mg de pegaptanib.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, fosfato monossódico mono-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de MACUGEN e conteúdo da embalagem:**

Macugen solução injetável apresenta-se numa embalagem de dose única.

Cada embalagem contém uma bolsa acondicionada numa cartonagem contendo uma seringa pré-cheia de vidro Tipo 1 de 1 ml, selada com uma rolha de elastómero e uma haste do êmbolo pré-fixa, segura por grampo de plástico. A seringa tem um adaptador de plástico de policarbonato pré-fixo denominado *luer lock* e a extremidade é selada com uma cápsula de fecho de elastómero. A embalagem é fornecida sem a agulha. A seringa pré-cheia é usada apenas uma vez e depois descartada.

**ATENÇÃO: a seringa pré-cheia é fornecida com um volume de produto em excesso. O seu médico irá eliminar o volume em excesso antes da injeção.**

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Reino Unido

### **Fabricante**

Pfizer Manufacturing Belgium NV,  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 30 550055 51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 678 5800

**España**

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 2800

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer podružnica za  
svestovanje s področja farmacevtske dejavnosti,  
Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL, filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.