



Bula

Macugen (pegaptanibe sódico)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Macugen

Nome genérico: pegaptanibe sódico

Forma farmacêutica: solução para injeção intravítrea

Via de administração: intravítrea

Apresentação registrada: Macugen 0,3 mg, solução para injeção intravítrea em dose única. Cada embalagem contém 1 envelope com 1 seringa pré-enchida e 1 agulha + 1 envelope contendo 1 êmbolo e 1 trava (guia).

USO ADULTO

Composição:

Cada seringa pré-enchida de dose única de Macugen contém uma solução de 3,47 mg/mL, que permite a administração de um volume utilizável de 90 microlitros da solução correspondente a uma dose de 0,3 mg de pegaptanibe sódico (na forma de ácido livre do oligonucleotídeo).

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Macugen (pegaptanibe sódico) é utilizado para tratamento da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade. Esta doença causa perda da visão decorrente do dano ocasionado à parte central da retina (chamada de mácula), no fundo do olho. A mácula possibilita ao olho ter a visão central fina (acurada) necessária para se dirigir um carro, ler impressos com letras pequenas e outras tarefas semelhantes.

Na forma úmida da degeneração macular relacionada à idade, vasos sangüíneos anormais crescem sob a retina e a mácula. Esses novos vasos sangüíneos anormalmente formados podem levar a um sangramento e/ou extravasamento de líquido, causando saliências ou protuberâncias na mácula, distorcendo ou destruindo a visão central. Nestas circunstâncias, a perda da visão pode ser rápida e grave. Macugen age inibindo o crescimento desses vasos sangüíneos anormais e prevenindo o sangramento e o extravasamento de líquido.

INDICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Macugen (pegaptanibe sódico) é indicado para tratamento de degeneração macular neovascular (úmida) relacionada à idade.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Macugen (pegaptanibe sódico) é contra-indicado caso você seja hipersensível (alérgico) ao pegaptanibe sódico ou a qualquer componente da fórmula, ou se você suspeitar ou apresentar infecção no olho ou em volta do olho.

Advertências

Macugen deve ser administrado apenas por injeção intravítrea.

Informe ao seu médico caso você tenha problemas renais (função reduzida) ou necessite de hemodiálise, porque Macugen não foi estudado de modo sistemático em pacientes apresentando estes problemas. Informe ao seu médico caso você tenha problemas hepáticos (função reduzida do fígado), pois Macugen não foi estudado nestes pacientes.

Existe um pequeno risco de endoftalmite (infecção dentro do olho) associada a qualquer procedimento por injeção intravítrea. Informe ao seu médico o mais rápido possível se apresentar qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite. Estes sintomas incluem dor nos olhos, fotofobia (desconforto nos olhos na presença da luz), redução da acuidade visual, embaçamento visual, edema (inchaço) de pálpebra.

A segurança e eficácia de Macugen ainda não foram avaliadas em pacientes com problemas visuais devido a *diabetes mellitus*, doença vascular periférica e derrame.

Macugen não foi estudado para uso em pacientes com idade inferior a 40 anos.



Raros casos de anafilaxia/reações anafilactóides (reações alérgicas graves), incluindo angioedema, foram relatados na experiência pós-comercialização após a administração intravítrea de Macugen. Neste caso não foi estabelecida uma relação direta com Macugen ou com qualquer outro medicamento utilizado na preparação para a injeção. A relação direta com outros fatores também não foi estabelecida (vide “Modo de Uso – Instruções para Uso”).

Uso durante a Gravidez

Macugen não foi estudado em mulheres grávidas.

Macugen deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial à mãe justificar o risco potencial ao feto.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez ou caso esteja planejando ficar grávida.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Ainda não se sabe se Macugen é excretado no leite humano. Mulheres amamentando devem ter cautela já que muitos fármacos são excretados no leite materno. Informe ao seu médico caso esteja amamentando.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Pode ser que você sinta a visão ficar turva após a aplicação de Macugen por injeção intravítrea. Se isto ocorrer, não dirija veículos ou opere máquinas até sentir que sua visão esteja normalizada.

Precauções

Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

Informe ao seu médico se estiver tomando ou se tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento.

MACUGEN NÃO FOI ESTUDADO PARA USO EM PACIENTES COM IDADE INFERIOR A 40 ANOS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.





MODO DE USO

Instruções para Uso

Somente o oftalmologista com experiência em administração intravítrea deve aplicar Macugen (pegaptanibe sódico).

Macugen é administrado através de uma injeção no olho a cada 6 semanas (isto é, 9 injeções por ano). Seu médico deve monitorar suas condições e decidir quanto à duração do tratamento.

Macugen é um medicamento de uso único. O medicamento não deve ser utilizado se a solução estiver turva, com partículas ou se a seringa estiver danificada.

Informe ao seu médico sobre todos os casos de alergia pelos quais você já passou. O seu médico deve avaliar todos esses casos antes de realizar a aplicação (vide “Reações Adversas”).

Macugen (no envelope) deve ser utilizado dentro de um período de 8 horas após a retirada do refrigerador. A seringa pré-enchida deve estar na temperatura ambiente para a administração. Macugen (no envelope) deve ser descartado, caso seja mantido em temperatura ambiente por um período superior a 8 horas. Porém, se Macugen (no envelope) for mantido em temperatura ambiente por menos de 8 horas, ele pode ser refrigerado novamente se necessário. Para evitar contaminação, a seringa de Macugen não deve ser removida do envelope até que você esteja preparado para o procedimento, e o medicamento esteja pronto para ser administrado.

Se a seringa estiver fora do envelope e não for usada, ela deve ser descartada. Macugen não deve ser refrigerado novamente se a seringa for retirada do envelope. Qualquer produto não usado ou que tenha sobrado deve ser devidamente descartado.

Posologia

Macugen é uma solução clara e incolor.

Macugen deve ser utilizado uma vez a cada 6 semanas por via intravítrea (9 injeções ao ano).

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

A segurança e eficácia de Macugen não foram avaliadas após 2 anos de uso.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Macugen não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Porém, não são necessárias considerações especiais nestes casos (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais – Insuficiência Hepática”).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Macugen não foi estudado sistematicamente em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). Não há necessidade de considerações especiais em



pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais – Insuficiência Renal”).

Sexo

Não são necessárias considerações especiais (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais – Sexo”).

Uso em Crianças e Adolescentes

Os estudos clínicos contemplaram pacientes acima de 40 anos de idade.

Instruções no Esquecimento da Dose

Caso você esqueça ou não possa comparecer à consulta para a aplicação de Macugen, entre em contato o mais rápido possível com o seu médico para agendar uma nova consulta.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

REAÇÕES ADVERSAS

Psiquiátricos: pesadelos e depressão.

Sistema Nervoso: cefaléia (dor de cabeça).

Distúrbios Visuais: as reações adversas a seguir foram consideradas potencialmente relacionadas ao tratamento com Macugen (pegaptanibe sódico) (tanto ao procedimento de injeção como ao próprio Macugen), sendo a maioria considerada relacionada ao procedimento injetável: inflamação da câmara anterior, dor ocular, aumento da pressão dentro do olho, ceratite pontilhada (um tipo de inflamação da córnea), “moscas volantes” (pontos escuros no campo visual), opacidade vítrea, sensação anormal no olho, catarata, hemorragia na conjuntiva, vermelhidão na conjuntiva, edema (inchaço) na conjuntiva, conjuntivite (inflamação ou infecção na conjuntiva), distrofia da córnea (alteração da estrutura da córnea), defeito ou distúrbio no epitélio (camada superficial) da córnea, edema (inchaço) de córnea, secura, endoftalmite (inflamação dentro do olho), extravasamento, inflamação, irritação, prurido (coceira), vermelhidão ou inchaço do olho, edema (inchaço) de pálpebra, aumento do lacrimejamento, degeneração macular, midríase (pupila dilatada), desconforto ocular, aumento da pressão no olho, hematoma periorbital, fotofobia (irritação na presença de luz), fotopsia (sensação de ver luzes ou cores cintilantes), hemorragia na retina, visão turva, acuidade visual reduzida, distúrbio visual, descolamento do vítreo, distúrbio vítreo, astenopia (cansaço visual), blefarite (inflamação da pálpebra), conjuntivite alérgica, depósitos na córnea, hemorragia no olho, prurido (coceira) na pálpebra, ceratite, hemorragia vítrea e diminuição do reflexo da pupila, abrasão da córnea, exsudatos (acúmulo de líquido) da retina, ptose (queda) da pálpebra, cicatriz na retina, calázio (tersol), erosão da córnea, diminuição da pressão dentro do olho, reação no local da injeção,



vesículas no local da injeção, descolamento da retina, distúrbio da córnea, oclusão da artéria da retina, ruptura da retina, ectrópio (exposição da parte interna da pálpebra), distúrbio de movimento do olho, irritação na pálpebra, hifema (sangue coletado atrás da córnea), distúrbio na pupila, distúrbio da íris, icterícia no olho, uveíte (inflamação da úvea) anterior, depósito no olho, irite (inflamação da íris), aumento da escavação do nervo óptico, deformidade da pupila, oclusão da veia da retina e prolapso (extravasamento) vítreo.

Ouvido e Labirinto: surdez, agravamento da doença de Ménière e vertigem.

Cardíacos: palpitações.

Vasculares: hipertensão (pressão alta) e aneurisma aórtico (bolsa formada pela dilatação da parede de uma artéria).

Sistema Respiratório, Torácico e Mediastino: rinorréia (corrimento nasal) e nasofaringite.

Gastrintestinais: vômitos e dispepsia (indigestão).

Pele e Tecido Subcutâneo: dermatite de contato (reação alérgica da pele a substâncias), eczema (dermatite crônica), alterações na cor do cabelo, *rash* (erupção na pele), prurido (coceira) e sudorese noturna.

Músculo-esquelético e do Tecido Conjuntivo: dor nas costas.

Gerais e Condições no Local de Administração: fadiga, rigidez, sensibilidade, dor torácica e doença tipo gripe.

Testes Laboratoriais: aumento nos níveis de gama-glutamilttransferase (enzima encontrada no fígado).

Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento: abrasão.

Experiência Pós-comercialização

Raros casos de anafilaxia/reações anafilactóides, incluindo angioedema, foram relatados em pacientes após administração de Macugen junto com vários outros medicamentos administrados na preparação para a injeção (vide “Modo de Uso – Instruções para Uso e Advertências”).

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.

CONDUTAS EM CASO DE SUPERDOSE

Foram estudadas doses de Macugen (pegaptanibe sódico) até 10 vezes maiores que a dose recomendada de 0,3 mg e não foram observados eventos adversos adicionais.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO



Macugen (pegaptanibe sódico) deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar.

Macugen (no envelope) deve ser utilizado dentro de um período de 8 horas após a retirada do refrigerador. A seringa pré-enchida deve estar na temperatura ambiente para a administração.

Macugen (no envelope) pode ser refrigerado novamente desde que não fique em temperatura ambiente por mais de 8 horas. Caso exceda esse período, Macugen (no envelope) deve ser descartado. A retirada do refrigerador e a nova refrigeração do produto deve ser feita apenas se necessário e pelo menor número de vezes possível.

Para evitar contaminação, a seringa de Macugen não deve ser removida do envelope até que você esteja preparado para o procedimento, e o medicamento esteja pronto para ser administrado.

Se a seringa estiver fora do envelope e não for usada, deve ser descartada. Macugen não deve ser refrigerado novamente se a seringa for retirada do envelope.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser devidamente descartado.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O pegaptanibe sódico é um oligonucleotídeo polietilenoglicolado modificado que se liga ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)₁₆₅ extracelular com alta especificidade e afinidade, inibindo sua atividade. O VEGF é uma proteína secretada que induz a angiogênese, a permeabilidade vascular e a inflamação. Acredita-se que esses 3 processos contribuam para a progressão da forma neovascular (úmida) da degeneração macular relacionada à idade. O VEGF₁₆₅ é a isoforma do VEGF preferencialmente envolvida na neovascularização ocular patológica. A inibição seletiva em animais tratados com pegaptanibe sódico comprovou ser tão eficaz na supressão da neovascularização patológica quanto a inibição produzida pelo pan-VEGF; entretanto pegaptanibe sódico poupou a vasculatura normal, o que não ocorreu com o pan-VEGF. As reduções de crescimento do tamanho médio total da lesão, do tamanho da Neovascularização Coroidal (NVC) e do tamanho de vazamento de fluoresceína, decorrentes dos efeitos anti-angiogênico e de anti-permeabilidade na retina, foram todos demonstrados nos pacientes com degeneração macular relacionada à idade tratados com pegaptanibe sódico.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Em animais, o pegaptanibe é lentamente absorvido na circulação sistêmica a partir do olho, após administração intravítrea. A velocidade de absorção a partir do olho é a etapa limitante da velocidade de distribuição do pegaptanibe em animais e é provável que o seja também em humanos. Em humanos, a meia-vida plasmática média aparente \pm desvio-padrão após uma dose mono-ocular de 3 mg (10 vezes a dose recomendada) é de 10 ± 4 dias.

A concentração plasmática máxima média de cerca de 80 ng/mL ocorre entre 1 a 4 dias após uma dose mono-ocular de 3 mg em humanos. A área sob a curva (AUC) média com esta dose é de cerca de 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. O pegaptanibe não acumula no plasma quando administrado por via intravítrea a cada 6 semanas. Com doses menores que 0,5 mg/olho, as concentrações plasmáticas do pegaptanibe geralmente não excedem 10 ng/mL.

A biodisponibilidade absoluta do pegaptanibe após a administração intravítrea não foi determinada em humanos, porém é de aproximadamente 70-100% em coelhos, cães e macacos.

As concentrações plasmáticas em animais que receberam doses de até 0,5 mg/olho nos dois olhos foram de 0,03% a 0,15% das obtidas no humor vítreo.

Distribuição/Metabolismo/Excreção

Em camundongos, ratos, coelhos, cães e macacos, o pegaptanibe se distribui principalmente no volume plasmático e não se distribui amplamente nos tecidos periféricos após administração intravenosa. A radioatividade, 24 horas após a administração intravítrea de uma dose radiomarcada de pegaptanibe sódico nos dois olhos de coelhos, distribuiu-se principalmente no fluido vítreo, retina e fluido aquoso. Após administrações intravítreas e



intravenosas de pegaptanibe sódico radiomarcado em coelhos, as concentrações mais altas de radioatividade (excluindo o olho para a dose intravítrea) foram obtidas nos rins. Em coelhos, o componente nucleotídeo 2'-fluorouridina é encontrado no plasma e urina após doses únicas intravenosas e intravítreas de pegaptanibe sódico radiomarcado. O pegaptanibe é metabolizado por endo e exonucleases. Em coelhos, é eliminado principalmente na urina como fármaco inalterado e seus metabólitos.

Populações Especiais

Sexo

A farmacocinética do pegaptanibe é similar tanto em pacientes do sexo masculino quanto em pacientes do sexo feminino, na faixa etária de 50 a 90 anos (vide "Posologia – Sexo").

Insuficiência Renal

Uma diminuição no *clearance* de creatinina de 70 mL/min para 30 mL/min foi associada a um aumento de 2,3 vezes na AUC para pegaptanibe. No entanto, o ajuste de dose em pacientes tratados com a dose recomendada de 0,3 mg de pegaptanibe e cujo *clearance* de creatinina \geq 30 mL/min não foi necessário. Os dados de farmacocinética indicam que doses de 0,3 mg não excedem a exposição observada com 3 mg, que é uma dose bem tolerada (vide "Posologia – Uso em Pacientes com Insuficiência Renal").

Insuficiência Hepática

A farmacocinética do pegaptanibe não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, é esperado que a exposição sistêmica esteja numa faixa de boa tolerabilidade em pacientes com insuficiência hepática, considerando que uma dose de 10 vezes a dose máxima (3 mg/olho) foi bem tolerada.

Portanto, o ajuste de dose ou cuidados especiais nesta população não são necessários.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos não revelaram qualquer risco especial para humanos, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com pegaptanibe.

O pegaptanibe sódico não produziu toxicidade materna e nem evidência de teratogenicidade ou de mortalidade fetal em camundongos com doses intravenosas de 1 a 40 mg/kg/dia. Foi observado redução do peso corpóreo (5%) e a ossificação retardada nas falanges das patas dianteiras; estes resultados ocorreram dentro dos valores da linha basal para esta espécie e não foram considerados clinicamente relevantes. No grupo tratado com pegaptanibe sódico 40 mg/kg/dia, as concentrações plasmáticas máximas em animais prenhes foram 20.000 vezes maiores do que as observadas em humanos (para o grupo tratado com a dose de 3 mg, 10 vezes maior que a dose recomendada). No grupo tratado com 40 mg/kg/dia, as concentrações de pegaptanibe sódico no líquido amniótico foram 0,05% dos níveis plasmáticos maternos.

Não há dados disponíveis para avaliar o acasalamento de machos ou fêmeas ou os índices de fertilidade.



RESULTADOS DE EFICÁCIA

O pegaptanibe sódico foi avaliado em 2 estudos controlados, duplo-mascarado, randomizados e identicamente desenhados (EOP1003; EOP1004) em pacientes com degeneração macular neovascular relacionada à idade. No total, foram incluídos 1208 pacientes e destes, 1190 foram tratados (892 com pegaptanibe sódico, 298 com *sham* – tratamento com placebo simulando a aplicação) com média de idade de 77 anos. Os pacientes receberam em média cerca de 8,4 - 8,6 tratamentos de um total de 9 tratamentos possíveis em todos os braços de tratamento no primeiro ano.

Os pacientes foram randomizados para receber o controle (*sham*) ou 0,3 mg, 1 mg ou 3 mg de pegaptanibe sódico administrados como injeções intravítreas a cada 6 semanas durante 48 semanas. Nos 2 estudos, foram incluídos pacientes com um amplo espectro de características de degeneração macular neovascular relacionada à idade, incluindo todos os subtipos de lesões, área do tamanho de 12 discos e de acuidade visual basal no olho em estudo entre 20/40 e 20/320 no nível basal. Foi permitido uso de terapia fotodinâmica (PDT) com verteporfina, a critério dos investigadores, em pacientes com lesões predominantemente clássicas.

O *endpoint* primário de eficácia foi a proporção de pacientes perdendo menos de 15 letras de acuidade visual na avaliação, após 54 semanas, em relação ao nível basal. Em 1 ano, pegaptanibe sódico 0,3 mg demonstrou um benefício terapêutico estatisticamente significativo no *endpoint* primário de eficácia em ambos os estudos para o *endpoint* primário de eficácia (análise agrupada pré-especificada, pegaptanibe sódico 0,3 mg 70% *versus sham* 55%)

Ao combinar ambos os estudos, os pacientes tratados com pegaptanibe sódico 0,3 mg apresentaram perda menos grave de visão (30 ou mais letras de visão na semana 54 em relação ao nível basal) em comparação com os pacientes que receberam *sham* (pegaptanibe sódico 0,3 mg, 10% *versus sham* 22%, valor de $p \leq 0,0001$).

Ao combinar ambos os estudos, a proporção de pacientes tratados com 0,3 mg de pegaptanibe sódico que obteve uma visão igual ou pior que 20/200 na semana 54 foi menor do que a dos pacientes que receberam *sham* (pegaptanibe sódico 0,3 mg, 38% *versus sham* 56%, valor de $p \leq 0,0001$).

Ao final do primeiro ano (semana 54), aproximadamente 1050 do número original de 1200 pacientes foram randomizados novamente para continuar o mesmo tratamento ou descontinuar o tratamento até a semana 102.

O pegaptanibe sódico 0,3 mg demonstrou benefício terapêutico independentemente do subtipo de lesão basal, do tamanho da lesão e da acuidade visual bem como de idade, sexo, pigmentação da íris e uso anterior e/ou basal de terapia fotodinâmica.

Durante o segundo ano de tratamento, a porcentagem de pacientes que apresentou perda de menos de 15 letras em relação nível basal até a semana 102 foram: pegaptanibe sódico 0,3 mg 59% *versus sham* 45%.

Em média, os pacientes tratados com pegaptanibe sódico 0,3 mg e os pacientes tratados com *sham* continuaram a apresentar perda de visão. No entanto, a velocidade de declínio da visão no grupo tratado com pegaptanibe sódico foi mais lenta que em pacientes que receberam *sham*.



INDICAÇÕES

Macugen (pegaptanibe sódico) é indicado para tratamento de degeneração macular neovascular (úmida) relacionada à idade.

CONTRA-INDICAÇÕES

Macugen (pegaptanibe sódico) é contra-indicado a pacientes com infecção ocular ou periocular ativa ou suspeita ou que apresentam hipersensibilidade conhecida ao pegaptanibe sódico ou a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções para Uso

Macugen (pegaptanibe sódico) deve ser administrado apenas por via intravítrea.

A seringa de Macugen é indicada para uso único.

Macugen deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de material particulado e alteração de coloração antes de ser administrado. Não utilizar o produto se a solução estiver turva, se forem observadas partículas ou se houver evidências de que a seringa encontra-se danificada.

O procedimento de injeção deve ser conduzido em condições assépticas, que incluem o uso de luvas estéreis, gaze estéril e um espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente). O histórico de reações de hipersensibilidade do paciente deve ser cuidadosamente avaliado antes de realizar o procedimento intravítreo (vide “Advertências”). Devem ser administrados anestesia adequada, e um microbicida tópico de amplo-espectro antes do procedimento.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser devidamente descartado.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Macugen não deve ser misturado a outros medicamentos.

Macugen (no envelope) deve ser utilizado dentro de um período de 8 horas após a retirada do refrigerador. Antes da administração, a seringa pré-enchida deve atingir a temperatura ambiente.

Macugen (no envelope) deve ser descartado caso seja mantido em temperatura ambiente por um período superior a 8 horas. Porém, se Macugen (no envelope) for mantido em temperatura ambiente por menos de 8 horas, ele pode ser refrigerado novamente se necessário. Para evitar contaminação, a seringa de Macugen não deve ser removida do envelope até que o paciente esteja preparado para o procedimento, e o medicamento esteja pronto para ser administrado.

Se a seringa estiver fora do envelope e não for usada, ela deve ser descartada. Macugen não deve ser refrigerado novamente se a seringa for retirada do envelope. Qualquer produto não usado ou que tenha sobrado deve ser devidamente descartado.





Seringa pré-enchida



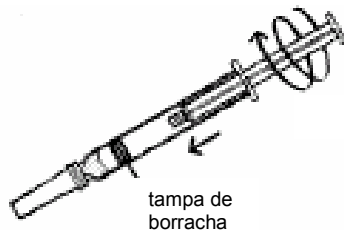
Êmbolo de poliestireno



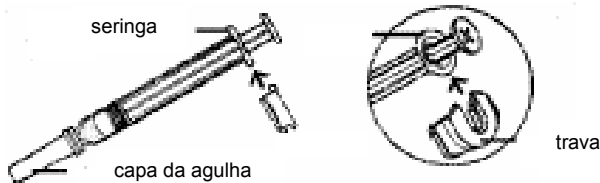
Trava



Antes da administração, acoplar o êmbolo de poliestireno (de rosca) à tampa de borracha, dentro do corpo da seringa. Para evitar o comprometimento da esterilidade do produto, não puxe de volta o êmbolo antes da administração.



Uma trava é fornecida para facilitar o manuseio da seringa durante a administração. A tampa da ponta da seringa deve ser removida no momento da administração do medicamento.



ATENÇÃO: este produto deve ser utilizado apenas como injeção intravítrea.

Cuidados de Conservação Depois de Aberto

Macugen deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar.

Macugen (no envelope) deve ser utilizado dentro de um período de 8 horas após a retirada do refrigerador. A seringa pré-enchida deve estar na temperatura ambiente para a administração.

Macugen (no envelope) pode ser refrigerado novamente desde que não fique em temperatura ambiente por mais de 8 horas. Caso exceda esse período, Macugen (no envelope) deve ser descartado. A retirada do refrigerador e a nova refrigeração do produto deve ser feita apenas se necessário e pelo menor número de vezes possível.

Para evitar contaminação, a seringa de Macugen não deve ser removida do envelope até que você esteja preparado para o procedimento e o medicamento esteja pronto para ser administrado.

Se a seringa estiver fora do envelope e não for usada, deve ser descartada. Macugen não deve ser refrigerado novamente se a seringa for retirada do envelope.



Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser devidamente descartado.

POSOLOGIA

APENAS PARA USO INTRAVÍTREO.

O tratamento com Macugen (pegaptanibe sódico) deve ser administrado apenas através de injeção intravítrea por oftalmologistas com experiência neste tipo de administração.

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

Após a injeção, os pacientes devem ser monitorados em relação à elevação de pressão intra-ocular, perfusão da cabeça do nervo óptico e endoftalmite. Os pacientes devem ser orientados a informar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite.

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

A segurança e eficácia de Macugen não foram avaliadas após 2 anos de uso.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Macugen não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Nenhum cuidado especial é necessário nesta população de pacientes (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais - Insuficiência Hepática”).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Macugen não foi estudado adequadamente em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). Nenhum cuidado especial é necessário em pacientes com *clearance* de creatinina acima de 30 mL/min (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais – Insuficiência renal”).

Uso em Crianças e Adolescentes

Os estudos clínicos contemplaram pacientes acima dos 40 anos de idade.

Sexo

Não é necessário cuidado especial (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais”).

Dose Omitida

Caso não seja possível administrar Macugen no dia e horário estabelecido, nova consulta deverá ser agendada o mais rápido possível.

ADVERTÊNCIAS

O tratamento com Macugen (pegaptanibe sódico) é indicado apenas para uso como injeção intravítrea.



Conforme esperado com injeções intravítreas, podem ser observados aumentos transitórios da pressão intra-ocular. Portanto, deve ser verificada a perfusão da cabeça do nervo óptico e a elevação da pressão intra-ocular deve ser tratada adequadamente após a injeção.

Existe um pequeno risco de endoftalmite associada ao procedimento de injeção intravítrea (0,1% por injeção em estudos clínicos) (vide “Posologia” e “Instruções para Uso”). Os pacientes devem ser orientados a relatar o mais rápido possível qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite.

A segurança e eficácia de Macugen ainda não foram avaliadas em pacientes com problemas visuais devido a *diabetes mellitus*, doença vascular periférica e derrame. Macugen não foi estudado para uso em pacientes com idade inferior a 40 anos.

Raros casos de anafilaxia/reações anafilactóides, incluindo angioedema, foram relatados na experiência pós-comercialização após a administração intravítrea de Macugen. Neste caso não foi estabelecida uma relação direta com Macugen ou com qualquer outro medicamento utilizado na preparação para a injeção. A relação direta com outros fatores também não foi estabelecida (vide “Modo de Usar e Conservação Depois de Aberto - Instruções para Uso”).

Uso durante a Gravidez

O pegaptanibe não produziu toxicidade materna e não houve evidências de teratogenicidade ou mortalidade fetal em camundongos com doses intravenosas de até 40 mg/kg/dia (cerca de 7000 vezes a dose mono-ocular oftálmica humana recomendada de 0,3 mg/olho). O pegaptanibe atravessa a placenta em camundongos.

Macugen não foi estudado em mulheres grávidas. O risco potencial para humanos é desconhecido. Espera-se que a exposição sistêmica ao pegaptanibe após administração intra-ocular seja muito baixa. Porém, Macugen deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial à mãe justificar o risco potencial ao feto.

Macugen é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Ainda não se sabe se Macugen é excretado no leite humano. Deve-se ter cautela ao administrar Macugen em mulheres lactantes já que muitos fármacos são excretados no leite humano.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os pacientes podem apresentar turvação visual temporária após receberem Macugen por injeção intravítrea. Portanto, não devem dirigir ou operar máquinas até que a visão esteja normalizada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Vide “Posologia”.





INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com Macugen (pegaptanibe sódico). O pegaptanibe é metabolizado por nucleases e, portanto, é improvável que ocorram interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

Dois estudos clínicos iniciais conduzidos em pacientes que receberam Macugen isoladamente e/ou em combinação com PDT (terapia fotodinâmica) não revelaram diferenças evidentes na farmacocinética do pegaptanibe.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Macugen (pegaptanibe sódico) foi administrado a 892 pacientes em estudos controlados por um ano (número total de injeções = 7545, número médio de injeções/paciente = 8,5) em doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg. As 3 doses apresentaram o mesmo perfil de segurança.

Em 295 pacientes tratados com a dose recomendada de 0,3 mg por 1 ano (número total de injeções = 2478, número médio de injeções/paciente = 8,4), 84% dos pacientes apresentaram reações adversas consideradas pelos investigadores como relacionada ao procedimento de injeção, 3% dos pacientes apresentaram eventos adversos sérios potencialmente relacionados ao procedimento de injeção e 1% apresentaram eventos adversos potencialmente relacionados ao procedimento de injeção que levaram à descontinuação do tratamento em estudo. Vinte e sete por cento (27%) dos pacientes apresentaram eventos adversos atribuídos ao fármaco em estudo de acordo com os investigadores; 0,7% dos pacientes apresentou eventos adversos sérios potencialmente relacionados ao fármaco em estudo e 0,3% apresentaram eventos adversos potencialmente graves relacionados ao fármaco em estudo que levaram à descontinuação deste.

Os dados de segurança descritos a seguir resumem todos os eventos adversos potencialmente relacionados ao procedimento ou ao fármaco em estudo nos 295 pacientes do grupo tratado com 0,3 mg no primeiro ano.

Psiquiátricos: pesadelos e depressão.

Sistema Nervoso: cefaléia.

Distúrbios visuais: as reações adversas a seguir foram consideradas potencialmente relacionadas ao tratamento com Macugen (tanto ao procedimento de injeção como ao próprio Macugen), sendo a maioria considerada relacionada ao procedimento injetável: inflamação da câmara anterior, dor ocular, aumento da pressão intra-ocular, ceratite pontilhada, *floaters* vítreos (moscas volantes), opacidade vítrea, sensação anormal no olho, catarata, hemorragia conjuntival, hiperemia conjuntival, edema conjuntival, conjuntivite, distrofia da córnea, defeito do epitélio da córnea, distúrbio do epitélio da córnea, edema de córnea, secura ocular, endoftalmite, extravasamento ocular, inflamação ocular, irritação ocular, prurido ocular, vermelhidão ocular, inchaço ocular, edema ocular, edema de pálpebra, aumento do lacrimejamento, degeneração macular, midríase, desconforto ocular, hipertensão ocular, hematoma periorbital, fotofobia, fotopsia, hemorragia retiniana, visão turva, acuidade visual reduzida, distúrbio visual, descolamento do vítreo, distúrbio vítreo, astenopia, blefarite, conjuntivite alérgica, depósitos na córnea, hemorragia ocular, prurido palpebral, ceratite, hemorragia vítrea, comprometimento do reflexo pupilar, abrasão da córnea, exsudatos da retina, ptose palpebral, cicatriz na retina, calázio, erosão da córnea, diminuição da pressão intra-ocular, reação no local da injeção, vesículas no local da injeção,



descolamento da retina, distúrbio da córnea, oclusão da artéria da retina, ruptura da retina, ectrópio, distúrbio de movimento ocular, irritação palpebral, hifema, distúrbio pupilar, distúrbio da íris, icterícia ocular, uveíte anterior, depósito ocular, irite, aumento da escavação do nervo óptico, deformidade pupilar, oclusão da veia da retina e prolapso vítreo.

Ouvido e Labirinto: surdez, agravamento da doença de Ménière e vertigem.

Cardíacos: palpitações.

Vasculares: hipertensão e aneurisma aórtico.

Sistema Respiratório, Torácico e Mediastino: rinorréia e nasofaringite.

Gastrintestinais: vômitos e dispepsia.

Pele e Tecido Subcutâneo: dermatite de contato, eczema, alterações na cor do cabelo, rash (erupção cutânea), prurido, sudorese noturna.

Músculo-esquelético e do Tecido Conjuntivo: dor nas costas.

Gerais e Condições no Local de Administração: fadiga, rigidez, sensibilidade, dor torácica, doença tipo gripe.

Testes Laboratoriais: aumento nos níveis de gama-glutamyltransferase.

Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento: abrasão.

Trezentos e setenta e quatro (374) pacientes receberam tratamento contínuo com Macugen por até 2 anos (128 com 0,3 mg, 126 com 1 mg e 120 com 3 mg). Os dados gerais de segurança foram consistentes com os obtidos no primeiro ano e não apareceram novos dados relacionados à segurança. Em 128 pacientes tratados com a dose recomendada de 0,3 mg por até 2 anos (número total de injeções no segundo ano = 913, número médio de injeções no segundo ano = 6,9), não houve evidências consistentes de aumento na frequência dos eventos adversos comparados àqueles observados durante o primeiro ano.

Experiência Pós-comercialização

Raros casos de anafilaxia/reações anafilactóides, incluindo angioedema, foram relatados em pacientes após a administração intravítrea de Macugen junto com outros vários medicamentos utilizados na preparação para a injeção (vide "Modo de Usar e Conservação depois de Aberto – Instruções para Uso e Advertências").

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER.

SUPERDOSE

Doses de Macugen (pegaptanibe sódico) até 10 vezes maiores que a dose recomendada (0,3 mg) foram estudadas. Nenhum evento adverso adicional foi observado.



ARMAZENAGEM

Macugen (pegaptanibe sódico) deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar (vide “Modo de Uso e Conservação depois de Aberto”).

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0183

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número de lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado por:

Gilead Sciences, Inc.

San Dimas – Estados Unidos

Embalado por:

Cardinal Health Packaging Services

Filadélfia – Estados Unidos

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Monteiro Lobato, 2270

CEP 07190-001 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

Brasil: Macugen*: *Marca Depositada

Marca sob licença de Eyetech Pharmaceuticals, Inc

Fale Pfizer 0800-16-7575

MAC04a