

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**MACUGEN® 0,3 mg, solution injectable**

**DENOMINATION :** Macugen 0,3 mg solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Une seringue pré-remplie unidose délivre 1,65 mg de pegaptanib sodium, correspondant à 0,3 mg de l'oligonucléotide sous forme acide libre, dans un volume nominal de 90 microlitres. Pour tous les excipients, voir Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. La solution est limpide et incolore. **DONNEES CLINIQUES :**

- **Indications thérapeutiques :** Macugen est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir Propriétés pharmacodynamiques).
- **Posologie et mode d'administration :** POUR USAGE INTRAVITREEN UNIQUEMENT. Le traitement par Macugen doit être exclusivement administré par injection intravitréenne et par des ophtalmologistes expérimentés dans ce type d'injections. Macugen 0,3 mg doit être administré toutes les six semaines (9 injections par an) par injection intravitréenne dans l'œil atteint. La solution injectable de Macugen doit être contrôlée visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration (voir Précautions particulières d'élimination). La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection. Après l'injection, des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées chez les patients traités par Macugen. Par conséquent, la perfusion de la tête du nerf optique ainsi que la pression intraoculaire doivent être surveillées. De plus, les risques d'endophtalmie doivent être étroitement surveillés chez les patients dans les deux semaines suivant l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie doit être signalé sans délai (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Lors de la visite à 12 semaines, si un patient ne démontre pas de bénéfice thérapeutique (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle) après 2 injections consécutives de Macugen, l'arrêt ou le report du traitement par Macugen doit être pris en considération.

**Groupes de patients particuliers :**

- **Insuffisance hépatique :** Macugen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population (voir Propriétés pharmacocinétiques).
- **Insuffisance rénale :** Macugen n'a pas été étudié suffisamment chez les patients présentant une clairance de la créatinine < à 20 ml/min. Aucune précaution particulière n'est recommandée pour les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min (voir Propriétés pharmacocinétiques).
- **Enfants et adolescents :** Macugen n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.
- **Patients âgés :** Aucune précaution particulière n'est nécessaire.
- **Sexe :** Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

- **Contre-indications :** Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Comme attendu lors d'une injection intravitréenne, des élévations transitoires de la pression intraoculaire peuvent être observées. En conséquence, après l'injection, la perfusion de la tête du nerf optique doit être surveillée et une élévation de la pression intraoculaire traitée de manière appropriée. Après les injections du pegaptanib, des hémorragies intravitréennes peuvent survenir immédiatement (le jour de l'injection) ou de façon retardée. Les procédures d'injection intravitréenne sont associées à un risque d'endophtalmie ; dans les études cliniques portant sur Macugen, l'incidence d'endophtalmie était de 0,1% par injection. Après commercialisation, des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont oedème de Quincke, ont été observés plusieurs heures après l'administration intravitréenne de pegaptanib. Dans ces cas, il n'a pas été établi de lien direct ni avec Macugen, ni avec l'un des divers médicaments administrés dans le cadre de la procédure de préparation à l'injection, ou avec tout autre facteur.
- **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions médicamenteuses avec Macugen. Le pegaptanib est métabolisé par les nucléases et par conséquent, des interactions médicamenteuses via le cytochrome P450 sont peu probables. Les deux premières études cliniques, menées sur des patients ayant reçu Macugen seul et en association à la thérapie photodynamique (PDT), n'ont pas mis en évidence de différence dans la pharmacocinétique plasmatique du pegaptanib.
- **Grossesse et allaitement :** Le pegaptanib n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal sont insuffisantes, mais ont montré une toxicité de la reproduction à des taux d'exposition systémique élevés (voir Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. L'exposition systémique au pegaptanib, attendue après une administration oculaire, est très faible. Néanmoins, Macugen ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. L'excrétion de Macugen dans le lait maternel n'a pas été établie. L'administration de Macugen est déconseillée pendant l'allaitement.
- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** La vue des patients peut être temporairement floue après l'injection intravitréenne de Macugen. Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.
- **Effets indésirables :** Macugen a été administré à 892 patients pendant un an lors d'études contrôlées (nombre total d'injections : 7 545, nombre moyen d'injections/patient : 8,5), à des doses de 0,3 mg, 1,0 mg et 3,0 mg. Un profil de tolérance similaire a été observé avec les trois doses. Sur les 295 patients qui ont été traités pendant un an avec la dose recommandée de 0,3 mg (nombre total d'injections : 2 478, nombre moyen d'injections/patient : 8,4), 84 % des patients ont présenté un événement indésirable jugé par les investigateurs

## MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME MACUGEN® 0,3 mg, solution injectable

comme étant lié à la procédure d'injection, 3 % des patients ont présenté un événement indésirable grave potentiellement lié à la procédure d'injection et 1 % ont présenté un événement indésirable qui a entraîné l'arrêt du traitement étudié et qui était potentiellement lié à la procédure d'injection. Vingt-sept pour cent (27 %) des patients ont présenté un événement indésirable jugé par les investigateurs comme étant lié au médicament étudié. Deux patients (0,7%) ont présenté des événements indésirables graves potentiellement liés au médicament étudié. Un de ces patients a présenté un anévrisme aortique ; l'autre a présenté un décollement de rétine et une hémorragie rétinienne ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les événements indésirables oculaires graves rapportés chez les patients traités par Macugen comprennent des endophtalmies (12 cas, 1%), des hémorragies rétinienne (3 cas, <1%), des hémorragies vitréennes (2 cas, <1%) et des décollements de rétine (4 cas, <1%). Les données de tolérance décrites ci-dessous résumant tous les événements indésirables potentiellement liés à la procédure et au médicament chez les 295 patients du groupe traité à 0,3 mg. Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et fréquence (très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) et peu fréquents ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ )).

### **Affections psychiatriques**

peu fréquents cauchemar, dépression

### **Affections du système nerveux**

fréquents céphalées

### **Affections oculaires**

Ces effets indésirables oculaires ont été considérés comme étant potentiellement liés au traitement par Macugen (soit à la procédure d'injection, soit à Macugen) et la plupart ont été considérés comme liés à la procédure d'injection.

très fréquents inflammation de la chambre antérieure, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, kératite ponctuée, corps flottants et opacification du corps vitré

fréquents sensations anormales dans l'œil, cataracte, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, œdème conjonctival, conjonctivite, dystrophie de la cornée, atteinte de l'épithélium cornéen, affection de l'épithélium cornéen, œdème cornéen, sécheresse oculaire, endophtalmie, écoulement oculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, prurit oculaire, rougeur oculaire, gonflement de l'œil, œdème de la paupière, sécrétion lacrymale accrue, dégénérescence maculaire, mydriase, gêne oculaire, hypertension oculaire, hématome périorbital, photophobie, photopsie, hémorragie rétinienne, vision floue, baisse d'acuité visuelle, trouble visuel, décollement du corps vitré et affection du corps vitré

peu fréquents asthénopie, blépharite, conjonctivite allergique, dépôts cornéens, hémorragie oculaire, prurit des paupières, kératite, hémorragie du corps vitré, altération des réflexes pupillaires, abrasion de la cornée, exsudats rétinien, ptose de la paupière, cicatrice rétinienne, chalazion, érosion cornéenne, baisse de la pression intraoculaire, réaction au site d'injection, vésicules au site d'injection, décollement de la rétine, affection de la cornée, occlusion de l'artère rétinienne, déchirure de la cornée, ectropion, trouble du mouvement oculaire, irritation de la paupière, hyphéma, affection de la pupille, affection de l'iris, ictère oculaire, uvéite antérieure, dépôt oculaire, iritis, excavation du nerf optique, déformation pupillaire, occlusion de la veine rétinienne et prolapsus du corps vitré

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

peu fréquents surdité, aggravation de la maladie de Ménière, vertiges

### **Affections cardiaques**

peu fréquents palpitations

### **Affections vasculaires**

peu fréquents hypertension, anévrisme aortique

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

fréquents rhinorrhée

peu fréquents rhinopharyngite

### **Affections gastro-intestinales**

peu fréquents vomissement, dyspepsie

### **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés**

peu fréquents dermatite de contact, eczéma, modification de la couleur des cheveux, rash, prurit, sueurs nocturnes

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

peu fréquents dorsalgie

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

peu fréquents fatigue, frissons, endolorissement, douleur thoracique, syndrome grippal

### **Investigations**

peu fréquents élévation de l'activité des gamma-glutamyl transférases

### **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures**

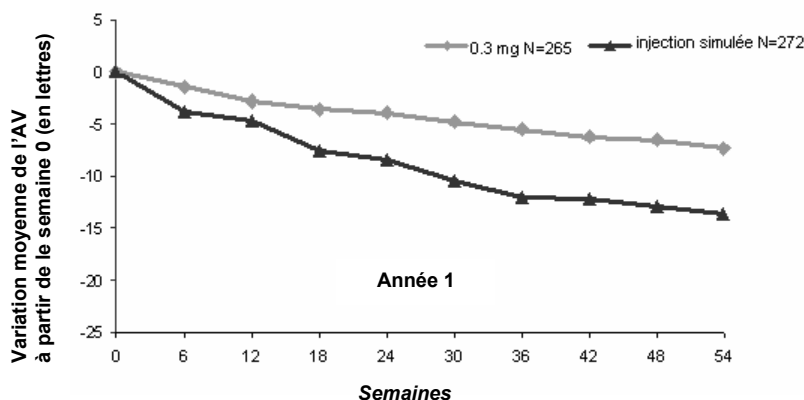
## MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME MACUGEN® 0,3 mg, solution injectable

peu fréquents                      abrasion

Trois cent soixante quatorze (374) patients ont reçu un traitement continu par Macugen sur une période allant jusqu'à deux ans (128 patients à 0,3 mg, 126 patients à 1 mg et 120 patients à 3 mg). Les données de tolérance globales étaient concordantes avec les données de tolérance à un an et aucun nouveau signal n'est apparu. Parmi les 128 patients qui avaient été traités jusqu'à deux ans avec la dose recommandée de 0,3 mg (nombre total d'injections la deuxième année : 913, nombre moyen d'injections la deuxième année : 6,9), il n'a pas été observé d'augmentation significative de la fréquence des événements indésirables comparativement à la fréquence observée pendant la première année. Après commercialisation : De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont oedème de Quincke, ont été rapportés plusieurs heures après l'administration intravitréenne de pegaptanib ainsi que divers médicaments administrés dans le cadre de la procédure de préparation à l'injection (voir Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). • **Surdosage** : Aucun surdosage avec Macugen n'a été décrit dans les essais cliniques.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** • **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : Agents des troubles vasculaires oculaires, code ATC : S01LA03. Le pegaptanib est un oligonucléotide modifié pégylé qui se lie avec une haute spécificité et affinité au facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire (VEGF<sub>165</sub>) en inhibant son activité. Le VEGF est une protéine sécrétée qui induit une angiogenèse, une perméabilité vasculaire et une inflammation, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA. Le VEGF<sub>165</sub> est l'isoforme du VEGF impliquée préférentiellement dans la néovascularisation oculaire pathologique. Chez l'animal, l'inhibition sélective par le pegaptanib s'est révélée aussi efficace pour supprimer la néovascularisation pathologique que l'inhibition totale du VEGF, mais le pegaptanib a épargné le système vasculaire normal, contrairement à l'inhibition totale du VEGF. Des réductions de l'augmentation de la taille totale moyenne de la lésion, de la taille de la néovascularisation choroïdienne (NVC) et de la taille de la diffusion de la fluorescéine ont été observées chez les patients atteints de DMLA traités avec Macugen. Le pegaptanib a été étudié dans deux études identiques (EOP1003, EOP1004) randomisées, en double aveugle, contrôlées, menées sur des patients atteints de DMLA néovasculaire. Un total de 1 190 patients d'un âge médian de 77 ans ont été traités (892 par Macugen, 298 par injection simulée (contrôle)). Au sein de tous les groupes de patients traités, les patients ont reçu en moyenne 8,4 à 8,6 injections sur un total de 9 injections possibles lors de la première année. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une injection intravitréenne simulée soit une injection intravitréenne de pegaptanib 0,3 mg, 1 mg ou 3 mg, toutes les 6 semaines pendant 48 semaines. Le traitement photodynamique par la vertéporfine (PDT) a été administré à la libre appréciation des investigateurs chez les patients présentant des lésions à prédominance visible. Les deux essais ont inclus des patients présentant tous les sous-types de lésions néovasculaires de la DMLA (25 % à prédominance visible, 39 % occulte sans néovaisseaux visibles et 36 % à peine visible), la taille des lésions allant jusqu'à des surfaces de disque de 12 pour lesquelles jusqu'à 50% pouvaient être compliquées d'une hémorragie sous-rétinienne et/ou jusqu'à 25% de cicatrice fibrotique ou de lésion atrophique. Les patients ont pu avoir une PDT préalable. L'acuité visuelle initiale de l'œil étudié était comprise entre 20/40 et 20/320. Après un an, le pegaptanib 0,3 mg a montré un bénéfice thérapeutique statistiquement significatif pour le critère d'efficacité principal, la proportion de patients perdant moins de 15 lettres d'acuité visuelle (analyse groupée prédéfinie, pegaptanib 0,3 mg 70 % versus injection simulée 55 %, p=0,0001 ; EOP1003 pegaptanib 0,3 mg 73 % versus injection simulée 59 %, p=0,0105 ; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% versus injection simulée 52 %, p=0,0031).

Variation moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps ; Année 1 ; en ITT (intention de traiter) (LOCF – dernière observation reportée)



N : nombre de patients inclus

Le pegaptanib 0,3 mg a montré un bénéfice thérapeutique quel que soit le sous-type de lésion, la taille des lésions, l'acuité visuelle, mais aussi quel que soit l'âge, le sexe, la pigmentation de l'iris au début de l'essai, et qu'il y ait eu une utilisation de la PDT avant l'essai et/ou au début de l'essai. A la fin de la première année

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**MACUGEN® 0,3 mg, solution injectable**

(semaine 54), 1 053 patients ont été randomisés à nouveau, soit pour continuer, soit pour arrêter le traitement jusqu'à la semaine 102. En moyenne, le bénéfice du traitement s'est maintenu à la semaine 102 avec une préservation persistante de l'acuité visuelle chez les patients re-randomisés pour la poursuite du traitement par le pegaptanib. Les patients re-randomisés pour l'arrêt du traitement par le pegaptanib après 1 an ont présenté une perte d'acuité visuelle lors de la deuxième année.

**Résumé des variations moyennes de l'acuité visuelle à partir de la valeur initiale jusqu'aux semaines 6, 12, 54 et 102 (LOCF – dernière observation reportée)**

	EOP1003			EOP1004		
	0,3-0,3	0,3-arrêt	Injection simulée-injection simulée/injection simulée + arrêt	0,3-0,3	0,3-arrêt	Injection simulée-injection simulée/injection simulée + arrêt
N	67	66	54	66	66	53
Variation moyenne de l'AV Semaine 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Variation moyenne de l'AV Semaine 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Variation moyenne de l'AV Semaine 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Variation moyenne de l'AV Semaine 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Sur la période des deux ans, les données montrent que le traitement par Macugen doit être initié aussi précocement que possible. En cas de maladie avancée, l'initiation et la poursuite du traitement par Macugen doivent prendre en compte les risques pour une vision utile à l'œil. L'administration de Macugen simultanément dans les deux yeux n'a pas été étudiée. La tolérance et l'efficacité de Macugen au-delà de deux ans n'ont pas été démontrées. • **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : Chez l'animal, après une administration intravitréenne, le pegaptanib est lentement absorbé dans la circulation systémique à partir de l'œil. Le taux d'absorption à partir de l'œil constitue le facteur limitant de la disponibilité du pegaptanib chez l'animal, et probablement chez l'homme. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique apparente moyenne  $\pm$  écart type du pegaptanib après une dose monoculaire de 3 mg (soit 10 fois la dose recommandée) est de  $10 \pm 4$  jours. Chez l'homme, après une dose monoculaire de 3 mg, une concentration plasmatique maximale moyenne d'environ 80 ng/ml est observée dans les 1 à 4 jours. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique / temps (ASC) est d'environ 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  à cette dose. Le pegaptanib ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par injection intravitréenne toutes les 6 semaines. Aux doses inférieures à 0,5 mg/œil, les concentrations plasmatiques du pegaptanib ne devraient pas être supérieures à 10 ng/ml. La biodisponibilité absolue du pegaptanib après une administration intravitréenne n'a pas été évaluée chez l'homme, mais elle est d'environ 70 à 100 % chez le lapin, le chien et le singe. Chez les animaux ayant reçu dans les deux yeux des doses du pegaptanib allant jusqu'à 0,5 mg/œil, les concentrations plasmatiques étaient 0,03 % à 0,15 % de celles observées dans l'humeur vitrée. Distribution / Métabolisme / Excrétion : Chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, le pegaptanib est distribué principalement dans le volume plasmatique et il est peu distribué dans les tissus périphériques après une administration intraveineuse. Chez le lapin et vingt-quatre heures après une administration intravitréenne dans les deux yeux d'une dose radiomarquée de pegaptanib, la radioactivité était essentiellement distribuée dans l'humeur vitrée, la rétine et l'humeur aqueuse. Après des administrations intravitréennes et intraveineuses de pegaptanib radiomarqué à des lapins, les concentrations de radioactivité les plus élevées (à l'exception de l'œil ayant reçu la dose par voie intravitréenne) ont été observées dans le rein. Chez le lapin, le composant nucléotidique 2'-fluorouridine est détecté dans le plasma et l'urine après l'administration intraveineuse ou intravitréenne d'une dose unique de pegaptanib radiomarqué. Le pegaptanib est métabolisé par des endo et des exonucléases. Chez le lapin, le pegaptanib est éliminé principalement dans l'urine sous forme de substance mère et de métabolites. **Populations particulières** : La pharmacocinétique du

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**MACUGEN® 0,3 mg, solution injectable**

pegaptanib est identique chez les patients de sexe masculin ou féminin, et dans la tranche d'âge de 50 à 90 ans. Le pegaptanib sodium n'a pas été étudié suffisamment chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min. Une diminution de la clairance de la créatinine en-dessous de 20 ml/min peut être associée à une augmentation jusqu'à 2,3 fois de l'ASC du pegaptanib. Aucune précaution particulière n'est nécessaire pour les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min traités avec la dose recommandée de 0,3 mg de pegaptanib sodium. La pharmacocinétique du pegaptanib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition systémique chez ce type de patients est supposée rester dans des limites bien tolérées, puisqu'une dose 10 fois plus élevée (3 mg/œil) a été bien tolérée. • **Données de sécurité préclinique** : Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'existe pas d'études sur le potentiel carcinogène du pegaptanib. Le pegaptanib n'a pas entraîné de toxicité maternelle ni démontré de tératogénicité ou de mortalité fœtale chez la souris lors de l'administration intraveineuse de doses allant de 1 à 40 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel (5 %) et un retard minimal d'ossification des phalanges des pattes de devant ont été observés uniquement à des taux d'exposition basés sur une ASC de plus de 300 fois supérieure à celle attendue chez l'homme. Ces résultats sont donc considérés comme ayant une pertinence clinique limitée. Dans le groupe 40 mg/kg/jour, les concentrations du pegaptanib dans le liquide amniotique représentaient 0,05 % des taux plasmatiques maternels. Il n'y a pas d'études de toxicité de la reproduction chez le lapin. Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'accouplement des mâles ou des femelles ou les indices de fertilité. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Liste des excipients** : Chlorure de sodium. Phosphate monosodique monohydraté. Phosphate disodique heptahydraté. Hydroxyde de sodium. Acide chlorhydrique. Eau pour préparations injectables. **Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation** : 18 mois. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Macugen est présenté en conditionnement unidose. Chaque conditionnement est constitué d'un étui dans une boîte, contenant une seringue pré-remplie de 1 ml, en verre de type 1, fermée par le bouchon du piston en élastomère et la tige préfixée du piston, maintenue par un clip de fixation en plastique. La seringue est munie d'un adaptateur luer-lock en polycarbonate et l'embout est fermé par un capuchon en élastomère. L'aiguille n'est pas fournie dans le conditionnement. **Précautions particulières d'élimination** : Macugen est destiné à un usage unique exclusivement. Si la solution présente un aspect trouble, ou en présence de particules ou de signes de dommages à la seringue, ou bien si le clip de fixation en plastique est manquant ou n'est pas fixé à la seringue, Macugen ne doit pas être utilisé. Avant l'administration, la seringue doit être retirée du clip de fixation en plastique et le capuchon enlevé. Une aiguille de 27 ou 30 G (12,7 mm) doit être fixée sur l'adaptateur luer-lock pour permettre l'administration du produit. La présence de bulles dans la seringue doit être vérifiée avec l'aiguille pointée vers le haut. S'il y a des bulles, la seringue doit être délicatement tapotée avec un doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface de la seringue. Puis, le piston doit être lentement poussé pour refouler les bulles à l'extérieur de la seringue. Le bouchon du piston ne doit pas être retiré. La dernière nervure du bouchon du piston (la plus près de la tige du piston) ne doit pas être poussée au-delà du repère de la dose indiqué sur la seringue. Immédiatement avant l'administration, cette dernière nervure du bouchon doit être alignée avec le repère de la dose pour assurer la délivrance de la dose appropriée. A cette étape, tout le contenu de la seringue doit être injecté. Macugen doit être conservé au réfrigérateur. La solution à injecter doit atteindre la température ambiante avant d'être injectée. Macugen doit être jeté s'il reste à température ambiante plus de deux semaines. Afin de prévenir toute contamination, la seringue de Macugen ne doit pas être retirée de son étui avant que le patient n'ait été préparé pour l'injection. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS** : EU/1/05/325/002. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : Seringue pré-remplie, boîte de 1 : n° 382 608.3. **PRIX** : 729, 14 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Remb Sec. Soc. à 100 %. Collect.

**MEDICAMENT D'EXCEPTION**

Prescription sur une ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des mentions de la fiche d'information thérapeutique.

**EXPLOITANT** : Pfizer – 23- 25 avenue du Dr. Lannelongue – 75014 PARIS. Tél (information médicale) : 01 58 07 34 40. **Date de révision d'AMM** : 21/12/07. Version 001-03/08.