

MONOGRAPHIE

PrMACUGEN*
(pegaptanib sodique injectable)

Seringue préremplie
contenant 0,3 mg de pegaptanib sodique/90 µL
(équivalant à la partie oligonucléotide)

**Inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (inhibiteur du VEGF₁₆₅)
pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge**

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

N° de contrôle : 165843

* M.C. de (OSI) Eyetech, Inc.
Pfizer Canada inc., licencié

©Pfizer Canada inc., 2013

Date de préparation :
25 avril 2005

Date de révision :
25 septembre 2013

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
STABILITÉ ET CONSERVATION	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ÉTUDES CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	34

Pr MACUGEN*
(pegaptanib sodique injectable)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Injection intravitréenne	Solution stérile / 0,3 mg	Sans objet. <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) est indiqué pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne (NVC) sous-fovéale consécutive à la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

CONTRE-INDICATIONS

MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une infection oculaire ou périoculaire évolutive ou présumée ou présentant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la préparation. *Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

RÉSERVÉ À L'USAGE OPHTALMIQUE

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Fonctions hépatique et rénale

MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ni fait l'objet d'études rigoureuses chez des patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min). Par conséquent,

les médecins doivent exercer leur jugement clinique avant de décider d'administrer MACUGEN à ces populations de patients.

Système immunitaire

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, de rares cas de choc anaphylactique ou de réactions anaphylactoïdes, y compris d'œdème angioneurotique, ont été signalés à la suite de l'administration du pegaptanib par voie intravitréenne. Aucune relation de cause à effet n'a pu être établie entre les réactions observées et le pegaptanib ou tout autre médicament administré dans le cadre de la procédure, ou encore d'autres facteurs (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Immunogénicité : Aucun anticorps IgG anti-pegaptanib sodique n'a été décelé chez les patients traités par MACUGEN.

Ophthalmologie

Pression intraoculaire accrue : Des élévations transitoires de la pression intraoculaire (≥ 35 mmHg) ont été observées peu après l'injection (généralement dans les 30 minutes suivantes) chez 9 % des patients traités par MACUGEN. Par conséquent, il faut surveiller l'irrigation de la papille optique et la pression intraoculaire, et les prendre en charge de manière adéquate (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Dans le cadre des études de pharmacovigilance, on a constaté un risque d'élévation soutenue de la pression intraoculaire associé à l'administration répétée de MACUGEN par voie intravitréenne (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance*). Ce phénomène n'est pas unique au traitement par MACUGEN; il a aussi été observé après l'injection intravitréenne d'autres inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Endophtalmie : Les injections intravitréennes sont liées à un risque d'endophtalmie. Une endophtalmie peut survenir dans la première semaine suivant l'injection (0,14 % par injection dans le groupe traité par MACUGEN au cours des essais cliniques). MACUGEN doit toujours être administré selon une technique d'injection aseptique, et l'état des patients doit être surveillé durant la semaine suivant l'injection afin qu'un traitement précoce puisse être prescrit, en cas d'infection (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Cataractes traumatiques : La plupart des manifestations ont été associées au contact entre l'aiguille pour injection intravitréenne et le cristallin et/ou à la pénétration de l'aiguille dans le cristallin. Il faut donc employer une technique d'injection appropriée pour ne pas toucher au cristallin ni le perforer.

De graves effets indésirables peuvent survenir si tout le contenu de la seringue est injecté; c'est pourquoi il faut expulser l'excédent de médicament avant l'injection.

Renseignements destinés aux patients

Dans les jours suivant l'administration de MACUGEN, les patients sont exposés à un risque d'endophtalmie. Si l'œil devient rouge, sensible à la lumière ou douloureux ou si la vision est modifiée, le patient doit consulter immédiatement son ophtalmologiste. Les patients traités par MACUGEN doivent être informés qu'un suivi ophtalmique approprié s'impose.

Populations particulières

Grossesse

Des études de toxicologie du développement ont été menées chez des souris ayant reçu le pegaptanib sodique par voie intraveineuse à des doses de 1 à 40 mg/kg par jour. Le pegaptanib sodique n'a pas été toxique pour la mère et n'a été associé à aucun signe de tératogénicité ou de mortalité fœtale. Une réduction du poids corporel (5 %) et une ossification tardive des phalanges des pattes avant ont été notées chez les fœtus du groupe traité par la dose de 40 mg/kg par jour. La fréquence de telles anomalies est demeurée dans les limites observées chez des témoins historiques pour cette espèce. Dans le groupe traité par la dose de 40 mg/kg par jour, les concentrations plasmatiques maximales de pegaptanib sodique chez les mères ont été 20 000 fois supérieures à celles qui ont été mesurées chez les êtres humains (groupe ayant reçu la dose de 3 mg, soit 10 fois la dose recommandée). Le pegaptanib sodique traverse la barrière placentaire chez la souris. Dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg par jour, les concentrations de pegaptanib sodique dans le liquide amniotique ont atteint 0,05 % des concentrations plasmatiques chez les mères. La dose de 40 mg/kg est environ 7000 fois plus élevée que la dose ophtalmique monoculaire de 0,3 mg/œil recommandée chez l'être humain.

Aucune étude n'a été menée sur l'emploi de MACUGEN pendant la grossesse. On ignore si le pegaptanib sodique peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à la femme enceinte. MACUGEN doit être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Allaitement

On ignore si MACUGEN est excrété dans le lait maternel.

Utilisation chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de MACUGEN chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

Utilisation chez la personne âgée

Environ 94 % (834/892) des patients traités par MACUGEN étaient âgés de 65 ans ou plus, et quelque 62 % d'entre eux (553/892) avaient au moins 75 ans. L'effet du traitement et l'exposition générale n'ont présenté aucune différence en fonction de l'âge.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) a été administré à 892 patients lors d'études comparatives pendant une période maximale de 1 an (nombre total d'injections = 7545, nombre moyen d'injections par patient = 8,5) à des doses de 0,3 mg, de 1,0 mg et de 3,0 mg. Toutes ces doses ont affiché un tableau d'innocuité similaire. En outre, 128 patients ont continué de recevoir MACUGEN à raison de 0,3 mg pendant une période pouvant aller jusqu'à deux ans. Les données d'innocuité décrites ci-dessous résument l'expérience acquise auprès de 128 patients ayant reçu la dose recommandée de 0,3 mg pendant une période maximale de deux ans (nombre total d'injections = 2078, nombre moyen d'injections par patient = 15,6).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables oculaires

Les effets indésirables oculaires s'étant manifestés dans l'œil étudié chez $\geq 1\%$ des patients du groupe MACUGEN à 0,3 mg et pouvant être au moins associés au médicament à l'étude ou à l'injection sont présentés ci-dessous.

Tableau 1 - Fréquence (%) des effets indésirables s'étant manifestés dans l'œil étudié chez $\geq 1\%$ des patients traités par MACUGEN à 0,3 mg pendant une période pouvant atteindre deux ans et pouvant être au moins associés à ce médicament – Cohorte des études EOP1003 et EOP1004 – Population ayant servi à l'évaluation de l'innocuité

Fréquence (%)		
Terme recommandé selon MedDRA	Macugen à 0,3 mg n = 128	Injection simulée n = 51
Kératite ponctuée	48 (38 %)	21 (41 %)
Corps flottants dans le vitré	45 (35 %)	7 (14 %)
Douleur oculaire	44 (34 %)	15 (29 %)
Pression intraoculaire accrue	34 (27 %)	3 (6 %)
Opacités dans le vitré	28 (22 %)	8 (16 %)
Inflammation de la chambre antérieure	22 (17 %)	2 (4 %)
Œdème cornéen	20 (16 %)	7 (14 %)
Irritation oculaire	15 (12 %)	7 (14 %)
Rougeur oculaire	15 (12 %)	7 (14 %)
Sensation anormale dans l'œil	14 (11 %)	7 (14 %)
Cataracte	14 (11 %)	2 (4 %)

Hémorragie de la conjonctive	14 (11 %)	6 (12 %)
Écoulement oculaire	14 (11 %)	7 (14 %)
Troubles de la vision non spécifiés	14 (11 %)	3 (6 %)
Gêne oculaire	12 (9 %)	4 (8 %)
Troubles du vitré non spécifiés	12 (9 %)	0 (0 %)
Larmoiement accru	11 (9 %)	6 (12 %)
Prurit oculaire	9 (7 %)	6 (12 %)
Photophobie	9 (7 %)	4 (8 %)
Perte d'acuité visuelle	8 (6 %)	2 (4 %)
Hyperémie de la conjonctive	7 (5 %)	3 (6 %)
Trouble de l'épithélium cornéen	7 (5 %)	1 (2 %)
Photopsie	7 (5 %)	1 (2 %)
Vision trouble	7 (5 %)	5 (10 %)
Œdème de la conjonctive	6 (5 %)	2 (4 %)
Décollement du vitré	6 (5 %)	2 (4 %)
Conjonctivite	3 (2 %)	0 (0 %)
Anomalie de l'épithélium cornéen	3 (2 %)	4 (8 %)
Sécheresse oculaire non spécifiée	3 (2 %)	5 (10 %)
Œdème palpébral	3 (2 %)	4 (8 %)
Hémorragie vitréenne	3 (2 %)	0 (0 %)
Dépôts dans l'oeil	2 (2 %)	0 (0 %)
Ptose palpébrale	2 (2 %)	0 (0 %)
Kératite	2 (2 %)	2 (4 %)
Mydriase	2 (2 %)	1 (2 %)

Les effets indésirables oculaires survenus dans l'œil étudié et signalés par un seul chercheur et pouvant être au moins associés au médicament à l'étude ou à l'injection chez un seul (< 1 % de tous les patients) des patients ayant reçu MACUGEN à 0,3 mg étaient les suivants : uvéite antérieure, blépharite, conjonctivite allergique, abrasion de la cornée, dépôts dans la cornée, érosion de la cornée, diplopie, endophtalmie, inflammation oculaire non spécifiée, enflure oculaire, saignement palpébral, troubles palpébraux non spécifiés, irritation palpébrale, encroûtement de la paupière, prurit palpébral, kératoconjonctivite sèche, kératopathie non spécifiée, dégénérescence maculaire, ictère oculaire, excavation papillaire, déformation de la pupille, troubles de la pupille non spécifiés, altération du réflexe pupillaire, occlusion de l'artère rétinienne, spasme de l'artère rétinienne, hémorragie rétinienne, cicatrice sur la rétine, téléangiectasie rétinienne.

Au cours de la première année, les effets indésirables oculaires suivants ont été signalés dans l'œil étudié chez les 892 patients traités par MACUGEN et ont été considérés comme graves, toutes causes confondues : endophtalmie (12 cas, 1 %), décollement de la rétine (4 cas, < 1 %), hémorragie rétinienne (3 cas, < 1 %), cataracte (3 cas, < 1 %), cataracte traumatique (3 cas, < 1 %), hémorragie vitréenne (2 cas, < 1 %), glaucome non spécifié (1 cas, < 1 %), uvéite non spécifiée (1 cas, < 1 %), élévation de la pression intraoculaire (1 cas, < 1 %).

Aucun effet indésirable oculaire grave n'a été signalé dans l'œil étudié au cours de la deuxième année du traitement continu par MACUGEN à 0,3 mg (128 patients).

On a signalé que les effets indésirables oculaires suivants dans l'œil étudié n'étaient pas liés au médicament à l'étude ni à l'injection chez ≥ 1 % des patients ayant reçu MACUGEN à 0,3 mg : perte d'acuité visuelle, cataracte, troubles de la vision non spécifiés, kératite ponctuée, blépharite, hémorragie rétinienne, vision trouble, sécheresse oculaire non spécifiée, douleur oculaire, dégénérescence maculaire, conjonctivite, prurit oculaire, corps flottants dans le vitré, écoulement oculaire, photopsie, opacification de la capsule postérieure, opacités dans le vitré, larmoiement accru, sensation anormale dans l'œil, inflammation de la chambre antérieure, dystrophie cornéenne, irritation oculaire, pression intraoculaire accrue, orgelet interne, photophobie, exsudat rétinien, daltonisme non spécifié, abrasion cornéenne, œdème cornéen, œdème palpébral, kératite, kératopathie non spécifiée, gêne oculaire, œdème rétinien et décollement du vitré.

Effets indésirables non oculaires

Chez les 128 patients traités par MACUGEN à 0,3 mg pendant une période maximale de deux ans, les données d'innocuité globales ont corroboré les résultats obtenus après la première année, et aucune nouvelle déclaration portant sur l'innocuité n'a été mise au jour au cours de la deuxième année.

Les effets indésirables non oculaires que l'on a signalés comme probablement liés au médicament à l'étude ou à l'injection s'étant manifestés chez > 1 % des patients du groupe traité par MACUGEN à 0,3 mg sont les céphalées et la rhinorrhée.

Les effets indésirables non oculaires qu'un seul chercheur a signalés comme probablement liés au médicament à l'étude ou à l'injection chez un seul patient (< 1 % de tous les patients du groupe traité par MACUGEN à 0,3 mg) étaient les suivants : tachycardie non spécifiée, vertiges, dyspepsie, vomissements non spécifiés, douleur thoracique, fatigue, sensibilité non spécifiée, hypersensibilité au médicament, abrasion cornéenne, érosion de la cornée, hématome périorbitaire, dorsalgie, cauchemars, dermatite de contact, eczéma prurigineux et hypertension non spécifiée.

Les effets indésirables non oculaires graves suivants ont été signalés chez > 1 % des patients du groupe MACUGEN à 0,3 mg, toutes causes confondues : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, accident cérébrovasculaire, douleur thoracique, chute, pneumonie non spécifiée, cancer de la prostate non spécifié, embolie pulmonaire, accident ischémique transitoire, rétention urinaire.

Les effets indésirables non oculaires, toutes causes confondues, s'étant manifestés chez < 1 % des patients du groupe traité par MACUGEN à 0,3 mg (un patient chacun) sont les suivants : cancer du sein non spécifié, occlusion de la carotide, sténose de la carotide, syndrome d'hyperréflexivité du sinus carotidien, insuffisance circulatoire cérébrale, exacerbation de la maladie obstructive chronique des voies respiratoires, confusion, occlusion de l'artère coronaire, dépression, étourdissements, sténose du duodénum, cancer de l'endomètre non spécifié, fracture du bassin non spécifiée, candidose gastrointestinale, hématurie, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, hypertension non spécifiée, crise hypertensive, arthrose localisée, carcinome malpighien du poumon de stade non déterminé, métastases au cerveau, calculs rénaux, hypotension orthostatique, maladie de Parkinson non spécifiée, douleur consécutive à l'intervention, cancer de la prostate, fracture

d'une branche pubienne, œdème pulmonaire non spécifié, adénocarcinome rénal de stade non déterminé, infarctus du myocarde silencieux, tachycardie non spécifiée et thrombocytopénie.

Les effets indésirables non oculaires **que l'on signale et définit comme non liés au médicament à l'étude** ou à l'injection chez > 1 % des patients du groupe traité par MACUGEN à 0,3 mg comprennent ce qui suit : douleur abdominale non spécifiée, abrasion non spécifiée, anémie non spécifiée, angine de poitrine, arthralgie, arthrite non spécifiée, aggravation de l'arthrite non spécifiée, asthénie, fibrillation auriculaire, dorsalgie, troubles de l'équilibre non spécifiés, carcinome basocellulaire, hypertrophie bénigne de la prostate, augmentation de la créatininémie, éperon osseux, bronchite non spécifiée, insuffisance cardiaque congestive, occlusion de la carotide, accident cérébrovasculaire, douleurs thoraciques, constipation, contusions, abrasion cornéenne, cardiopathie ischémique non spécifiée, toux, dépression, cutis laxa, diarrhée non spécifiée, diabète non spécifié, étourdissements, dyspepsie, dyspnée non spécifiée, emphysème, épistaxis, chute, fatigue, fracture du bassin non spécifiée, infection fongique non spécifiée, gastroentérite virale non spécifiée, reflux gastro-œsophagien pathologique, hématome non spécifié, hématurie, céphalées, zona, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hyperlipidémie non spécifiée, hypersensibilité non spécifiée, hypertension non spécifiée, aggravation de l'hypertension, hypoacousie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypotension non spécifiée, grippe, infection des voies respiratoires supérieures non spécifiée, insomnie, pression intraoculaire accrue, infection des voies respiratoires inférieures non spécifiée, malaises, crampes musculaires, faiblesse musculaire non spécifiée, congestion nasale, nasopharyngite, nausées, compression des nerfs, nervosité, œdème périphérique, arthrose non spécifiée, douleurs dans les membres, hématome périorbitaire, pharyngite, œdème qui prend le godet, épanchement pleural, exacerbation de la maladie obstructive chronique des voies respiratoires, pneumonie non spécifiée, douleur consécutive à l'intervention, congestion pulmonaire, embolie pulmonaire, pyrexie, cancer de la prostate non spécifié, sinusite non spécifiée, carcinome cutané non spécifié, kystes de la peau non spécifiés, lacération de la peau, lésion cutanée non spécifiée, acouphènes, accident ischémique transitoire, rétention urinaire, infection urinaire non spécifiée, vertiges, vomissements non spécifiés, thrombocytopénie et perte de poids.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucun résultat n'a permis d'établir un lien entre l'administration de MACUGEN et l'apparition d'anomalies cliniques importantes.

Pharmacovigilance : De rares cas de choc anaphylactique ou de réactions anaphylactoïdes, y compris d'œdème angioneurotique, ont été signalés à la suite de l'administration du pegaptanib ou de tout autre médicament administré dans le cadre de la procédure. Des cas d'augmentation considérable de la pression intraoculaire sont survenus lorsque l'excédent de médicament contenu dans la seringue préremplie n'a pas été expulsé avant l'injection (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Des cas d'élévation soutenue de la pression intraoculaire après l'administration répétée par voie intravitréenne de MACUGEN ont été signalés dans le cadre des études de pharmacovigilance. Ce phénomène n'est pas unique au traitement par MACUGEN; il a aussi été observé après l'injection intravitréenne d'autres inhibiteurs du VEGF. Dans le cadre d'une étude d'observation et de

pharmacovigilance, on a constaté que la probabilité pour tous les patients de présenter une élévation de la pression intraoculaire, qu'elle soit soutenue ou non, était multipliée par un facteur de 1,128 avec chaque injection additionnelle ($p = 0,0003$).

Les autres effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance figurent ci-dessous. Il convient de noter que, vu la nature aléatoire de la pharmacovigilance, il est difficile de déterminer avec certitude si un effet signalé était vraiment causé par MACUGEN ou d'établir un lien de causalité fiable dans des cas particuliers. Les effets indésirables graves, signalés une fois ou plus dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par MACUGEN à 0,3 mg étaient les suivants : prolongation du temps de céphaline activé, réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, cécité, décollement choroïdien, maladie cœliaque, polypes au côlon, mort, sensations anormales, hématochézie (émission de selles sanglantes), hémoptysie, hémorragie, hémorragie intracrânienne, purpura thrombopénique idiopathique, inflammation, blessure, uvéite postérieure, uvéite intermédiaire, uvéite antérieure, perte de conscience, adénocarcinome pulmonaire, affections pulmonaires, névrite, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque, maladie obstructive des voies respiratoires, hémorragie pulmonaire, masse aux poumons, éruption cutanée généralisée, décollement de la rétine, néovascularisation de la rétine, déchirure de la rétine, syncope, artérite temporale, tremblements, urticaire, hyalite, diminution du nombre des globules blancs.

Les effets indésirables qui n'étaient pas graves et apparaissaient chez plus d'un patient sont les suivants : arthropathie, diarrhée, manque d'efficacité du médicament, dysphagie, affection oculaire, corps étrangers dans l'œil, accélération de la fréquence cardiaque, gêne au point d'injection, douleur au point d'injection, myalgie, hyperémie oculaire, douleur, affections de la sclérotique, urticaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

MACUGEN n'a pas fait l'objet d'études sur les interactions médicamenteuses. Le pegaptanib sodique est métabolisé par des nucléases et est peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450.

Aucune différence apparente n'a été observée au chapitre de la pharmacocinétique plasmatique du pegaptanib lors d'une étude clinique réalisée chez des patients traités par MACUGEN en monothérapie (aucune TPD dans les 6 semaines précédant ou suivant l'administration de MACUGEN) et en association avec une TPD (TPD dans les 6 semaines précédant ou suivant l'administration de MACUGEN).

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses avec des protéines plasmatiques spécifiques. Les études pharmacodynamiques menées *in vitro* ne semblent toutefois pas indiquer de telles interactions.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été mise au jour.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été mise au jour.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) à 0,3 mg doit être injecté 1 fois toutes les 6 semaines par voie intravitréenne dans l'œil admissible. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent au préalable faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence de particules et d'une altération de la couleur.

La seringue préremplie contient un excédent de médicament. Voir **Administration** afin de prendre connaissance de la marche à suivre pour expulser le volume excédentaire avant l'injection.

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez l'une ou l'autre des populations particulières étudiées (c.-à-d. selon le sexe et chez les personnes âgées).

Administration

Seringue à aiguille intégrée : Pour injecter le contenu de la seringue, fixer la tige du piston fileté en plastique au bouchon de caoutchouc placé dans le corps de la seringue. Ne pas tirer le piston par la suite. Retirer le capuchon de la seringue pour administrer le produit.

Seringue Luer-Lok : Ne pas tirer le piston. La dernière nervure sur le bouchon du piston (la plus près de la tige du piston) ne doit pas être enfoncée plus loin que le trait indiquant la dose sur la seringue. Juste avant l'administration du produit, la dernière nervure du bouchon doit être alignée sur le trait indiquant la dose pour assurer l'injection de la dose appropriée. À cette étape, tout le contenu de la seringue doit être injecté.

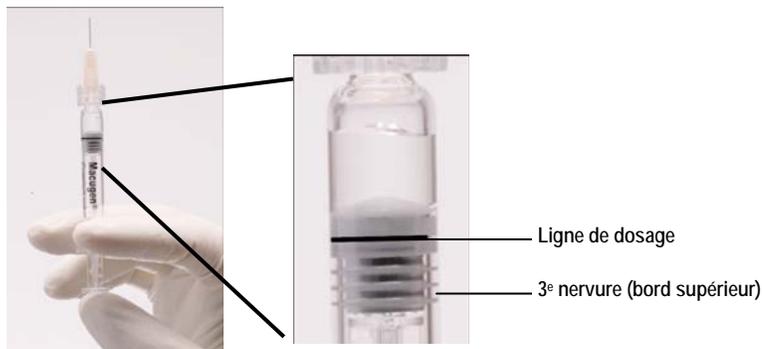
La seringue préremplie contient un excédent de médicament. Veuillez suivre les instructions ci-après pour expulser le volume excédentaire avant l'injection.

Pour ne pas compromettre la stérilité du produit, il faut éviter de tirer le piston.

1. Retirez la seringue du clip de fixation en plastique.
2. Dévissez et enlevez le bouchon.
3. Fixez l'aiguille d'administration stérile fournie en la vissant à l'embout de la seringue.
— Vous pouvez utiliser une autre aiguille d'administration stérile au lieu de celle fournie avec la seringue.
Retirez la gaine en plastique qui recouvre l'aiguille.
4. En tenant la seringue avec son aiguille pointée vers le haut, vérifiez si elle contient des bulles. Le cas échéant, tapotez délicatement la seringue pour faire remonter les bulles à la surface tout près de l'aiguille, puis enfoncez **LENTEMENT** le piston pour les éliminer et expulser l'excédent de médicament, jusqu'à ce que le **bord supérieur de la 3^e nervure de l'obturateur du piston soit aligné avec la ligne de dosage noire (voir la figure 2 ci-dessous)**.
5. Injectez tout le contenu restant de la seringue.

AVANT l'injection

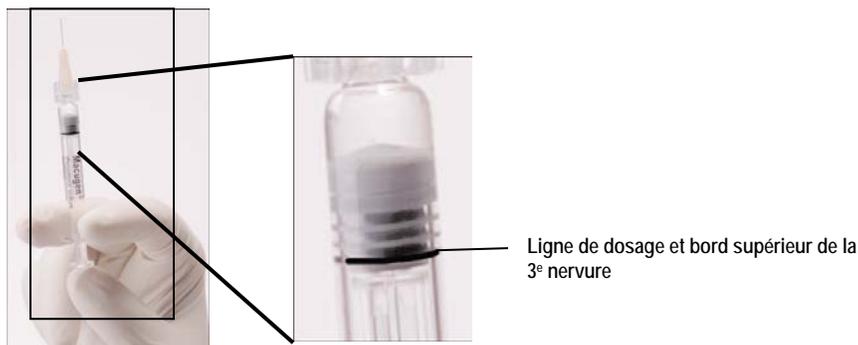
Figure 1. Avant l'expulsion des bulles d'air et de l'excédent de médicament



(Le nombre de bulles d'air qui se forment peut varier.)

PRÊTE à l'injection

Figure 2. Après l'expulsion des bulles d'air et de l'excédent de médicament



Pour optimiser l'innocuité du traitement lors des essais cliniques, l'injection a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées, comprenant le port de gants stériles et l'usage d'un champ et d'un spéculum ophtalmologique stériles. L'injection a été précédée d'une anesthésie adéquate, de l'administration de gouttes antibiotiques et d'un lavage par une solution de povidone-iode (ou un autre désinfectant approprié). Chez les patients allergiques ou intolérants à la solution de povidone-iode, le médecin traitant pouvait prescrire des gouttes topiques contenant un antibiotique à large spectre dans les 3 jours précédant l'intervention. Il était déconseillé aux médecins traitants d'effectuer une paracentèse avant l'injection. Le traitement par un antibiotique à large spectre, administré sous forme de gouttes, devait se poursuivre 2 jours après l'injection.

Avant de procéder à l'injection intravitréenne, il faut faire l'anamnèse de tout type de réactions d'hypersensibilité antérieures (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Après l'injection, il faut surveiller l'état des patients afin de déceler une élévation de la pression intraoculaire et des signes d'endophtalmie. La surveillance peut consister à vérifier l'irrigation de la papille optique après l'injection, à effectuer une tonométrie dans les 30 minutes suivant l'injection et à assurer le suivi approprié dans les 7 jours suivants. Les patients doivent signaler tout symptôme évocateur d'endophtalmie dans les plus brefs délais, quel que soit le moment après l'injection.

L'innocuité et l'efficacité d'un traitement par MACUGEN administré simultanément dans les 2 yeux n'ont pas été évaluées.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) n'a été signalé lors des essais cliniques. La plus forte dose administrée à des patients lors des études cliniques a été de 3 mg par œil, ce qui représente 10 fois la dose thérapeutique recommandée (0,3 mg). Les effets indésirables observés à la dose de 3 mg ont été similaires à ceux qui ont été relevés aux doses de 0,3 mg ou de 1 mg. Aucun autre effet indésirable n'a été répertorié, mais l'efficacité a été réduite aux doses supérieures à 1 mg.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) est un antagoniste sélectif du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Le VEGF est une protéine sécrétée qui forme une liaison sélective avec ses récepteurs, situés principalement sur la surface des cellules endothéliales vasculaires, et les active. Le VEGF provoque l'angiogenèse, la perméabilité vasculaire et l'inflammation, toutes considérées comme des facteurs contribuant à l'évolution de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'une des principales causes de cécité¹⁰. Le VEGF intervient dans la rupture de la barrière hémato-rétinienne et dans la néovascularisation oculaire pathologique².

Le pegaptanib sodique est un aptamère pégylé, un oligonucléotide modifié, pouvant adopter une conformation tridimensionnelle qui lui permet de se lier au VEGF extracellulaire avec une forte

affinité et une grande sélectivité^{3,13}. Le pegaptanib sodique se lie à la principale isoforme pathologique du VEGF, soit le VEGF₁₆₅ extracellulaire, avec une forte affinité ($K_d = 200$ pM) et une grande spécificité, empêchant ainsi le VEGF₁₆₅ de se fixer à ses récepteurs VEGF¹¹. Cependant, on n'a pratiquement décelé aucune liaison entre l'aptamère non pégylé et le VEGF₁₂₁ ou les protéines associées au VEGF, le VEGF-B, le VEGF-C, et le facteur de croissance placentaire (PIGF) lors des dosages par liaison sur filtre réalisés in vitro. Le pegaptanib sodique ne se lie pas de façon significative au VEGF₁₂₁. Dans des modèles animaux, le VEGF₁₆₄ (homologue du VEGF₁₆₅ humain chez les rongeurs) a subi une régulation positive spécifique en cas de maladie. L'inhibition sélective du VEGF₁₆₄ par le pegaptanib sodique s'est révélée aussi efficace que l'inhibition pan-VEGF pour supprimer la néovascularisation pathologique⁷; toutefois, le système vasculaire normal a été épargné par le pegaptanib sodique, alors qu'il a été affecté en présence d'une inhibition pan-VEGF.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de MACUGEN ne sont pas bien définies chez l'être humain.

Absorption

Chez l'animal, le pegaptanib sodique est absorbé lentement dans la circulation générale après avoir été injecté dans l'œil par voie intravitréenne. Sa vitesse d'absorption à partir de l'œil est l'étape cinétiquement limitante de son sort chez l'animal et l'est vraisemblablement chez l'être humain. Chez l'être humain, la demi-vie plasmatique apparente moyenne \pm l'écart type du pegaptanib sodique après l'injection d'une dose monoculaire de 3 mg (10 fois la dose recommandée) est de 10 ± 4 jours.

Une concentration plasmatique maximale moyenne d'environ 80 ng/mL est obtenue de 1 à 4 jours après l'administration d'une dose monoculaire de 3 mg (10 fois la dose recommandée) chez l'être humain. En moyenne, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) est d'environ 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ à cette dose. Le pegaptanib sodique ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par voie intravitréenne toutes les 6 semaines. Lorsque les doses sont inférieures à 0,5 mg/œil, les concentrations plasmatiques de pegaptanib sodique sont peu susceptibles de dépasser 10 ng/mL.

La biodisponibilité absolue du pegaptanib sodique (médicament mère) après l'injection par voie intravitréenne n'a pas été évaluée chez l'être humain, mais va de 70 à 100 % chez le lapin, le chien et le singe.

Chez les animaux ayant reçu des doses de pegaptanib sodique allant jusqu'à 0,5 mg/œil dans les deux yeux, les concentrations plasmatiques ont atteint de 0,03 à 0,15 % des valeurs mesurées dans le corps vitré.

Distribution/métabolisme/excrétion

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le risque d'accumulation dans les tissus. La possibilité que le pegaptanib ou ses métabolites s'accumulent dans des tissus, et en particulier dans l'œil, ne peut être exclue.

Chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, le pegaptanib sodique est distribué principalement dans le volume plasmatique et diffuse peu dans les tissus périphériques après son administration par voie intraveineuse. Vingt-quatre heures après l'injection intravitréenne d'une dose de pegaptanib sodique marqué dans chaque œil chez des lapins, la majeure partie de la radioactivité a été détectée dans le corps vitré, la rétine et les liquides aqueux. Après l'administration par voies intravitréenne et intraveineuse de pegaptanib sodique marqué à des lapins, les plus fortes concentrations de radioactivité (excluant l'œil dans le cas de la dose intravitréenne) ont été observées dans le rein. Chez le lapin, le constituant nucléotidique, la 2'-fluorouridine, s'est retrouvé dans le plasma et l'urine après l'administration par voies intraveineuse et intravitréenne de doses uniques de pegaptanib sodique marqué. Le pegaptanib sodique est métabolisé par des endonucléases et des exonucléases. Chez le lapin, le pegaptanib sodique est surtout éliminé dans l'urine sous forme de médicament mère et de métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques de pegaptanib sodique ont été semblables chez les patients âgés de 50 à 90 ans. Le nombre de patients âgés de moins de 60 ans (n = 27; 3,0 %) et de plus de 85 ans (n = 72; 8,1 %) ayant participé aux études était toutefois restreint.

Sexe

Les concentrations plasmatiques de pegaptanib sodique sont similaires chez les patients de sexe masculin et féminin.

Insuffisance hépatique

MACUGEN n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique (*voir PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance rénale

Selon une étude clinique (EOP1006) portant sur l'injection d'une dose de 3 mg de pegaptanib sodique, une clairance de la créatinine réduite de 70 mL/min à 30 mL/min a été associée à une ASC 2,3 fois plus élevée. Toutefois, aucun réglage posologique ne s'est avéré nécessaire chez les patients recevant la dose recommandée de 0,3 mg de pegaptanib sodique et ayant une clairance de la créatinine d'au moins 30 mL/min. Les données pharmacocinétiques indiquent que l'exposition découlant d'une dose de 0,3 mg ne dépasserait pas celle résultant d'une dose de 3 mg, qui a été bien tolérée. Aucune étude rigoureuse n'a été menée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 mL/min) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Hémodialyse

MACUGEN n'a pas été étudié chez des patients sous hémodialyse.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler.

La seringue MACUGEN doit être laissée dans le sac jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir l'injection.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser si la solution contient des particules, a changé de couleur ou devient trouble.

Seringue à aiguille intégrée : Pour injecter le contenu de la seringue, fixer la tige du piston filetée en plastique au bouchon de caoutchouc placé dans le corps de la seringue. Ne pas tirer le piston par la suite. Retirer le capuchon de la seringue pour administrer le produit.

Seringue Luer-Lok : Retirer la seringue du clip de fixation en plastique et enlever le capuchon. Ne pas tirer le piston. Une aiguille de calibre 27 ou 30 d'un demi-pouce (13 mm) de long doit être fixée à l'adaptateur Luer-Lok pour permettre l'administration du produit.

La seringue préremplie contient un excédent de médicament. Voir **Administration** pour prendre connaissance de la marche à suivre pour expulser le volume excédentaire avant l'injection.

Toute portion inutilisée ou jetée doit être mise au rebut conformément aux exigences en vigueur dans l'établissement.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Seringue préremplie

Présentation et conditionnement :

Seringue à aiguille intégrée : MACUGEN (pegaptanib sodique injectable) est offert dans une seringue de verre de 1 mL à usage unique contenant 0,3 mg dans un volume injectable de 90 µL. Chaque seringue est munie d'une aiguille de calibre 27 et est placée dans un conditionnement extérieur. La tige du piston et la collerette jointes sont placées dans un conditionnement distinct.

Seringue Luer-Lok : Chaque trousse contient une pochette dans un emballage cartonné, qui renferme une seringue préremplie de 1 mL en verre de type I, fermée par un bouchon en plastique fixé à la tige du piston, laquelle est retenue par un clip en plastique. La seringue est pourvue d'un adaptateur Luer-Lok en polycarbonate dont l'extrémité est fermée par un bouchon en élastomère. La trousse ne comprend pas d'aiguille.

Composition : MACUGEN est une solution stérile claire ne contenant pas d'agent de conservation. Chaque seringue contient 0,3 mg de pegaptanib sodique (sous forme d'acide libre de l'oligonucléotide), 0,8 mg de chlorure de sodium, 0,069 mg de monohydrate de phosphate monobasique de sodium, 0,11 mg d'heptahydrate de phosphate dibasique de sodium, de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium dans de l'eau pour injection.

ÉTUDES CLINIQUES

MACUGEN a été évalué lors de 2 études multicentriques comparatives avec répartition aléatoire et à double insu, dont la méthodologie était identique (EOP1003; EOP1004), chez des patients atteints de néovascularisation choroïdienne (NVC) sous-fovéale associée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Au total, 1208 patients ont été recrutés, et 1190 d'entre eux ont été traités (892 par MACUGEN, 298 par injection simulée). Leur âge médian était de 77 ans (min.-max. : 52-97 ans). En moyenne, les patients ont reçu, au cours de la première année, entre 8,4 et 8,6 injections sur une possibilité de 9 dans tous les groupes de traitement.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire afin de recevoir une injection simulée ou MACUGEN, administrée à raison d'une dose de 0,3 mg, de 1 mg ou de 3 mg, sous forme d'injection intravitréenne toutes les 6 semaines pendant 48 semaines. Le recours à une thérapie photodynamique (TPD) par la vertéporfine était laissé à la discrétion des investigateurs dans les formes à prédominance classique. Les deux essais ont été menés chez des patients souffrant de toutes les formes néovasculaires de dégénérescence maculaire, les lésions pouvant atteindre un maximum de 12 surfaces de disque, et de ce nombre, 50 % au plus pouvaient présenter une hémorragie sous-rétinienne et/ou 25 % au plus pouvaient présenter une cicatrice fibreuse ou une atrophie. Les patients avaient subi au plus une thérapie photodynamique et avaient une acuité visuelle initiale avec l'œil étudié allant de 20/40 à 20/320.

Selon les données sur le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, le traitement par le pegaptanib à 0,3 mg s'est soldé par des bienfaits statistiquement significatifs après un an, dans les deux études. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients perdant moins de 15 lettres sur l'échelle d'acuité visuelle (analyse regroupée de données spécifiées, pegaptanib à 0,3 mg, 70 % versus l'injection simulée, 55%). On trouvera au tableau 2 les résultats des deux études.

Tableau 2 : Proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres sur l'échelle d'acuité visuelle après 54 semaines par rapport aux valeurs de départ

Nombre (%) de patients	MACUGEN			INJECTION SIMULÉE
	0,3 mg	1 mg	3 mg	
Données de l'étude EOP1003				
Population IDT	n = 150	n = 154	n = 153	n = 152
Répondeurs	109 (73 %)*	116 (75 %)*	106 (69 %)	89 (59 %)
Données de l'étude EOP1004				
Population IDT	n = 144	n = 146	n = 143	n = 144
Répondeurs	97 (67 %)*	97 (66 %)*	87 (61 %)	75 (52 %)
Données combinées				
Population IDT	n = 294	n = 300	n = 296	n = 296
Répondeurs	206 (70 %)*	213 (71 %)*	193 (65 %)*	164 (55 %)

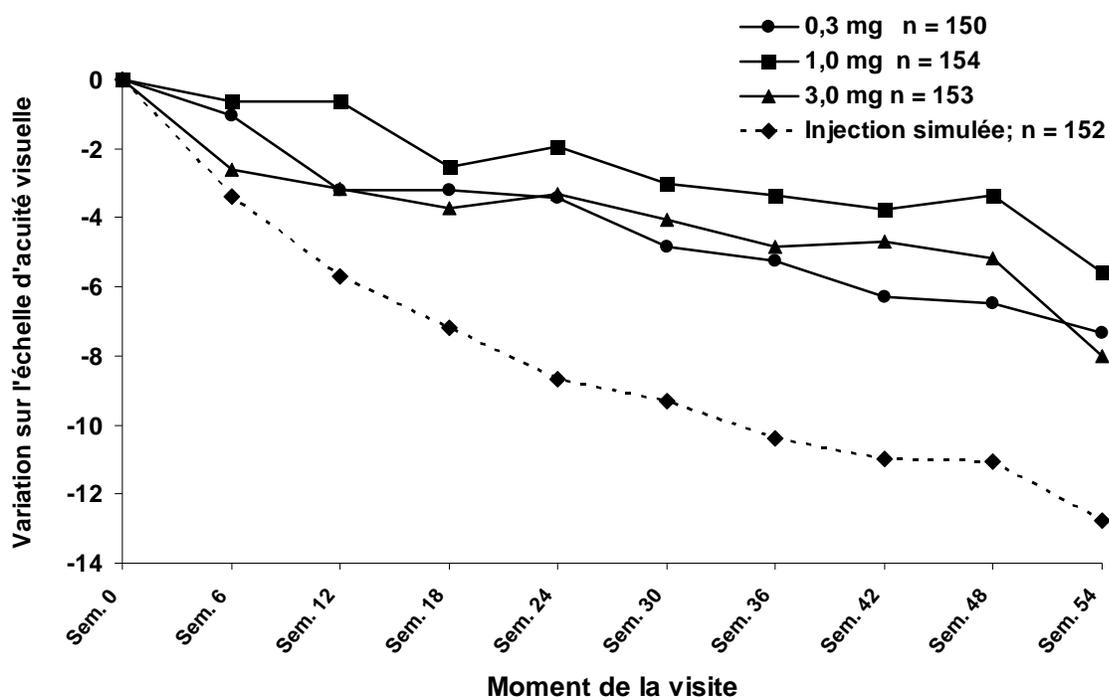
* $p < 0,05$ par rapport au groupe recevant une injection simulée.
 IDT (intention de traiter) : Tous les patients répartis de façon aléatoire ayant subi des évaluations initiales et reçu au moins 1 traitement. Analyse fondée sur le report en aval de la dernière observation. Faible proportion de patients retirés des études (de 7 à 8 %).
 Étude EOP1003 réalisée dans plusieurs pays, y compris le Canada; étude EOP1004 menée aux États-Unis et au Canada.

L'effet du traitement par MACUGEN semble indépendant du sous-type de lésions, de la taille des lésions, de l'acuité visuelle initiale et de l'administration d'une TPD avant le début de l'étude. Peu de patients avaient reçu une TPD au moins 8 semaines avant le premier traitement par MACUGEN; une faible proportion de patients ont été traités en concomitance par une TPD et le médicament à l'étude.

Dans l'ensemble, la vision a continué de se détériorer chez les patients affectés à MACUGEN à 0,3 mg et à une injection simulée. Cependant, la perte de vision a été ralentie chez les patients traités par MACUGEN à 0,3 mg par rapport à ceux du groupe ayant reçu une injection simulée (*voir les figures*).

Étude EOP1003 : Figure 1

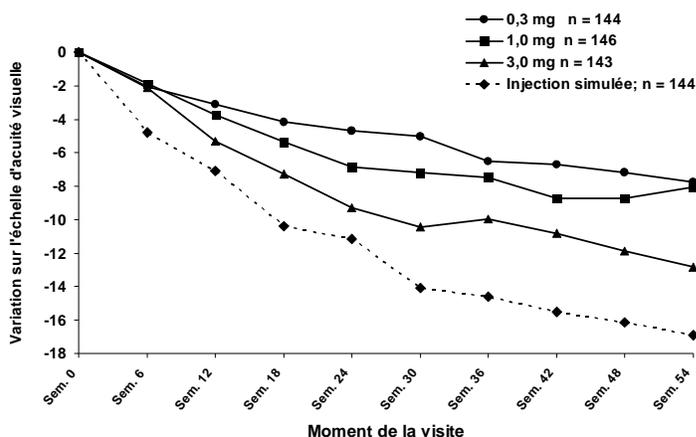
Variation moyenne de l'acuité visuelle au fil du temps



Variations moyennes non corrigées basées sur les données observées

Étude EOP 1004 : Figure 2

Variation moyenne de l'acuité visuelle au fil du temps



Variations moyennes non corrigées basées sur les données observées^a

Lors des 2 études, la perte de vision (perte d'au moins 30 lettres après une période maximale de 54 semaines par rapport aux valeurs de départ) a été moins marquée chez les patients traités par MACUGEN à 0,3 mg que chez les patients ayant reçu une injection simulée (étude EOP1003 – MACUGEN à 0,3 mg vs injection simulée : 9 % vs 20 %; valeur $p = 0,0022$; étude EOP1004 – MACUGEN à 0,3 mg vs injection simulée : 10 % vs 24 %; valeur $p = 0,0007$).

Lors des 2 études, la proportion de patients dont la vision a été réduite jusqu'à 20/200 ou moins après 54 semaines a été plus faible dans le groupe traité par MACUGEN à 0,3 mg que dans le groupe ayant reçu une injection simulée (étude EOP1003 – MACUGEN à 0,3 mg vs injection simulée : 34 % vs 54 %; valeur $p = 0,0005$; étude EOP1004 – MACUGEN à 0,3 mg vs injection simulée : 42 % vs 58 %; valeur $p = 0,0026$).

À la fin de la première année (semaine 54), 1053 patients ont été de nouveau répartis de façon aléatoire pour continuer le traitement jusqu'à la semaine 102 ou pour ne plus le recevoir. La proportion de patients qui avaient perdu moins de 15 lettres à la semaine 102 dans tous les groupes de traitement figure au tableau 3.

Tableau 3 : Proportion de patients ayant perdu < 15 lettres sur l'échelle de l'acuité visuelle après 102 semaines par rapport aux valeurs de départ

Nombre (%) de patients	MACUGEN			Injection simulée – Injection simulée/AT
	0,3 mg – 0,3 mg	1 mg – 1 mg	3 mg – 3 mg	
Données de l'étude EOP1003				
Population IDT	n = 67	n = 67	n = 63	n = 54
Répondeurs	38 (57 %)	48 (72 %)	43 (68 %)	30 (56 %)
Données de l'étude EOP1004				
Population IDT	n = 66	n = 66	n = 62	n = 53
Répondeurs	40 (61 %)*	37 (56 %)*	33 (53 %)*	18 (34 %)
Données combinées				
Population IDT	n = 133	n = 133	n = 125	n = 107
Répondeurs	78 (59 %)*	85 (64 %)*	76 (61 %)*	48 (45 %)

**p* < 0,05 par rapport au groupe recevant une injection simulée.
 IDT (intention de traiter) : Tous les patients ont été de nouveau répartis de façon aléatoire à la semaine 54 peu importe leur admissibilité. Analyse fondée sur le report en aval de la dernière observation.
 Étude EOP1003 réalisée dans plusieurs pays, y compris le Canada; étude EOP1004 menée aux États-Unis et au Canada. AT : abandon du traitement.

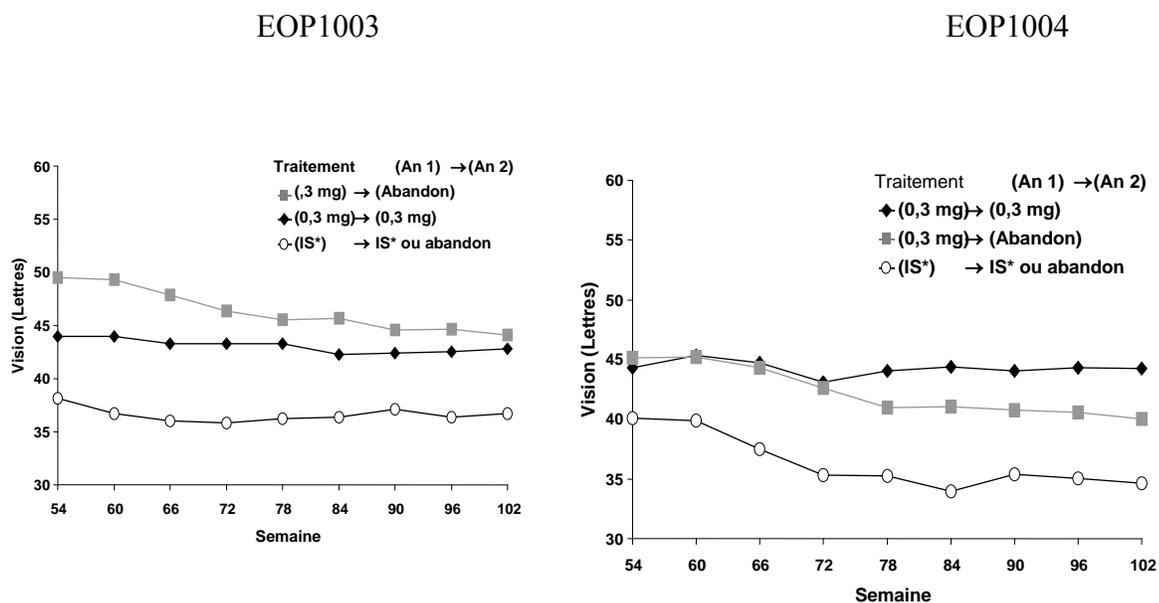
Les bienfaits du traitement se sont maintenus en moyenne 102 semaines, l'acuité visuelle ayant été préservée chez les patients qui ont été de nouveau assignés à recevoir MACUGEN, tant dans l'étude EOP1003 que dans l'étude EOP1004 (Figures 3 et 4). Toutefois, la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres sur l'échelle de l'acuité visuelle était moindre au cours de la deuxième année (tableaux 2 et 3).

En outre, chez les patients traités par MACUGEN à 0,3 mg pendant deux ans, la perte de vision était significativement moins grave (≥ 30 lettres) par rapport aux patients qui ont reçu l'injection simulée (MACUGEN à 0,3 mg 13 % vs injection simulée 26 %).

La proportion de patients dont la vision a été réduite jusqu'à 20/200 ou moins après 102 semaines a été plus faible dans le groupe traité par MACUGEN à 0,3 mg que dans le groupe ayant reçu une injection simulée (MACUGEN à 0,3 mg vs injection simulée : 36 % vs 54 % respectivement).

Veillez consulter le tableau 3 pour connaître les valeurs de n. Groupe traité par 0,3 mg ayant cessé de prendre le médicament, n = 132 (EOP1003, n = 66; EOP1004, n = 66).

Figure 3 : Acuité visuelle moyenne à la semaine 102



* IS = injection simulée

Figure 4 : Variation moyenne de l'acuité visuelle au fil du temps

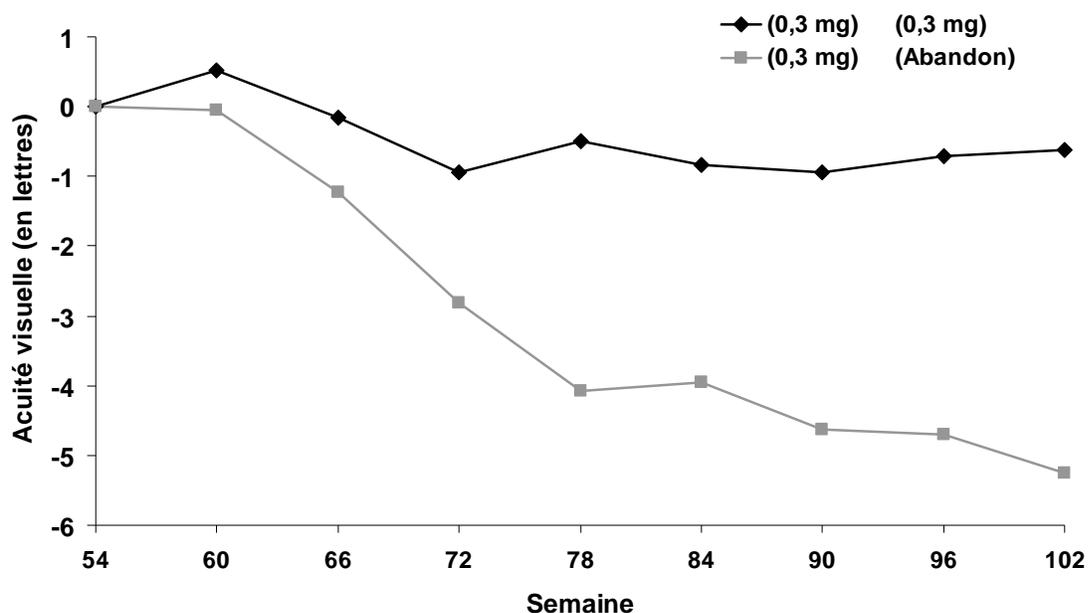
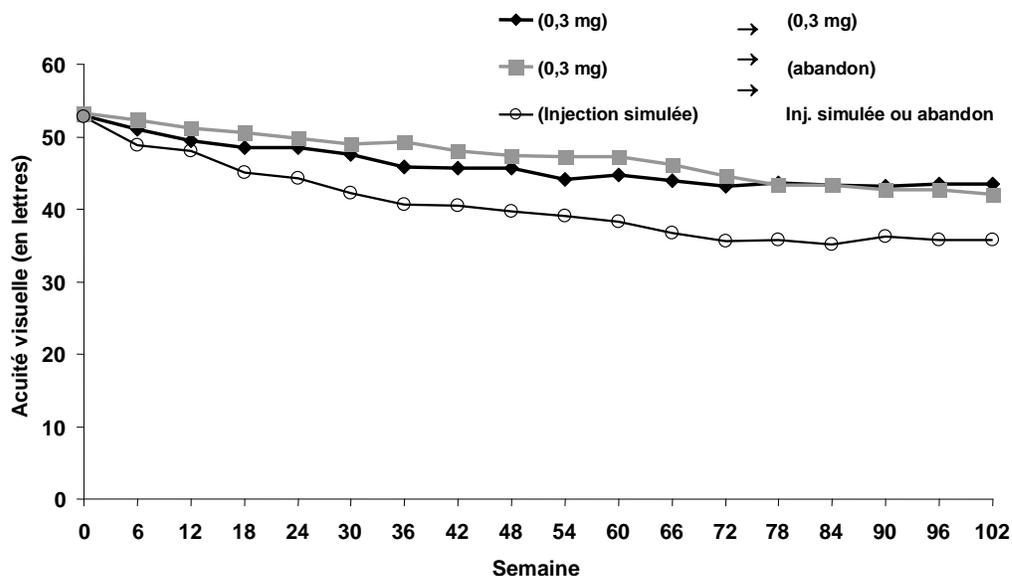


Figure 5

Variation moyenne de l'acuité visuelle au fil du temps
(report en aval de la dernière observation)



D'après les données recueillies sur une période de deux ans, on devrait entreprendre le traitement par MACUGEN le plus tôt possible. En cas de maladie avancée, quand on commence ou que l'on poursuit le traitement par MACUGEN, on doit tenir compte de la possibilité de vision utile dans l'œil.

On ne connaît pas l'innocuité et l'efficacité de MACUGEN après deux ans.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le pegaptanib se lie au principal isoforme pathologique du VEGF, le VEGF₁₆₅, avec une constante de dissociation à l'équilibre (K_d) d'environ 200 pM. L'aptamère non pégylé du pegaptanib se lie également au VEGF₁₆₅. Cependant, on n'a pratiquement décelé aucune liaison entre l'aptamère non pégylé et le VEGF₁₂₁ ou les protéines associées au VEGF, le VEGF-B, le VEGF-C, et le facteur de croissance placentaire (PIGF) lors des dosages par liaison sur filtre réalisés in vitro. L'aptamère non pégylé se fixe aussi à l'isoforme VEGF lié à la surface cellulaire, le VEGF₁₈₈ (homologue murin du VEGF₁₈₉ humain), avec une affinité inférieure à celle qui a été observée dans le cas du VEGF₁₆₅. In vitro, le pegaptanib peut inhiber efficacement la liaison du VEGF₁₆₅ à ses récepteurs sur la surface cellulaire, le récepteur FLT-1 (*fms-like tyrosine kinase* ou récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

[VEGFR]-1), le récepteur KDR (*kinase insert domain containing* ou VEGFR-2), et à la neuropiline-1 (NP-1), à des concentrations produisant 50 % de l'inhibition maximale (IC₅₀) de 0,47 nM, de 1,10 nM et de 0,23 nM, respectivement. Lors des épreuves cellulaires, le pegaptanib a inhibé des processus engendrés par le VEGF₁₆₅, à savoir la prolifération cellulaire, la mobilisation du calcium et l'expression de gènes de facteur tissulaire dans des cellules endothéliales de veines ombilicales humaines (HUVEC). In vivo, le pegaptanib a inhibé la néovascularisation rétinienne provoquée par l'hypoxie dans un modèle murin de rétinopathie de la prématurité, l'angiogenèse cornéenne produite par le VEGF₁₆₅ dans un modèle de poche cornéenne chez le rat de même que les fuites vasculaires imputables au VEGF₁₆₅ dans un modèle de perméabilité vasculaire du derme chez le cobaye (épreuve de Miles modifiée). Il a aussi été démontré que le pegaptanib inhibe la croissance tumorale dépendante du VEGF₁₆₅ dans un modèle de xénogreffe de tumeur humaine chez la souris.

Tableau 4 : Études pharmacologiques in vitro et in vivo

Type d'étude/espèce	Épreuve	Résultats/conclusions clés
In vitro	Liaison du [³² P] pegaptanib non pégylé au VEGF ₁₆₅	Le pegaptanib non pégylé se lie au VEGF ₁₆₅ humain avec une K _d de 0,049 nM.
In vitro	Liaison compétitive avec le [¹²⁵ I] VEGF ₁₆₅	Le pegaptanib inhibe la liaison du VEGF ₁₆₅ aux HUVEC avec une IC ₅₀ de 0,03 à 1,4 nM et les cellules endothéliales de l'aorte chez le porc exprimant les récepteurs VEGF de la tyrosine kinase, le FLT-1 et le KDR.
In vitro	Prolifération cellulaire et mobilisation du calcium produites par le VEGF ₁₆₅ dans les HUVEC	Le pegaptanib exerce une action spécifique et inhibe la prolifération cellulaire faisant intervenir le VEGF ₁₆₅ avec une IC ₅₀ de 0,4 à 2,9 nM et la mobilisation du calcium dans les HUVEC in vitro avec une IC ₅₀ de 0,74 à 3,18 nM.
Cobaye	Perméabilité vasculaire du derme provoquée par le VEGF ₁₆₅ (épreuve de Miles)	Le pegaptanib prémélangé au VEGF ₁₆₅ administré par voie intradermique inhibe les fuites vasculaires provoquées par le VEGF ₁₆₅ à des concentrations de 100 à 1000 nM.
Rat	Angiogenèse cornéenne	Le pegaptanib sodique administré par voie intraveineuse entraîne une inhibition liée à la dose (allant jusqu'à 65 %) de l'angiogenèse cornéenne avec une dose efficace 50 % de 1 à 3 mg/kg toutes les 12 h.
Souris	Rétinopathie de la prématurité	Le pegaptanib administré par voie IP réduit la néovascularisation rétinienne de 80 % par rapport aux témoins non traités à des doses de 3 et de 10 mg/kg par jour.
Souris nue	Xénogreffe de tumeur humaine	Le pegaptanib sodique administré par voie IP a une activité antitumorale qui suit une relation dose-réponse à des doses de 0,03 à 10 mg/kg par jour dans des modèles non éprouvés et éprouvés de xénogreffe de rhabdomyosarcome A673.

HUVEC = cellules endothéliales de veines ombilicales humaines; IP = intrapéritonéale

TOXICOLOGIE

L'évaluation globale du pegaptanib sodique lors d'études sur la toxicologie aiguë, subchronique et chronique portant sur l'administration par voie intravitréenne (IVT) et intraveineuse (IV) semble indiquer que le risque de toxicité est minime. Des études ont été menées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe Rhésus. Le pegaptanib sodique ne semble ni génotoxique ni clastogène, n'active pas le complément et ne déclenche pas la production d'anticorps IgG dirigés contre le pegaptanib chez la souris, le rat, le lapin et le singe Rhésus ayant reçu des doses multiples. Lorsqu'il a été injecté par voie IV, le pegaptanib sodique n'a pas causé de toxicité embryo-fœtale ni d'effet tératogène chez le lapin lors d'une étude de détermination des doses toxiques pour le développement. Une réduction du poids corporel (5 %) et une ossification tardive des phalanges des pattes avant ont été notées chez les fœtus du groupe traité par la dose de 40 mg/kg par jour. La fréquence de telles anomalies est demeurée dans les limites observées chez des témoins historiques pour cette espèce.

Toxicité d'une dose unique

La plus forte dose évaluée après une administration par voie oculaire a été de 2 mg/œil dans les 2 yeux chez le singe Rhésus (2 animaux). Un examen ophtalmologique (direct) a été réalisé 24 heures plus tard, de même qu'après 2, 4, 8 et 29 jours. Le seul effet indésirable noté a été une rougeur de la conjonctive. Le pegaptanib a été administré par voie intraveineuse à 5 rats de chaque sexe à des doses de 0, de 50, de 150 et de 450 mg/kg. Un examen nécropsique macroscopique n'a montré aucun effet toxique dans la période de 30 jours ou moins suivant l'administration.

Toxicité de doses multiples

Tableau 5. Tableau récapitulatif des données toxicologiques sur le pegaptanib sodique administré par voie IVT

Espèce/souche	Nombre/groupe	Schéma posologique par voie IVT	Doses (mg/œil) d'aptamère ^a	Durée de l'étude	Dose sans effet nocif observable (DSENO)	Résultats/conclusions clés
Lapin/DB	5 M et 5 F/groupe	6 doses 4 doses 6 doses 6 doses 2 doses 1 fois toutes les 2 semaines	0. 0,1 0,3 1 2 (2 yeux)	3 mois	1 mg/œil	Infiltrats de macrophages liés aux doses faible et moyenne. Résultats ci-dessus non associés à une variation tonométrique ou électrorétinographique. Anomalies probablement liées à l'injection en tant que telle : atténuation des vaisseaux rétiniens chez certains animaux (non confirmée sur les photographies du fond de l'œil), enflure oculaire passagère, irritation, cataracte partielle et iritis.
Lapin/néo-zélandais blanc	9 M et 9 F, dose élevée et groupe témoin. 7 M et 7 F, dose faible et dose moyenne.	13 doses 1 fois toutes les 2 semaines	0 0,2 0,67 2 (2 yeux)	6 mois, avec groupe suivi pendant une période de récupération de 6 semaines	2 mg/œil	Aucun effet indésirable lié au composé à l'essai. Anomalies probablement liées à l'injection en tant que telle : bulle sur la surface sclérale externe (de 1 à 2 jours après l'administration de la dose), infiltration cellulaire de bas grade, fibrose transmurale, ectasie capsulaire linéaire, opacités vitréennes ponctuées et brins de fibrine dans le corps vitré.
Chien/beagle	7 M et 7 F, véhicule témoin et dose élevée. 5 M et 5 F, dose faible et dose moyenne.	20 doses, 1 fois toutes les 2 semaines	0 0,3 1 3 (2 yeux)	9 mois, avec groupe suivi pendant une période de récupération de 6 mois	3 mg/œil	Aucun effet indésirable lié au composé à l'essai. Anomalies probablement liées à l'injection en tant que telle : tissu cicatriciel sur le tapétum, hémorragie, hyperémie de la conjonctive, ecchymoses, décollement de la rétine, corps flottants dans le vitré, infiltration lymphocytaire et élévation passagère de la pression intraoculaire.
Singe/Rhésus	3 M et 3 F/groupe	6 doses 4 doses 6 doses 6 doses 2 doses 1 fois toutes les 2 semaines	0 0,1 0,25 0,5 1 (2 yeux)	3 mois	0,5 mg/œil après 6 doses; 1 mg/œil après 2 doses	Aucun effet indésirable lié au composé à l'essai. Aucune formation d'anticorps anti-pegaptanib. Anomalies probablement liées à l'injection en tant que telle : congestion et écoulement de la conjonctive, faisceaux fibreux dans le corps ciliaire, la choroïde et (ou) la sclérotique.

^a L'aptamère représente 20 % du poids moléculaire total du pegaptanib sodique.

Tableau 6. Tableau récapitulatif des données toxicologiques sur le pegaptanib sodique administré par voie IV

Espèce/souche	Nombre/groupe	Schéma posologique par voie IV	Doses d'aptamère ^a	Durée de l'étude	Dose sans effet nocif observable (DSENO)	Résultats/conclusions clés
Rat/SD	10 M et 10 F/groupe	Tous les jours 3 mois	0 mg/kg 0,1 mg/kg 1 mg/kg 10 mg/kg	3 mois	1 mg/kg chez les mâles; 10 mg/kg chez les femelles	Légère déplétion lymphoïde dans la rate. Le degré de déplétion lymphoïde n'a pas été jugé biologiquement pertinent et aucune variation de la numération leucocytaire ou lymphocytaire liée à la dose n'a été statistiquement significative (mâles ayant reçu des doses de 1 et de 10 mg/kg, femelles ayant reçu la dose de 10 mg/kg). Fréquence accrue de néphropathie évolutive légère (mâles ayant reçu la dose de 10 mg/kg). Présence de macrophages vacuolés dans la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, les reins et la moelle osseuse (mâles ayant reçu la dose de 1 mg/kg, femelles ayant reçu la dose de 10 mg/kg). Vacuoles probablement composées de lysosomes contenant du PEG, ce qui est considéré comme étant physiologique et non toxique. Dose de 10 mg d'aptamère/kg par jour : ce schéma posologique a probablement entraîné chez le rat des concentrations plasmatiques maximales de pegaptanib au moins 1000 fois supérieures à celles qui ont été observées après l'injection intravitréenne chez l'être humain.

^a L'aptamère représente 20 % du poids moléculaire total du pegaptanib sodique.

Génotoxicité et cancérogénicité

Le pegaptanib n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité.

Tableau 7. Résumé des études sur la mutagénicité, la clastogénicité et la transformation cellulaire morphologique associées au pegaptanib sodique et à ses constituants nucléosidiques

Composé à l'essai/épreuve	Espèce et souche	Méthode d'administration	Doses d'aptamère ^a	Conformité aux BPL	Installations d'essais	Principales observations
Pegaptanib sodique Mutation inverse	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	De 10 à 5000 µg/boîte (± S9)	Oui	Covance	Non mutagène
Pegaptanib sodique Mutation des cellules de lymphome murin ± TK	L5178Y	In vitro	De 39,1 à 5000 mg/mL (± S9)	Oui	Covance	Non mutagène
Pegaptanib sodique Test du micronoyau chez la souris	Souris CD-1, 5/sexe/groupe	In vivo	0 mg/kg de véhicule témoin, doses de 1, de 10 et de 100 mg d'aptamère/kg par voie IV	Oui	Sitek Research	Non clastogène
Pegaptanib sodique Transformation morphologique des cellules embryonnaires de hamster syrien (EHS)	Cellules EHS	In vitro	De 10 à 1000 µg/mL	Oui	Covance	Aucune transformation des cellules EHS
2'-MA Mutation inverse	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	De 10 à 5000 µg/boîte (± S9)	Oui ^b	Covance	Non mutagène
2'-MG	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	De 10 à 5000 µg/boîte (± S9)	Oui ^b	Covance	Non mutagène
2' MA Aberrations chromosomiques	Sang humain total Lymphocytes	In vitro	De 840 à 2460 µg/mL (- S9)	Non	Covance	Non clastogène
2'-MG Aberrations chromosomiques	Sang humain total Lymphocytes	In vitro	De 114 à 470 µg/mL (- S9)	Non	Covance	Non clastogène
2'-FC Mutation inverse	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	De 1 à 5000 µg/boîte (± S9)	Oui	Covance	Résultat négatif pour toutes les souches de <i>S. typhimurium</i> ; hausse, non liée à la dose, de ~ 3 à 4 fois du nombre de mutants inverses de la souche <i>E. coli</i>
2'-FU Mutation inverse	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	De 1 à 5000 µg/boîte (± S9)	Oui	Covance	Résultat négatif pour toutes les souches de <i>S. typhimurium</i> ;

Composé à l'essai/épreuve	Espèce et souche	Méthode d'administration	Doses d'aptamère ^a	Conformité aux BPL	Installations d'essais	Principales observations
						hausse, non liée à la dose, de ~ 3 à 4 fois du nombre de mutants inverses de la souche <i>E. coli</i>
2'-FU Aberrations chromosomiques	Sang humain total Lymphocytes	In vitro	De 1720 à 5000 µg/mL (- S9)	Non	Covance	Non clastogène
2'-FC Aberrations chromosomiques	Sang humain total Lymphocytes	In vitro	De 840 à 5000 µg/mL (- S9)	Non	Covance	Non clastogène
2'-FC Transformation des cellules EHS	Cellules EHS	In vitro	De 0,05 à 1 µg/mL	Oui	Covance	Aucune transformation des cellules EHS
2'-FU Transformation des cellules EHS	Cellules EHS	In vitro	De 24,62 à 2462 µg/mL	Oui	Covance	Aucune transformation des cellules EHS

^b Aucune vérification des données brutes aux fins d'assurance de la qualité

La génotoxicité du pegaptanib sodique et des nucléotides monomères qui le constituent (2'-MA, 2'-MG, 2'-FU et 2'-FC) a été évaluée par une série d'épreuves in vitro et in vivo. Les résultats ont été négatifs pour le pegaptanib sodique, la 2'-O-méthyladénosine (2'-MA) et la 2'-O-méthylguanosine (2'-MG) lors de toutes les épreuves effectuées. La 2'-fluorouridine (2'-FU) et la 2'-fluorocytidine (2'-FC) n'ont pas été clastogènes et ont donné des résultats négatifs avec toutes les souches témoins ayant servi aux épreuves de mutagenicité sur des bactéries (*S. typhimurium*), mais ont produit une légère augmentation, non liée à la dose, de la fréquence de mutants inverses chez une seule souche témoin lors des épreuves de mutagenicité sur des bactéries (*E. coli*). Le pegaptanib sodique, la 2'-FU et la 2'-FC n'ont pas engendré de modification lors des épreuves de transformation cellulaire. À la lumière de ces données, il n'existe aucun risque de génotoxicité. En résumé, le pegaptanib sodique n'a pas été génotoxique lors des épreuves de mutation inverse, de mutation directe, du micronoyau ou de transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien (EHS). Les études sur son incorporation dans l'ADN chez des rats et des marmottes n'ont pas été concluantes. Compte tenu des nombreuses données démontrant la non-génotoxicité et de l'absence de manifestations préneoplasiques lors des études de toxicité chronique, aucune étude de cancérogénicité n'est prévue. En deuxième lieu, aucune étude n'a été menée à cause des difficultés inhérentes à l'élaboration d'un schéma posologique adéquat pour un médicament administré par voie intravitreuse. En troisième lieu, la population de patients auxquels le pegaptanib est destiné a aussi été prise en considération dans la décision relative à la pertinence d'études de cancérogénicité.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Il n'existe pas de données permettant d'évaluer les indices d'accouplement ou de fertilité chez les mâles ou les femelles.

Le pegaptanib sodique n'a pas été tératogène après avoir été administré par voie IVT et IV à des lapins néo-zélandais blancs lors d'une étude de détermination de la dose et à des souris CD-1 lors d'une étude définitive sur la toxicité embryo-fœtale, respectivement. Une réduction du poids corporel (5 %) et une ossification tardive des phalanges des pattes avant ont été notées chez les fœtus du groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg par jour. La fréquence de telles anomalies est demeurée dans les limites observées chez des témoins historiques pour cette espèce. Aucun effet toxique n'a été décelé chez les mères. Dans le groupe traité par la dose de 40 mg/kg par jour, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) mesurée chez des femelles gravides a été d'environ 2 mg/mL, une valeur plus de 10 000 fois supérieure à l'exposition clinique résultant de l'administration de la dose thérapeutique maximale de 3 mg dans un œil toutes les 4 semaines (90 ng/mL). Le pegaptanib traverse la barrière placentaire; cependant, les concentrations de pegaptanib dans le liquide amniotique n'ont atteint que 0,05 % des concentrations plasmatiques mesurées chez les mères recevant la dose de 40 mg/kg par jour. Le programme de toxicité pour la reproduction a été de courte durée en raison de la population de patients visée par le pegaptanib.

Aucune preuve de l'immunogénicité du pegaptanib sodique n'a été observée lors des études chez la souris, le rat, le lapin et le singe Rhésus.

Tableau 8. Résumé des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement

Espèce/souche	Nombre/ groupe	Schéma posologique par voie IV	Doses d'aptamère	Durée de l'étude	Dose sans effet nocif observable (DSENO)	Résultats/conclusions clés
Souris/CD-1		Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	0, 0,2, 1, 2, et 8 mg/kg par jour	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	8 mg/kg par jour	Étude de détermination de la dose; aucune anomalie liée au médicament.
Souris/CD-1	21 femelles gravides 4 femelles gravides	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation Du 6 ^e au 17 ^e jour de gestation	0 mg/kg, 1 mg/kg, 6,5 mg/kg, 40 mg/kg	Du 18 ^e jour de gestation au 20 ^e jour de lactation	40 mg/kg aux mères, 6,5 mg/kg aux fœtus	Aucun signe de toxicité embryo-fœtale, ni d'effets tératogènes; effets modestes sur le poids du fœtus et l'ossification des phalanges des pattes avant à la dose de 40 mg/kg (dans les limites chez les témoins historiques). Aucun signe de toxicité maternelle. Aucun effet indésirable sur les paramètres ECG chez les souris de la génération F1.

RÉFÉRENCES

1. Aiello LP, Bruckner AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:S3-S19.
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
3. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 1990; 346:818-22. (NC 500)
4. The Eyetech Study Group. Preclinical and Phase IA Clinical Evaluation of an Anti- VEGF Pegylated Aptamer (EYE001) for the Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2002;22:143-152.
5. The Eyetech Study Group. Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration Phase II Study Results. *Ophthalmology* 2003;110:979-986.
6. Gonzales CR. Enhanced Efficacy Associated With Early Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Pegaptanib Sodium: An Exploratory Analysis. *Retina* 2005; 25:815-827.
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351 : 2805-16.
8. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, Hida T, Oguchi Y, Ambati J, Miller J, Gragoudas ES, Ng Y-S, D'Amore PA, Shima DT, Adamis AP. VEGF₁₆₄-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;198:483-9.
9. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET, Jr. Risks of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
10. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.
11. Maguire MG, In: Berger JW, Fine SL, Macquiere MG; editors. Age-related macular degeneration. Missouri Mosby incorporated 1999.
12. Ruckman J, Green LS, Beeson J, et al. 2'-Fluoropyrimidine RNA-Based Aptamers to the 165-Amino Acid Form of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF₁₆₅). *J Biological Chem* 1998;273(32):20556-67.

13. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004;24:699-705.
14. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 1990; 249:505-10. (NC 1830).
15. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, Moore T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima DT, Adamis AP. VEGF₁₆₄₍₁₆₅₎ as the pathological isoform: Differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Retina* 2004;45:368-74.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr^rMACUGEN* à 0,3 mg
MACUGEN
pegaptanib sodique injectable**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de MACUGEN pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MACUGEN. Pour toute question au sujet de MACUGEN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement tout le contenu du présent feuillet avant de commencer votre traitement par MACUGEN.

- Conservez ce feuillet. Vous aurez peut-être besoin de le relire.
- Si vous avez d'autres questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit. Il pourrait être dangereux pour d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MACUGEN est un produit ophtalmique, ce qui signifie qu'il sert uniquement à traiter une maladie des yeux. Il s'agit d'une solution injectable contenue dans une seringue de verre. Ce médicament sera injecté par votre ophtalmologiste.

MACUGEN est employé pour le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Cette maladie entraîne une perte de vision découlant de lésions de la partie centrale de la rétine (appelée *macula*), au fond de l'œil. La macula permet à l'œil de fournir la vision centrale détaillée nécessaire pour conduire une voiture, lire de petits caractères et accomplir d'autres tâches semblables.

Les effets de ce médicament :

Dans la forme humide de la DMLA, des vaisseaux sanguins anormaux (phénomène appelé *néovascularisation choroïdienne*) se développent sous la rétine et la macula. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent provoquer des hémorragies et des écoulements de liquides qui gonflent ou

soulèvent la macula, ce qui altère ou détruit la vision centrale. Le cas échéant, la perte de vision peut être rapide et grave. MACUGEN agit en inhibant la croissance de ces vaisseaux sanguins anormaux et en réprimant les hémorragies et les écoulements. MACUGEN sert à traiter tous les types de néovascularisation choroïdienne sous-fovéale chez les patients atteints de DMLA.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous êtes hypersensible (allergique) au pegaptanib sodique ou à l'un des autres ingrédients de MACUGEN (voir la liste des autres ingrédients sous « MACUGEN à 0,3 mg »).

L'ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif est le pegaptanib sodique. Chaque seringue renferme 0,3 mg de pegaptanib sodique.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Les autres ingrédients qui entrent dans sa composition sont le chlorure de sodium, le monohydrate de phosphate monobasique de sodium, l'heptahydrate de phosphate dibasique de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique et de l'eau pour injection.

La présentation :

Il s'agit d'une solution injectable contenue dans une seringue de verre.

Seringue à aiguille intégrée : Chaque boîte de MACUGEN contient une seringue (déjà munie d'une aiguille) dans un sac scellé. Un piston en plastique et une collerette, que le médecin utilisera au moment de l'injection du médicament, sont placés dans un sac distinct à l'intérieur de la boîte.

Seringue Luer-Lok : Chaque trousse contient une pochette dans un emballage cartonné, qui renferme une seringue préremplie de 1 mL en verre de type I, fermée par un bouchon en plastique fixé à la tige du piston, laquelle est retenue par un clip en plastique. La seringue est pourvue d'un adaptateur Luer-Lok en polycarbonate dont l'extrémité est fermée par un bouchon en élastomère. La trousse ne comprend pas d'aiguille.

La seringue sera utilisée une fois et sera jetée par la suite.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT le début de votre traitement par MACUGEN, vous devez avertir votre médecin si :

- Vous souffrez d'une infection touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.
- Vous souffrez de troubles du foie ou des reins (fonction réduite) ou devez subir des traitements

d'hémodialyse, car MACUGEN n'a pas fait l'objet d'études chez des patients ayant de tels problèmes.

- Vous êtes enceinte ou vous allaitez. Il n'existe pas de données sur l'emploi de MACUGEN pendant la grossesse ou l'allaitement. Informez-en votre médecin si vous êtes enceinte, ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.
- Vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, quel qu'il soit, y compris des produits vendus sans ordonnance ou des produits naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment MACUGEN est-il administré?

Toutes les injections de MACUGEN doivent être effectuées par votre ophtalmologiste.

Avant le traitement, votre ophtalmologiste pourrait vous demander d'utiliser des gouttes oculaires antibiotiques ou de vous laver minutieusement les yeux. Veuillez suivre ses instructions à la lettre.

Avant l'injection, votre ophtalmologiste vous administrera un anesthésique local (médicament qui engourdit). Par la suite, vous ne devriez pas sentir l'injection, qui est une intervention simple et rapide. Le médicament est injecté dans le corps vitré, la substance gélatineuse qui se trouve à l'intérieur de l'œil.

MACUGEN est administré sous forme d'injection dans un œil à des intervalles de 6 semaines (soit 9 fois par année). Votre ophtalmologiste fixera des rendez-vous de suivi pour surveiller votre état et décidera de la durée du traitement.

Après chaque injection, vous devrez employer des gouttes oculaires antibiotiques (ou un autre type de traitement antibiotique) pour prévenir une infection des yeux.

Si vous oubliez un rendez-vous :

Communiquez avec le centre hospitalier ou la clinique dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme n'importe quel médicament, MACUGEN peut causer des effets secondaires. Pendant les essais cliniques, les effets secondaires suivants ont été observés dans l'œil traité, et ont fort probablement été causés par l'injection elle-même (plutôt que par MACUGEN).

Effets secondaires liés à l'œil :

- infection de l'œil;
- augmentation ou diminution de la pression intraoculaire (pression à l'intérieur de l'œil);
- augmentation durable de la pression intraoculaire après des injections répétées du médicament dans l'œil;
- inflammation, irritation, gêne, saignement périorbitaire;
- enflure, inflammation ou hémorragie de la conjonctive (rougeur de l'œil);
- présence de petites particules dans le champ de vision (corps flottants ou opacités en mouvement dans le vitré);
- dilatation de la pupille, tension oculaire;
- hémorragie, déplacement ou déchirure de la rétine;
- hémorragie ou déplacement du corps vitré;
- dégénérescence maculaire;
- vision réduite;
- cataracte (perte de transparence du cristallin);
- anomalie du mouvement oculaire ou trouble de la surface de l'œil (cornée);
- sensibilité accrue à la lumière ou impression de lumières clignotantes;
- irritation, enflure, inflammation ou affaissement des paupières;
- écoulement, larmolement ou sécheresse oculaire;
- insuffisance de l'apport sanguin à la rétine.

Si l'un des effets secondaires ci-dessus se manifeste, consultez votre médecin (ophtalmologiste) sans tarder.

Si votre ophtalmologiste n'est pas disponible pour quelque raison que ce soit, consultez immédiatement un autre médecin, en particulier si vous éprouvez les symptômes suivants : gêne oculaire accrue, rougeur oculaire, réduction de la vision, sensibilité accrue à la lumière ou corps flottants dans le vitré.

Autres effets secondaires possibles :

- maux de tête;
- écoulement nasal.

Dans de rares cas, de graves réactions allergiques ont été signalées peu de temps après l'injection. Veuillez consulter immédiatement un médecin si vous avez un des symptômes suivants peu de temps après l'injection : difficulté soudaine à respirer ou respiration sifflante, gonflement de la bouche, du visage, des mains ou des pieds, démangeaisons de la peau, évanouissement, pouls rapide, crampes d'estomac, nausées, vomissements et diarrhée.

Conduite d'un véhicule automobile et utilisation de machines : Votre vision peut être temporairement brouillée après un traitement par MACUGEN. Le cas échéant, vous devez éviter de conduire un véhicule automobile et d'utiliser des machines jusqu'à ce que ces effets aient disparu.

Si ces effets secondaires ou d'autres effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet vous incommode, veuillez consulter votre ophtalmologiste ou votre pharmacien.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.
Dernière révision : 25 septembre 2013

* M.C. de (OSI) Eyetech, Inc.
Pfizer Canada inc., licencié

©Pfizer Canada inc., 2013

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez MACUGEN hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez MACUGEN à une température de 2 à 8 °C (au réfrigérateur).

Gardez MACUGEN à l'abri du gel.

Laissez MACUGEN dans sa boîte. N'utilisez pas ce produit après la date de péremption inscrite sur la boîte.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
- **par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Service d'information pharmaceutique).