

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JETREA 0,375 mg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 0,375 mg okryplazminy (*ocriplasminum*)\* w 0,3 ml roztworu (1,25 mg/ml). Jest to ilość pozwalająca na podanie pojedynczej dawki 0,1 ml, zawierającej 0,125 mg okryplazminy

\*Okryplazmina to okrojona forma ludzkiej plazminy wytwarzanej na drodze technologii rekombinacji DNA w systemie ekspresji komórek *Pichia pastoris*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).  
Klarowny i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy JETREA jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu trakcji szkliskowo-plamkowej (VMT, ang. *vitreomacular traction*), w tym także związanej z otworem w plamce o średnicy mniejszej lub równej 400 mikronów (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy JETREA musi być podawany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu iniekcji do komory ciała szklistego. Rozpoznanie trakcji szkliskowo-plamkowej (VMT) musi zostać potwierdzone w pełnym obrazie klinicznym, obejmującym wywiad, badanie kliniczne i pełną diagnostykę z wykorzystaniem aktualnie akceptowanych narzędzi diagnostycznych, takich jak koherentna tomografia optyczna (OCT, ang. *optical coherence tomography*).

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy JETREA 0,375 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań ma postać „gotowego do podania, rozcieńczonego roztworu”. Nie należy dalej rozcieńczać roztworu. Zalecana dawka wynosi 0,125 mg w 0,1 ml roztworu; podaje się ją w pojedynczej dawce drogą iniekcji do komory ciała szklistego zmienionego chorobowo. Każdą fiolkę można stosować wyłącznie jednokrotnie, w leczeniu jednego oka. Jednoczesne leczenie obu oczu produktem JETREA lub jego stosowanie do drugiego oka w ciągu 7 dni od wstrzyknięcia początkowego nie jest zalecane z uwagi na konieczność monitorowania przebiegu poiniekcyjnego, w tym ryzyka upośledzenia widzenia w oku, do którego wykonano wstrzyknięcie. Wielokrotne podawanie do tego samego oka nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Instrukcje dotyczące monitorowania stanu pacjenta po podaniu iniekcji można znaleźć w punkcie 4.4.

#### Szczególne grupy

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono dotychczas żadnych oficjalnych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego JETREA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie przewiduje się konieczności

dostosowania dawki ani szczególnych zaleceń dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono dotychczas żadnych oficjalnych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego JETREA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki ani szczególnych zaleceń dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Populacja osób w podeszłym wieku nie była objęta badaniami klinicznymi. Brak konieczności dostosowywania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania produktu leczniczego JETREA u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniu leczenia trakcji szkliskowo-siatkówkowej (VMT), w tym także związanej z otworem w płamce o średnicy mniejszej lub równej 400 mikronów. Obecnie dostępne dane na temat stosowania u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 5.1.

#### Sposób podawania

Fiolki jednorazowego użytku przeznaczone wyłącznie do iniekcji do ciała szklistego.

Przed zabiegiem wstrzyknięcia okulista prowadzący może zalecić pacjentowi przyjmowanie kropli z antybiotykiem.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Procedura wykonywania iniekcji do komory ciała szklistego powinna być przeprowadzana w kontrolowanych warunkach aseptycznych, które obejmują chirurgiczną dezynfekcję rąk, stosowanie sterylnych rękawiczek, sterylnych serwet, sterylnego wziernika ocznego (lub jego innego odpowiednika) i możliwość wykonania jałowej paracentezy (jeżeli jest wymagana). Skóra wokół oka, powieka oraz powierzchnia oka powinny być zdezynfekowane. Przed wstrzyknięciem należy podać odpowiednie środki znieczulające i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Należy podać tylko 0,1 ml roztworu z całkowitej objętości 0,3 ml znajdującej się w fiolce. Należy usunąć nadmierną objętość roztworu przed wstrzyknięciem, aby podać pojedynczą dawkę 0,1 ml, zawierającą 0,125 mg okryplazminy. W celu przygotowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Iglę do iniekcji należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbką, kierując ją do części centralnej ciała szklistego i unikając jednocześnie południka poziomego. Następnie dokonuje się wstrzyknięcia 0,1 ml roztworu do środkowej części ciała szklistego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podejrzenie lub obecność czynnego zakażenia gałki ocznej lub jej okolic.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Monitorowanie stanu pacjenta po wykonaniu iniekcji

Produkt leczniczy JETREA jest podawany wyłącznie w postaci iniekcji do komory ciała szklistego. Iniekcje do komory ciała szklistego mogą wiązać się z występowaniem stanu zapalnego/zakażenia wnętrza gałki ocznej, krwawienia do wnętrza gałki ocznej, a także podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*). Należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wykonywania iniekcji. Po iniekcji do ciała szklistego należy prowadzić obserwację pacjentów pod kątem występowania wszelkich działań niepożądanych, takich jak (między innymi) zapalenia/

zakażenia wnętrza gałki ocznej oraz zwiększone ciśnienie śródgałkowe (IOP). Przejściowe wzrosty ciśnienia śródgałkowego (IOP), łącznie z czasową ślepotą i brakiem perfuzji nerwu wzrokowego, obserwowano w ciągu 60 minut od iniekcji produktu leczniczego JETREA. Monitorowanie w kierunku wzrostu ciśnienia śródgałkowego (IOP) może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego bezpośrednio po iniekcji oraz tonometrię wykonaną w ciągu 30 minut od iniekcji. Oceny stanu zapalnego/zakażenia wewnątrz gałki ocznej można dokonać za pomocą biomikroskopii w okresie od 2 do 7 dni od iniekcji. Należy poinformować pacjentów o konieczności bezzwłocznego zgłaszania objawów sugerujących obecność stanu zapalnego/zakażenia lub wszelkich innych objawów dotyczących wzroku lub oka. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych pacjent powinien być leczony zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

#### Leczenie obu oczu

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego JETREA podawanego do obu oczu jednocześnie nie zostało zbadane. Dlatego też podanie do obu oczu jednocześnie nie jest zalecane.

#### Wielokrotne podawanie

Wielokrotne podawanie produktu leczniczego JETREA do tego samego oka nie zostało odpowiednio zbadane i w związku z tym nie jest zalecane.

#### Grupy pacjentów, dla których nie ma danych lub istnieją ograniczone dane

Produkt leczniczy JETREA nie został przebadany u pacjentów z otworami w plamce o dużej średnicy (> 400 mikronów), wysoką krótkowzrocznością (korekcja szklami sferycznymi > 8 dioptrii lub długością osiową > 28 mm), afakją, przedarciovym odwarstwieniem siatkówki w wywiadzie, niestabilnością obwódki soczewki, niedawno przebytych zabiegami chirurgicznym w obrębie oka lub po podaniu iniekcji do gałki ocznej (w tym leczenie laserowe), retinopatią proliferacyjną w przebiegu cukrzycy, retinopatią niedokrwiennymi, zakrzepicą żyły siatkówki, zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*) oraz krwotokiem do ciała szklanego. Stosowanie produktu w opisanych grupach pacjentów nie jest zalecane.

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów z retinopatią nieproliferacyjną w przebiegu cukrzycy, zapaleniem błony naczyniowej oka (w tym zapaleniem czynnym o ciężkim przebiegu) lub poważnym urazem oka w wywiadzie. W przypadku leczenia opisanych grup pacjentów należy zachować ostrożność.

#### Inne

Nie można wykluczyć podwichnięcia lub drżenia soczewki. W razie wystąpienia takiego zdarzenia, należy rozpocząć leczenie zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Należy odpowiednio monitorować pacjentów (patrz punkt 4.8 i 5.3).

Efekty działania okryplazminy (szczególnie w zakresie indukowania ustępowania przylegania ciała szklanego i plamki lub wywoływania całkowitego tylnego odwarstwienia ciała szklanego [PVD, ang. *posterior vitreous detachment*]) są zmniejszone u pacjentów z błoną nasiatkówkową (ERM, ang. *epiretinal membrane*) lub obszarem przylegania ciała szklanego i plamki (VMA) > 1500 mikronów (patrz punkt 5.1).

W okresie pierwszego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia istnieje ryzyko istotnego zmniejszenia ostrości widzenia. Należy odpowiednio monitorować pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wyniki badań okulistycznych mogą być nieprawidłowe w następstwie podania produktu leczniczego JETREA. Zaliczają się do nich koherentna tomografia optyczna (OCT), oftalmoskopia (odbicie z dołka środkowego siatkówki), test widzenia kolorów (28-odcieniowy test Rotha) oraz elektroretinogram (ERG) całopolowy. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania tych metod badawczych do diagnozowania lub monitorowania innych stanów chorobowych (patrz punkt 4.8).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji.

Okryplazmina to enzym proteolityczny o aktywności proteazy serynowej, który może być obecny w gałce ocznej przez okres kilku dni po wstrzyknięciu do ciała szklistego (patrz punkt 5.2). Podanie produktu leczniczego JETREA w krótkim odstępie czasu od podania innych produktów leczniczych do tego samego oka może wpływać na aktywność obu produktów leczniczych i w związku z tym nie jest zalecane.

Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania okryplazminy i inhibitorów VEGF (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) i dlatego jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Nie przewiduje się występowania interakcji ogólnoustrojowych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego JETREA u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję. Przewiduje się, że ekspozycja układowa na produkt leczniczy JETREA po podaniu w iniekcji do ciała szklistego jest bardzo niska. Produkt leczniczy JETREA powinien być stosowany w okresie ciąży wyłącznie, jeśli korzyści kliniczne przewyższają potencjalne zagrożenia.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy JETREA przenika do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy JETREA powinien być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie, jeśli korzyści kliniczne przewyższają potencjalne zagrożenia.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego JETREA na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Iniekcja produktu leczniczego JETREA do ciała szklistego może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z powodu możliwych przemijających zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8). W takim wypadku pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do momentu ustąpienia zaburzeń widzenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Ponad 1400 pacjentów leczono zalecaną dawką 0,125 mg produktu leczniczego JETREA w interwencyjnych badaniach klinicznych.

Wszystkie reakcje niepożądane dotyczyły oka. W 3 badaniach klinicznych z fazą obserwacji trwających od 6 miesięcy (TG-MV-006 i TG-MV-007) do 24 miesięcy (TG-MV-014), najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były męty ciała szklistego, ból gałki ocznej, fotopsja oraz chromatopsja, a także krwotok spojówkowy wywołany procedurą iniekcji. Większość reakcji niepożądanych występowała w ciągu pierwszego tygodnia po iniekcji. Większość tych reakcji miała łagodny przebieg, słabe do umiarkowanego nasilenia i ustępowała w ciągu 2 do 3 tygodni. Informacje na temat ustępowania szczególnych zdarzeń, takich jak chromatopsja i zmiany ERG można znaleźć w odpowiednim akapicie punktu „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Najbardziej istotne klinicznie działania niepożądane obejmują ślepotę przejściową, przedarcie siatkówki, odwarstwienie siatkówki, podwichnięcie soczewki i progresję otworu plamki.

#### Tabelaryczna lista reakcji niepożądanych

Poniższa tabela zawiera podsumowanie reakcji niepożądanych, związanych z leczeniem oka, zgłoszonych w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Obserwowano również zaburzenia widzenia dotyczące drugiego oka lub obu oczu.

Reakcje niepożądane, które mogły mieć uzasadniony związek przyczynowy z procedurą wstrzyknięcia lub produktem leczniczym JETREA wyszczególniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania, z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie odpowiadającej danej częstości występowania reakcje niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia oka	<p><u>Bardzo często</u> Męty ciała szklanego, ból gałki ocznej, krwotok spojówkowy, chromatopsja *</p> <p><u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia *, zaburzenia widzenia<sup>1)</sup>, ubytki pola widzenia<sup>2)</sup>, niewyraźne widzenie, krwotok siatkówkowy, krwotok do ciała szklanego, otwór w plamce *, degeneracja plamki, degeneracja siatkówki, obrzęk plamki<sup>3)</sup>, obrzęk siatkówki<sup>4)</sup>, uszkodzenie nabłonka barwnikowego siatkówki, metamorfopsje, obrzęk spojówek, obrzęk powieki, zapalenie ciała szklanego, obecność komórek w komorze przedniej, tyndalizacja komory przedniej, zapalenie tęczówki, fotspsje, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej, odłączenie ciała szklanego, podrażnienie oka, suchość oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, świąd oka, uczucie dyskomfortu w gałce ocznej, światłowstręt, zwiększone łzawienie</p> <p><u>Niezbyt często</u> Ślepotą przejściową, podwichnięcie soczewki *, przedarcie siatkówki<sup>*5)</sup>, odwarstwienie siatkówki<sup>*5)</sup>, ślepotą zmierzchową, zaburzony odruch źreniczny, diplopia, krwawienie do komory przedniej oka, zwężenie źrenicy, nierówne źrenice, erozja rogówki, zapalenie komory przedniej, stan zapalny, podrażnienie spojówek</p>
Badania	<p><u>Bardzo często</u> Nieprawidłowy retinogram *, nieprawidłowy wynik testu widzenia kolorów†</p> <p><u>Często</u> Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, nieprawidłowy odbłask z plamki, nieprawidłowy wynik koherentnej tomografii optycznej*</p>

\* patrz punkt „Opis wybranych reakcji niepożądanych”

1) w tym rozmyte widzenie

2) w tym mroczki

3) w tym torbielowaty obrzęk plamki

4) w tym płyn podsiatkówkowy

5) zdarzenia występujące przed witrektomią

† wykorzystanie 28-odcieniowego testu widzenia kolorów Rotha. Patrz także punkt 4.4.

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

##### *Zmniejszenie ostrości widzenia*

W głównych badaniach III fazy kontrolowanych placebo (TG-MV-006 oraz TG-MV-007), u 7,7% pacjentów otrzymujących produkt JETREA oraz u 1,6% pacjentów w grupie placebo, w pierwszym

tygodniu po wykonaniu wstrzyknięcia wystąpiła ostra  $\geq 2$  liniom ( $\geq 10$  liter ETDRS) utrata najlepiej skorygowanej ostrości widzenia (BCVA), której nie dało się wyjaśnić innymi (niezwiązanymi z wstrzyknięciem) przyczynami. Zmniejszenie ostrości widzenia ustąpiło u większości pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JETREA (80,6%) przed końcem badań, ale u niektórych pacjentów objawy nie ustąpiły pomimo witrektomii. Średni czas do ustąpienia objawów wynosił 22 dni. W badaniu TG-MV-014 2,8% pacjentów otrzymujących produkt JETREA i 1,4% pacjentów w grupie placebo miało ostrą  $\geq 2$  liniową utratę BCVA w trakcie pierwszego tygodnia po iniekcji. Spośród 4 pacjentów z ostrym zmniejszeniem ostrości widzenia otrzymujących produkt leczniczy JETREA, u 3 pacjentów objawy ustąpiły po witrektomii. Patrz zalecenia dotyczące monitorowania w punkcie 4.4.

#### *Chromatopsja (w tym dyschromatopsja i nieprawidłowy wynik testu widzenia kolorów)*

Zmiany widzenia kolorów (w tym widzenie w barwie żółtawej oraz nieprawidłowy wynik 28-odcieniowego testu widzenia kolorów Rotha) obserwowano jako bardzo częstą reakcję niepożądaną u pacjentów, którym podano produkt leczniczy JETREA w postaci iniekcji. Zdarzenia te w większości przypadków nie miały ciężkiego przebiegu, były łagodne i na ogół ustępowały samoistnie. Średni czas ustępowania objawów wynosił 3 miesiące.

#### *Zmiany w elektroretinogramie*

Zmiany w elektroretinogramie (ERG) (spadek amplitudy fali a i b) obserwowano jako bardzo częstą reakcję niepożądaną u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy JETREA w postaci iniekcji; w większości przypadków obserwowano także zaburzenia widzenia oraz chromatopsję. W badaniu TG-MV-014 podgrupę 40 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JETREA poddawano systematycznie badaniu ERG; zmiany ERG, które rozwinęły się u 16 z 40 pacjentów ustąpiły u większości z pacjentów (13 z 16). Średni czas ustąpienia objawów wynosił 6 miesięcy. Zmiany w ERG nie dawały podstaw do prognozy ujemnych wyników w odniesieniu do ostrości wzroku; ostrość widzenia, w porównaniu do wartości wyjściowej, poprawiła się lub została utrzymana u 15 z 16 pacjentów.

#### *Przerwania siatkówki (przedarcia i odwarstwienie)*

W głównych badaniach III fazy kontrolowanych placebo (TG-MV-006 i TG-MV-007) przedarcie siatkówki (rozdarcie i odwarstwienie) obserwowano u 1,9% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy JETREA w postaci iniekcji w porównaniu do 4,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Większość opisanych zdarzeń niepożądanych występowała podczas lub po wykonaniu witrektomii w obu grupach pacjentów. Częstość występowania odwarstwienia siatkówki, które występowało przed wykonaniem witrektomii, wynosiła 0,4% w grupie JETREA i nie obserwowano go w grupie otrzymującej placebo, podczas gdy częstość występowania przedarcia siatkówki (bez odwarstwienia) występujących przed wykonaniem witrektomii wynosiła 0,2% w grupie JETREA i 0,5% w grupie placebo. W badaniu TG-MV-014 przedarcie siatkówki obserwowano u 1,4% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy JETREA w postaci iniekcji oraz u 6,8% pacjentów otrzymujących substancję obojętną; częstość występowania odwarstwienia siatkówki wynosiła 1,4% w obu grupach. W grupie otrzymującej substancję obojętną nie wystąpił żaden przypadek objawów niepożądanych przed witrektomią. W grupie JETREA u 1 pacjenta (0,7%) doszło do przedarcia siatkówki oraz odwarstwienia siatkówki między dniem 0 a dniem 7 po wstrzyknięciu.

#### *Otwór w plamce*

W głównych badaniach III fazy kontrolowanych placebo (TG-MV-006 i TG-MV-007) przypadki otworu w plamce (w tym zarówno progresji jak i nowego rozpoznania) odnotowano w miesiącu 6 u 6,7% wszystkich pacjentów przyjmujących produkt leczniczy JETREA w postaci iniekcji w porównaniu do 9,6% pacjentów otrzymujących iniekcje z placebo. W badaniu TG-MV-014 przypadki otworu w plamce (w tym zarówno progresji jak i nowego rozpoznania) odnotowano u 15,8% w grupie JETREA w porównaniu do 13,5% pacjentów otrzymujących placebo w miesiącu 24. Wczesne wskaźniki progresji pełnościennego otworu w plamce (do dnia 7 po wstrzyknięciu) na poziomie RPE (nabłonka barwnikowej siatkówki) były wyższe u pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA w porównaniu z grupą otrzymującą substancję obojętną lub placebo. Jednak wskaźniki progresji po miesiącu 6 były wyższe w grupie otrzymującej substancję obojętną lub placebo

niż u pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA. Każdy przypadek utrzymywania się lub progresji otworu płamki należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką.

#### *Podwichnięcie soczewki/drżenie soczewki*

Jeden przypadek podwichnięcia/drżenia soczewki opisano w badaniach klinicznych u dorosłych; wydaje się on mieć możliwy związek z leczeniem produktem JETREA. W badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych, oceniającym produkt leczniczy JETREA stosowany w skojarzeniu z witrektomią, odnotowano jeden przypadek podwichnięcia u przedwcześnie narodzonego niemowlęcia, które otrzymało produkt leczniczy JETREA w postaci pojedynczej iniekcji, w ilości 0,175 mg. Podwichnięcie soczewki obserwowano u 3 gatunków zwierząt, u których aktywność okryplazminy była na poziomie powyżej aktywności występującej w zastosowaniu klinicznym (patrz punkt 5.3).

W oparciu o aktywność proteolityczną okryplazminy oraz wyniki badań przedklinicznych i klinicznych nie można wykluczyć potencjalnego wystąpienia podwichnięcia soczewki lub drżenia soczewki. W przypadku wystąpienia podwichnięcia soczewki należy je leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

#### *Nieprawidłowy wynik optycznej tomografii koherencyjnej*

W badaniu TG-MV-014 niepełne pasmo segmentu wewnętrznego / segmentu zewnętrznego (IS/OS), określane także jako strefa elipsoidy, wyjściowo występowało bardzo często w obszarze centralnym (65,8% w grupie JETREA i 62,2% w grupie otrzymującej substancję obojętną). Jednak po zakończeniu leczenia u wyższego odsetka pacjentów w grupie JETREA doszło do zmiany z wyjściowo nienaruszonego pasma IS / OS w obszarze centralnym na początku badania do niekompletnego pasma IS / OS w późniejszym punkcie czasowym w porównaniu z grupą otrzymującą substancję obojętną (odpowiednio 7,7% i 2,8% w dniu 28). Nieprawidłowe elementy pasma IS/OS poza obszarem centralnym, związane ze stosowaniem produktu JETREA, zaobserwowano u 10% pacjentów.

W badaniach nieinterwencyjnych i po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano zaburzenie strefy elipsoidy wewnątrz i poza obszarem centralnym. W większości przypadków poprawa nastąpiła w ciągu 6 miesięcy. W związku z tymi zdarzeniami zgłaszano występowanie płynu podsiatkówkowego oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych upośledzenia funkcji fotoreceptorów, w tym zmniejszenie ostrości widzenia (w niektórych przypadkach ciężkie).

Zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów można znaleźć w punkcie 4.4. We wszystkich opisanych sytuacjach zaleca się prowadzenie rutynowej obserwacji.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane kliniczne dotyczące skutków przedawkowania produktu leczniczego JETREA są ograniczone. Odnotowano jeden przypadek przypadkowego przedawkowania 0,250 mg okryplazminy (przyjęcie podwójnej dawki zalecanej). U pacjenta wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku w BCVA do 21 liter ETDRS względem punktu wyjścia, które następnie, na końcu badania, powróciło do wartości wyjściowej 9 liter. U pacjenta rozwinęło się także łagodne przekrwienie spojówek, stan zapalny gałki ocznej oraz zwężenie źrenicy, które ustąpiły po podaniu kortykosteroidów w postaci kropli do oczu.

W razie przedawkowania zaleca się ścisłą obserwację. W przypadku wystąpienia reakcji niepożądaney należy ją leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, Inne leki okulistyczne, kod ATC: S01XA22.

#### Mechanizm działania

Okryplazmina charakteryzuje się silną aktywnością proteolityczną w stosunku do składników białkowych ciała szklanego i przestrzeni szkliskowo-siatkówkowej (VRI, ang. *vitreoretinal interface*) (np. lamininy, fibronektyny i kolagenu), a celem jej podania jest rozpuszczenie matrycy proteinowej odpowiadającej za nieprawidłowe przyleganie ciała szklanego w okolicy plamki (VMA, ang. *vitreomacular adhesion*). Ścisłe wiązanie elementów białkowych w obrębie obszaru plamkowego przestrzeni szkliskowo-siatkówkowej (VRI) wspomaga trakcję szkliskowo-plamkową (VMT, ang. *vitreomacular traction*), prowadząc do występowania zaburzeń wzroku i (lub) otworów w plamce.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego JETREA w leczeniu trakcji szkliskowo-plamkowej (VMT) zostały ocenione w 3 podwójnie zaślepionych badaniach.

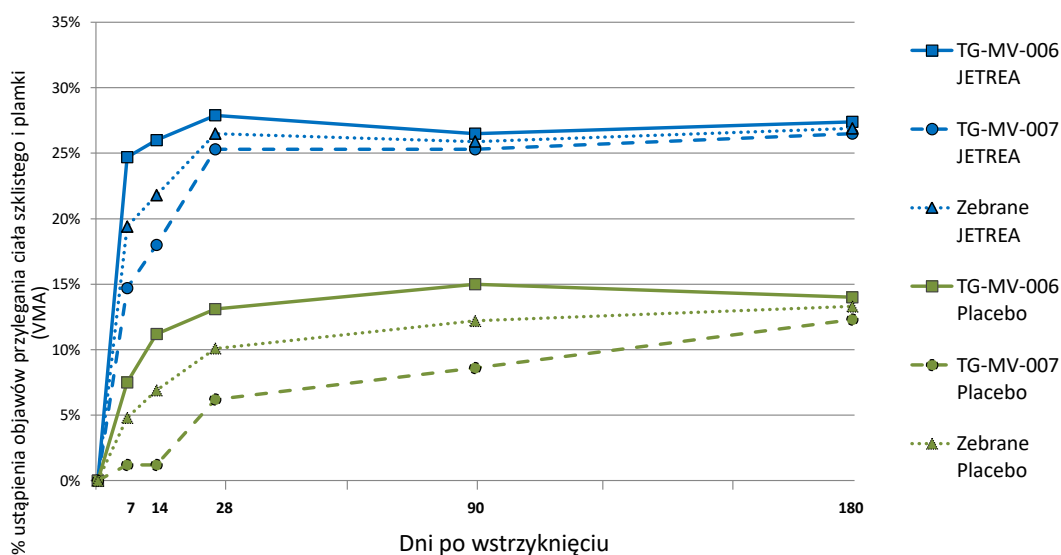
#### *Badania TG-MV-006 i TG-MV-007*

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego JETREA wykazano w 2 głównych wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontrolowanych z użyciem placebo, które trwały 6 miesięcy i które prowadzono u pacjentów z trakcją szkliskowo-plamkową (VMT). Wszystkich 652 pacjentów (JETREA 464, placebo 188) poddano randomizacji w ramach 2 opisanych badań.

W obu badaniach głównych proporcja pacjentów, u których nastąpiło oczekiwane ustąpienie zrostów szkliskowo-plamkowych (VMA) w 28. dniu (pierwszorzędowy punkt końcowy), była znacząco ( $p \leq 0,003$ ) wyższa w grupie pacjentów otrzymujących produkt JETREA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Różnica ta utrzymywała się na poziomie istotności statystycznej aż do miesiąca 6. każdego z badań ( $p \leq 0,024$ ).

W połączonej analizie danych 26,5% pacjentów z grupy przyjmującej produkt JETREA osiągnęła ustąpienie adhezji szkliskowo-plamkowych (VMA) w dniu 28. w porównaniu do 10,1% w grupie pacjentów przyjmujących placebo ( $p < 0,001$ ). Różnica utrzymywała się od dnia 7. aż do miesiąca 6. **(Rycina 1).**

**Rycina 1: Stosunek pacjentów, w u których ustąpiły adhezje szkliskowo-plamkowe (VMA) do dnia 180. (miesiąc 6.) (TG-MV-006, TG-MV-007 oraz dane zebrane)**



We wszystkie dni po wstrzyknięciu,  $p \leq 0,024$  w danych pochodzących z badania TG-MV-006,  $p \leq 0,009$  w danych pochodzących z badania TG-MV-007,  $p < 0,001$  w zebranych danych

Pacjenci bez ERM przed leczeniem mieli większe prawdopodobieństwo uzyskania ustąpienia VMA w dniu 8. w porównaniu do pacjentów z ERM w stanie wyjściowym. W zbiorczej analizie danych ustępowanie VMA w dniu 28. było częstsze u pacjentów leczonych produktem JETREA w porównaniu do placebo zarówno w podgrupie bez ERM (37,4% vs. 14,3%,  $p < 0,001$ ), jak i w podgrupie z ERM (8,7% vs. 1,5%,  $p = 0,046$ ).

Pacjenci z mniejszym wyjściowym wymiarem VMA ( $\leq 1500$  mikronów) mieli większą szansę na ustąpienie VMA w dniu 28. w porównaniu do tych, u których wymiar VMA wynosił  $> 1500$  mikronów. W zbiorczej analizie danych, ustępowanie VMA w dniu 28 było większe u pacjentów leczonych produktem JETREA w porównaniu do placebo zarówno w podgrupie z wyjściowym VMA  $\leq 1500$  mikronów (34,7% vs. 14,6%,  $p < 0,001$ ), jak i wyjściowym VMA  $> 1500$  mikronów (5,9% vs. 0%,  $p = 0,113$ ).

W zbiorczej analizie danych, pełnościenny otwór w plamce (ang. FTMH – full thickness macular hole), był początkowo obecny u odpowiednio 106/464 (22,8%) i 47/188 (25%) pacjentów w grupach przyjmujących produkt leczniczy JETREA i placebo. Spośród tej populacji stosunek pacjentów, u których uzyskano zamknięcie pełnościennego otworu w plamce (FTMH) bez konieczności wykonywania witrektomii w dniu 28., był wyższy w grupie otrzymującej produkt leczniczy JETREA niż w grupie przyjmującej placebo (odpowiednio 40,6% w porównaniu do 10,6%;  $p < 0,001$ ). Różnica ta utrzymywała się aż do zakończenia badań (miesiąc 6.).

U znacząco wyższego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA wystąpiło całkowite odłączenie tylne ciała szklistego (PVD) w dniu 28. w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (dane zbiorcze: odpowiednio 13,4% w porównaniu do 3,7%;  $p < 0,001$ ).

W czasie badań, witrektomia mogła być wykonana według uznania Badacza. Pacjenci leczeni produktem leczniczym JETREA byli narażeni na mniejsze prawdopodobieństwo konieczności wykonania zabiegu witrektomii aż do zakończenia badania (miesiąc 6.) w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (zebrane dane: odpowiednio 17,7% w porównaniu do 26,6%;  $p = 0,016$ ).

Większy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA osiągnął wzrost do  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  linii określających ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) (niezależnie od witrektomii) w miesiącu 6. (odpowiednio 28,0% i 12,3%) w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (17,1% i 6,4%) (odpowiednio  $p = 0,003$  i  $p = 0,024$ ). Także proporcja pacjentów uzyskujących  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  linii

określających ostrość wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) bez witrektomii w miesiącu 6. była korzystna dla produktu JETREA (odpowiednio 23,7% wobec 11,2%,  $p < 0,001$  dla uzysku  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  linii i 9,7% wobec 3,7%,  $p = 0,008$  dla uzysku  $\geq 3$  linii).

W połączonej analizie z zastosowaniem Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych Narodowego Instytutu Oka (VFQ-25, ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25*) wykazano numeryczną przewagę produktu leczniczego JETREA względem placebo w każdej z podrzędnych skal wyników, a także wynikach łącznych, Statystycznie istotną różnicę na korzyść produktu leczniczego JETREA obserwowano w zakresie poprawy ogólnej skali podrzędnej wyników dotyczących stanu wzroku (6,1 w grupie JETREA w porównaniu do 2,1 w grupie placebo,  $p = 0,024$ ).

#### *Badanie TG-MV-014*

Skuteczność produktu leczniczego JETREA została dodatkowo potwierdzona w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją obojętną, 24-miesięcznym badaniu u pacjentów z VMT finalizowanego od momentu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Do tego badania zrandomizowano w sumie 220 pacjentów (146 w grupie JETREA, 74 w grupie substancji obojętnej).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano ustąpienie VMA w dniu 28 (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosił 41,1% w grupie JETREA w porównaniu z 6,2% w grupie substancji obojętnej ( $p < 0,001$ ). Efekt ten został utrzymany w czasie i ustąpienie VMA było systematycznie wyższe w grupie JETREA w porównaniu z grupą substancji obojętnej w każdym badaniu po wstrzyknięciu.

W tym badaniu FTMH był obecny początkowo u odpowiednio 50/145 (34,5%) i 26/73 (35,6%) pacjentów w grupie JETREA i substancji obojętnej. Spośród nich 30% pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA i 15,4% pacjentów w grupie substancji obojętnej doświadczyło niechirurgicznego zamknięcia FTMH w 24 miesiącu. Wszystkie podane były do miesiąca 3.

Odsetek pacjentów, którzy poddali się witrektomii był niższy w grupie JETREA, niż w grupie substancji obojętnej na każdej wizycie. W miesiącu 24 odsetek wynosił odpowiednio 48/145 (33,3%) i 32/73 (43%). Najczęstszą przyczyną przeprowadzania witrektomii był FTMH (u 24,8% leczonych produktem leczniczym JETREA i 23,3% pacjentów otrzymujących substancję obojętną). Odsetek pacjentów, którzy poddali się witrektomii ze względu na przypadek VMA/VMT wynosił 8,3% w grupie JETREA w porównaniu do 19,2% w grupie substancji obojętnej.

Odsetek pacjentów z  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  liniami poprawy w BCVA w miesiącu 6, niezależnie od witrektomii, był nieco wyższy w grupie JETREA (36,2%, 18,6%) niż w grupie substancji obojętnej (28,6%, 13,1%). W miesiącu 24 odsetek pacjentów z  $\geq 2$  liniami poprawy w BCVA od początku badania był wyższy w grupie JETREA niż w grupie substancji obojętnej (50,5% w stosunku do 39,1%). Odsetek pacjentów z  $\geq 3$  liniami poprawy od początku badania był wyższy tylko w grupie JETREA (odpowiednio 23,4% w stosunku do 12,8%,) w podgrupie, w której nie występował FTMH na początku badania. Poprawa  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  liniom w BCVA bez witrektomii wykazała przewagę produktu JETREA nad substancją obojętną zarówno w miesiącu 6 (odpowiednio 26,8%, 14,0%, w porównaniu z 15,62%, 6,2%,), jak i miesiącu 24 (odpowiednio 31,9%, 16,8%, w porównaniu z 11,7%, 4,1%).

Większy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA osiągnął poprawę  $\geq 5$  punktów w wyniku łączonym w skali VFQ-25 oraz w każdej z podrzędnych skal wyników, niezależnie od witrektomii na każdej wizycie. W miesiącu 24 51,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym JETREA osiągnęło poprawę  $\geq 5$  punktów w wyniku łączonym w skali VFQ-25 w porównaniu do 30,1% pacjentów otrzymujących substancję obojętną.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego JETREA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu trakcji szkliskowo-plamkowej (VMT), także w przypadkach, gdy jest ona związana z otworem w plamce o średnicy mniejszej lub równej 400 mikronów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania okryplazminy u dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do witekтомii oceniano w badaniu TG-MV-009. Do środkowej części ciała szklatego wstrzykiwano pojedynczą (większą od zalecanej) dawkę 0,175 mg okryplazminy lub placebo. Wykonano wstrzyknięcia do 24 oczu u dzieci w wieku od 0 do 16 lat, na 30 do 60 minut przed planowanym rozpoczęciem witekтомii. Głównymi przyczynami wykonania witekтомii były odwarstwienie siatkówki i retinopatia u wcześniaków. Leczenie okryplazminą nie wykazało wpływu na częstość odwarstwiania ciała szklatego w tylnej części oka, stopień płynności ciała szklatego, częstość natychmiastowego, pooperacyjnego, ponownego przylegania siatkówkowego, rozwój proliferacyjnej retinopatii szklistkowo-siatkówkowej lub stopień retinopatii u przedwcześnie urodzonych niemowląt. Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa zebrane w badaniu TG-MV-009 były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu JETREA. Na podstawie wyników tego badania nie zaleca się stosowania produktu JETREA jako uzupełnienia witekтомii u dzieci, dla zapobiegania oddzielenia i przemieszczenia ciała szklatego.

#### Grupy etniczne

Doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów nienależących do rasy kaukaskiej jest ograniczone.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Stężenie okryplazminy w ciele szklistym szybko zmniejsza się po podaniu do ciała szklatego. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów, u których zaplanowano wykonanie zabiegu witekтомii, otrzymujących produkt leczniczy JETREA w ilości 0,125 mg (odpowiadającej teoretycznemu stężeniu początkowemu 29 µg/ml w ciele szklistym), średnia aktywność okryplazminy wynosiła 9 % teoretycznego stężenia początkowego po 2-4 godzinach od wykonania iniekcji, a po 7 dniach była poniżej granicy oznaczalności.

W związku z podawaniem małej dawki (0,125 mg) nie oczekuje się obecności okryplazminy w krążeniu ogólnym po iniekcji do ciała szklatego.

Po podaniu dożylnym, okryplazmina wchodzi w kataboliczną przemianę endogennego białka, w wyniku której szybko ulega ona dezaktywacji na drodze reakcji z inhibitorem proteazy, α<sub>2</sub>-antyplazminą lub α<sub>2</sub>-makroglobuliną. Nieaktywny związek okryplazminy/α<sub>2</sub>-antyplazminy jest usuwany z obiegu z okresem półtrwania (t<sub>1/2</sub>) wynoszącym kilka godzin.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi okryplazminy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ oczekuje się, że ekspozycja układowa po podaniu do ciała szklatego jest bardzo niska.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi okryplazminy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ oczekuje się, że ekspozycja układowa po podaniu do ciała szklatego jest bardzo niska.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność okryplazminy podawanej do ciała szklatego badano na królikach, małpach i świnkach miniaturowych. Okryplazmina indukowała u królików i małp odpowiedź zapalną oraz przejściowe zmiany w ERG, podczas gdy u świnek miniaturowych nie obserwowano stanu zapalnego ani zmian w ERG. Częstość występowania nacieków komórek ciała szklatego u królików i małp zwykle ustępowała w miarę upływu czasu. W przypadku małp po podaniu 125 µg/oko (68 µg/ml do ciała szklatego) uzyskano całkowite przywrócenie obrazu ERG do dnia 55. Podwinięcie soczewki obserwowano u 3 gatunków o aktywności okryplazminy powyżej 41 µg/ml w ciele szklistym, przekraczających zamierzone stężenie kliniczne 29 µg/ml. Ten efekt wydaje się być zależny od dawki i obserwowano go u wszystkich zwierząt otrzymujących okryplazminę do ciała szklatego więcej niż jeden raz. Zmiany patologiczne związane z krwotokiem wewnątrzgałkowym obserwowano u królików i małp. Związek krwotoku z samą procedurą wykonywania iniekcji lub podaniem okryplazminy

pozostaje nieznaną. Po podaniu okryplazminy do ciała szklatego nie odnotowano toksyczności układowej.

Toksyczność układowa okryplazminy została poddana ocenie zarówno u szczurów, jak i u psów. Podanie dożylna dawki 10 mg/kg było ogólnie dobrze tolerowane zarówno u szczurów jak i u psów, niezależnie od tego, czy podawana była dawka jednorazowa czy wielokrotna.

Brak dostępnych danych dotyczących kancerogenności, mutagenności oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek (NaCl)  
Mannitol  
Kwas cytrynowy  
Sodu wodorotlenek (NaOH) (do ustalenia pH)  
Kwas solny (HCl) (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata - przechowywać w zamrażarce w temperaturze ( $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ )

#### Po rozmrożeniu

Nieotwarta fiolka, w oryginalnym pudełku tekturowym, chronionym od światła, może być przechowywana w lodówce ( $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ ) przez maksymalnie 1 tydzień. Przed umieszczeniem w lodówce należy obliczyć i zaznaczyć na pudełku tekturowym nowy termin ważności.

Po wyjęciu z zamrażarki lub lodówki, produkt leczniczy może być przechowywany w temperaturze poniżej  $25^{\circ}\text{C}$  przez maksymalnie 8 godzin. W momencie upływu 8 godzin produkt musi zostać wykorzystany lub usunięty.

Po rozmrożeniu, nie zamrażać ponownie fiołki.

#### Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy musi zostać zużyty od razu po otwarciu. Po jednorazowym zastosowaniu fiołkę oraz wszelką niez użytą pozostałość roztworu należy koniecznie wyrzucić.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w zamrażarce ( $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu/otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,3 ml roztworu w fiołce (szkło typu I) zamkniętej zatyczką gumy chlorobutylowej z niebieskim, polipropylenowym kapsłem ochronnym. Opakowanie zawierające 1 fiołkę.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

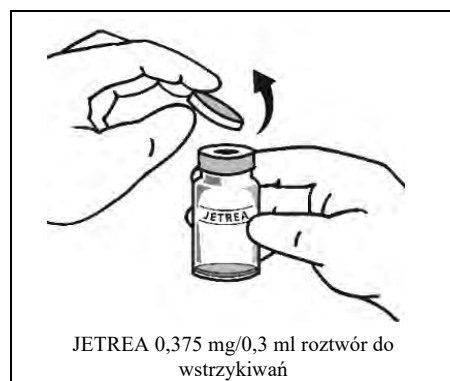
Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt leczniczy JETREA 0,375 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań ma postać „gotowego do podania, rozcieńczonego roztworu”. Nie należy dalej rozcieńczać roztworu. Należy podać tylko 0,1 ml roztworu z całkowitej objętości 0,3 ml znajdującej się w fiolce. Należy usunąć nadmierną objętość roztworu przed wstrzyknięciem, aby podać pojedynczą dawkę 0,1 ml, zawierającą 0,125 mg okryplazminy.

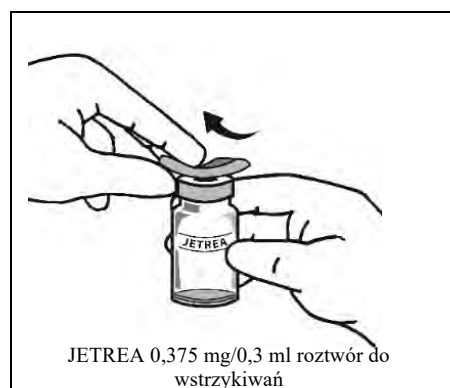
### Instrukcja użycia

1. Wyjąć fiolkę z zamrażarki i pozostawić do rozmrożenia w temperaturze pokojowej (trwa to około 2 minut).

2. Po całkowitym rozmrożeniu zdjąć niebieski, polipropylenowy kapsel ochronny z fiolki.

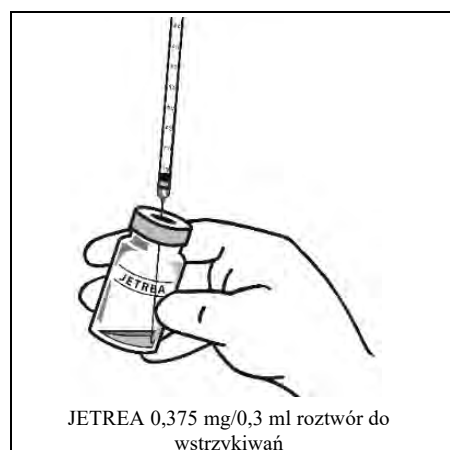


3. Odkazić górną powierzchnię fiolki za pomocą wacika z alkoholem.

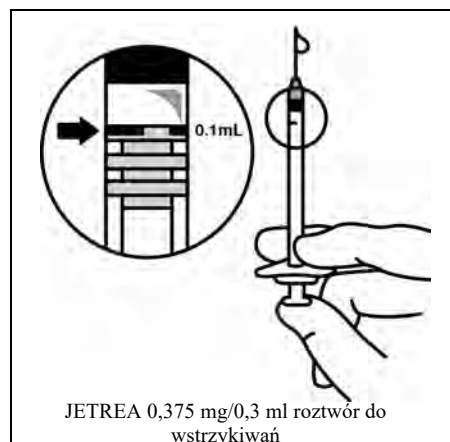


4. Sprawdzić fiolkę wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych. Można używać wyłącznie klarowny, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

5. Stosując technikę aseptyczną pobrać całość roztworu za pomocą właściwej, sterylnej igły (lekko przechylić fiolkę w celu ułatwienia pobrania) i wyrzucić igłę po pobraniu zawartości z fiolki. Nie używać tej samej igły do iniekcji do ciała szklistego.



6. Zastąpić igłę użytą do pobrania odpowiednią sterylną igłą, ostrożnie usunąć nadmierną objętość roztworu ze strzykawki, powoli wciskając tłok, tak by koniec tłoka zrównał się z oznaczeniem 0,1 ml na strzykawce (odpowiada 0,125 mg okryplazminy).



7. Niezwłocznie wstrzyknąć 0,1 ml roztworu do środkowej części ciała szklistego.
8. Po jednorazowym zastosowaniu fiolkę oraz wszelką niezużytą pozostałość roztworu należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Szwecja

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/819/002

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2017

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI  
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)  
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**



**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

FUJIFILM DIOSYNTH BIOTECHNOLOGIES UK LIMITED  
Belasis Avenue  
Billingham, Cleveland  
TS23 1LH  
Wielka Brytania

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Oxurion NV  
Gaston Geenslaan 1  
B-3001 Leuven  
BELGIA

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny uzgodni program edukacyjny z narodowymi władzami rejestracyjnymi.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że po dyskusji i uzgodnieniach z narodowymi władzami rejestracyjnymi każdego kraju członkowskiego, w który produkt JETREA będzie wprowadzony na rynek, w momencie wprowadzenia i po wprowadzeniu wszyscy fachowi pracownicy medycznie, będący spodziewanymi użytkownikami produktu JETREA, zostaną zaopatrzeni w następujące materiały:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- Zestawy informacji dla pacjentów

Zestaw informacji dla pacjenta powinien być dostarczony w wersji drukowanej oraz w wersji audio i zawierać następujące elementy kluczowe:

- Ulotka informacyjna dla pacjenta
- Jak przygotować się do leczenia produktem JETREA
- Jak podaje się produkt JETREA
- Jakie są etapy postępowania w leczeniu produktem JETREA
- Podstawowe objawy przedmiotowe i podmiotowe poważnych działań niepożądanych
- Kiedy zasięgnąć pilnej porady od fachowego pracownika służby zdrowia

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

JETREA 0,375 mg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań  
Okryplazmina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 fiolka zawiera 0,375 mg okryplazminy w 0,3 ml roztworu (1,25 mg/ml). Jest to ilość pozwalająca na podanie pojedynczej dawki 0,1 ml, zawierającej 0,125 mg okryplazminy

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, mannitol, kwas cytrynowy, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Rozcieńczony roztwór.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie do ciała szklistego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w zamrażarce.

Po rozmrożeniu, nieotwarta fiolka może być przechowywana przez maksymalnie 1 tydzień w lodówce. Rozmrożony roztwór zużyć do: ----- / ----- / -----

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Szwecja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/819/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

JETREA 0,375 mg/0,3 ml, płyn do wstrzykiwań  
Okryplazmina  
Podanie do ciała szklistego

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### JETREA 0,375 mg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań Okryplazmina

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jetrea i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jetrea
3. Jak stosuje się lek Jetrea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jetrea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Jetrea i w jakim celu się go stosuje

Jetrea zawiera okryplazminę jako substancję czynną.

Lek Jetrea stosuje się w leczeniu choroby oczu zwanej trakcją szklistkowo-plamkową (VMT), także związaną z małym otworem w plamce (centralnej części światłoczułej warstwy z tyłu oka).

Trakcja szklistkowo-plamkowa (VMT) jest spowodowana pociąganiem ciała szklistego (galaretowaty materiał w tylnej części oka) przylegającego do plamki. Plamka zapewnia widzenie centralne potrzebne do codziennych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów, czytanie czy rozpoznawanie twarzy. Trakcja szklistkowo-plamkowa (VMT) może wywoływać objawy takie jak zniekształcone lub osłabione widzenie. Wraz z postępem choroby trakcja może ostatecznie spowodować utworzenie się otworu w plamce.

Lek Jetrea działa przez oddzielenie ciała szklistego od plamki i wspomaganie zamknięcia otworu w plamce, jeśli ten jest obecny, co w rezultacie może zmniejszyć objawy wywołane przez VMT.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jetrea

##### Kiedy nie stosować leku Jetrea

- jeśli pacjent ma uczulenie na okryplazminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje lub istnieje podejrzenie, że występuje zakażenie w obrębie lub wokół gałki ocznej.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Jetrea należy zwrócić się do lekarza/okulisty.

Lek Jetrea podaje się w postaci iniekcji do oka. Lekarz/okulista będzie monitorował stan pacjenta w przypadku wystąpienia zakażenia lub jakichkolwiek powikłań po wykonaniu iniekcji. Jeśli po wstrzyknięciu leku Jetrea u pacjenta wystąpią którekolwiek z objawów związanych z oczami, które opisano w punkcie 4, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem/okulistą.

Lek Jetrea nie będzie podawany jednocześnie do obu oczu.

Lek Jetrea nie będzie podawany więcej niż jednokrotnie do tego samego oka.

Należy poinformować lekarza/okulistę o wszelkich istniejących lub występujących w przeszłości wadach wzroku lub ich leczeniu. Lekarz/okulista zdecyduje, czy terapia lekiem Jetrea jest odpowiednia dla danego pacjenta.

### **Dzieci i młodzież**

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania leku Jetrea u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie leku Jetrea nie jest zalecane w tej grupie pacjentów.

### **Inne leki i Jetrea**

Należy powiedzieć lekarzowi/okuliście o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jeśli pacjent był w ostatnim czasie leczony przez podanie iniekcji leku do oczu, należy poinformować o tym lekarza/okulistę. Informacja ta zostanie wzięta pod uwagę przy ocenie, czy i kiedy lek Jetrea można wstrzyknąć do tego samego oka.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Brak doświadczenia w stosowaniu leku Jetrea u kobiet w ciąży lub w okresie karmienia piersią. Jeżeli lekarz/okulista nie uzna, że jest to absolutnie konieczne, leku Jetrea nie należy stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią. W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza/okulisty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zastosowaniu terapii lekiem Jetrea pacjent może przez pewien czas doświadczać nieznacznego osłabienia wzroku. W takim wypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn tak długo, aż stan wzroku nie ulegnie poprawie.

## **3. Jak stosować lek Jetrea**

Lek Jetrea musi być podawany przez wykwalifikowanego okulistę (specjalistę chorób oczu), przeszkolonego w zakresie podawania iniekcji do gałki ocznej.

Lek Jetrea podaje się w postaci jednokrotnej iniekcji do zmienionego chorobowo oka. Zalecana dawka to 0,125 mg.

Lekarz/okulista może zalecić stosowanie kropli do oczu z antybiotykami przed i po wstrzyknięciu, w celu zapobiegania możliwości zakażenia oka.

W dniu wstrzyknięcia lekarz/okulista będzie stosował lek przeciwdrobnoustrojowy w postaci kropli do oczu i ostrożnie oczyści oko oraz powiekę, aby zapobiec możliwości wystąpienia zakażenia. Lekarz/okulista poda także pacjentowi miejscowy środek znieczulający, aby zapobiec możliwości wystąpienia dolegliwości bólowych podczas wykonywania iniekcji.

Po wykonaniu iniekcji lekarz/okulista będzie obserwował stan wzroku pacjenta.

Wszelkie dodatkowe pytania dotyczące stosowania opisywanego leku należy kierować do lekarza/okulisty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia **jakichkolwiek z niżej opisanych objawów** po wstrzyknięciu leku Jetrea **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem/okulistą**. Lekarz/okulista będzie obserwował stan zdrowia pacjenta i w razie konieczności podejmie odpowiednie środki.

- **Ciężkie** osłabienie wzroku obserwowano u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów w ciągu tygodnia od podania leku Jetrea. Stan ten jest generalnie odwracalny i zwykle bez konieczności leczenia.
- Objawy takie jak ból oka, **zaostrenie** stanu zaczerwienienia oka, **poważnie** osłabiony lub niewyraźny wzrok, **zwiększona** wrażliwość na światło lub **zwiększenie** ilości ciemnych latających plamek w polu widzenia (muszki) obserwowano również u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów; mogą one być oznaką zakażenia, krwawienia, odwarstwienia lub przedarcia siatkówki lub wzrostu ciśnienia wewnątrz lezonego oka.
- Objawy takie jak zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, bóle głowy, efekt halo wokół źródła światła, nudności i wymioty, obserwowano u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów; mogą one być oznaką oddzielenia lub przesuwania soczewek w oku w stosunku do miejsca ich prawidłowego położenia.

W razie wystąpienia jakichkolwiek z niżej wyszczególnionych dodatkowych objawów niepożądanych **należy skonsultować się z lekarzem/okulistą**:

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ciemne punkty unoszące się w polu widzenia (męty),
- ból oka,
- krwawienie na powierzchni oka,
- zmiany w widzeniu kolorów.

**Częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- osłabienie wzroku, które może być ciężkie,
- zaburzenia widzenia,
- osłabienie wzroku lub ciemne plamki w częściach pola widzenia,
- niewyraźne widzenie,
- krwawienie do wnętrza oka,
- ciemna plamka lub mroczek w środkowym polu widzenia,
- zniekształcony obraz,
- obrzęk powierzchni oka,
- obrzęk powieki,
- stan zapalny oka,
- błyski światła w oku,
- zaczerwienienie oka,
- podrażnienie powierzchni oka,
- suchość oka,
- uczucie obecności ciała obcego w oku,
- świąd oka,
- uczucie dyskomfortu w oku,
- wrażliwość na światło,
- zwiększone wytwarzanie łez.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- przemijające, ciężkie osłabienie wzroku,
- problemy z prawidłowym widzeniem po zmierzchu lub w słabym świetle
- zaburzenia reakcji oka na światło, co może zwiększać wrażliwość na światło (zaburzony odruch źreniczny)
- podwójne widzenie
- gromadzenie się krwi w przedniej części oka,
- nieprawidłowy skurcz źrenicy (czarna część w środku oka),
- nierówna wielkość źrenic,
- zadrapania lub otarcia rogówki (przezroczystej warstwy pokrywającej przód oka)

Wyniki niektórych badań i obrazowania tylnej części oka (siatkówki) zostały uznane za nieprawidłowe po podaniu produktu leczniczego Jetrea. Lekarz uwzględni to podczas kontroli oczu i wzroku.

Niektóre objawy (takie jak błyski, męty) mogą u niektórych pacjentów dotyczyć również nieleczonego oka.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi/lekarzowi okuliście. Dotyczy to również wszelkich możliwych objawów niepożądanych, niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można także zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Jetrea**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Informację dotyczącą przechowywania i czasu, w ciągu którego należy podać lek Jetrea po rozmrożeniu, podano w części przeznaczony dla fachowego personelu medycznego.

Okulista/lekarz prowadzący lub farmaceuta są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku oraz za prawidłowe usuwanie niezużytych pozostałości roztworu.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Jetrea**

- Substancją czynną leku jest okryplazmina. Jedna fiolka leku Jetrea zawiera 0,375 mg okryplazminy w 0,3 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to sodu chlorek (NaCl), mannitol, kwas cytrynowy, sodu wodorotlenek (NaOH) (do ustalenia pH), kwas solny (HCl) (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Jetrea i co zawiera opakowanie**

Jetrea to roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Roztwór jest klarowny i bezbarwny. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Szwecja

### **Wytwórca**

Oxurion NV  
Gaston Geenslaan 1  
B-3001 Leuven  
Belgia

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy Jetrea musi być podawany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu iniekcji do komory ciała szklistego. Rozpoznanie trakcji szkliskowo-płamkowej (VMT) musi zostać potwierdzone w pełnym obrazie klinicznym, obejmującym historię pacjenta, badanie kliniczne i pełną diagnostykę z wykorzystaniem aktualnie akceptowanych narzędzi diagnostycznych, takich jak koherentna tomografia optyczna (OCT, ang. *optical coherence tomography*).

Produkt leczniczy JETREA 0,375 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań ma postać „gotowego do podania, rozcieńczonego roztworu”. Nie należy dalej rozcieńczać roztworu. Zalecana dawka wynosi 0,125 mg w 0,1 ml roztworu podawanego drogą iniekcji do komory ciała szklistego do zmienionego chorobowo oka w postaci pojedynczej dawki. Każdą fiolkę można stosować wyłącznie jednokrotnie, w leczeniu jednego oka. Jednoczesne leczenie obu oczu produktem JETREA lub jego stosowanie do drugiego oka w ciągu 7 dni od wstrzyknięcia początkowego nie jest zalecane z uwagi na konieczność monitorowania przebiegu poiniekcyjnego, w tym ryzyka upośledzenia widzenia w oku, do którego wykonano wstrzyknięcie. Wielokrotne podawanie do tego samego oka nie jest zalecane.

Instrukcje dotyczące obserwacji pacjentów po wykonaniu iniekcji, patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Fiolki jednorazowego użytku przeznaczone wyłącznie do zastosowania w komorze ciała szklistego.

Przed zabiegiem wstrzyknięcia okulista prowadzący może zalecić pacjentowi przyjmowanie kropli z antybiotykiem.

Procedura wykonywania iniekcji do komory ciała szklistego powinna być przeprowadzana w kontrolowanych warunkach aseptycznych, które obejmują chirurgiczną dezynfekcję rąk, stosowanie sterylnych rękawiczek, sterylnych serwet, sterylnego wziernika ocznego (lub jego innego odpowiednika) i możliwość wykonania jałowej paracentezy (jeżeli wymagana). Skóra wokół oka, powieka oraz powierzchnia oka powinny być zdezynfekowane. Przed wstrzyknięciem należy podać odpowiednie środki znieczulające i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Należy podać tylko 0,1 ml roztworu z całkowitej objętości 0,3 ml znajdującej się w fiolce. Należy usunąć nadmierną objętość roztworu przed wstrzyknięciem, aby podać pojedynczą dawkę 0,1 ml, zawierającą 0,125 mg okryplazminy.

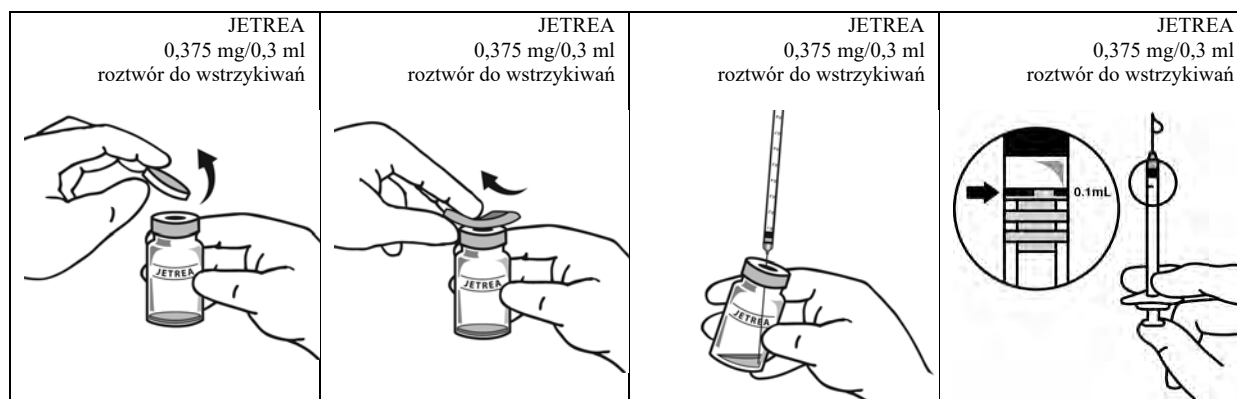
Igłę do iniekcji należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbkim, kierując ją do części centralnej ciała szklistego i unikając jednocześnie południka poziomego. Do środkowej części ciała szklistego zostanie wówczas podana w postaci iniekcji objętość 0,1 ml.

### Instrukcja użycia

1. Wyjąć fiolkę z zamrażarki i pozostawić do rozmrożenia w temperaturze pokojowej (trwa około 2 minut).
2. Po całkowitym rozmrożeniu zdjąć niebieski, polipropylenowy kapsel ochronny z fiolki (**Rycina 1**).
3. Odkazać górną powierzchnię fiolki za pomocą wacika z alkoholem (**Rycina 2**).
4. Sprawdzić fiolkę wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych. Można używać wyłącznie klarownego, bezbarwnego roztworu bez widocznych cząstek.
5. Stosując technikę aseptyczną pobrać całość roztworu za pomocą właściwej, sterylnej igły (lekko przechylić fiolkę w celu ułatwienia pobrania) (**Rycina 3**) i wyrzucić igłę po pobraniu zawartości fiolki. Nie używać tej samej igły do iniekcji do ciała szklistego.

6. Zastąpić igłą odpowiednią sterylną igłą, ostrożnie usunąć nadmierną objętość roztworu ze strzykawki, powoli wciskając tłok, tak by koniec tłoka zrównał się z oznaczeniem 0,1 ml na strzykawce (odpowiada 0,125 mg okryplazminy) (**Rycina 4**).
7. Niezwłocznie wstrzyknąć 0,1 ml rozcieńczonego roztworu do środkowej części ciała szklistego.
8. Po jednorazowym zastosowaniu fiolkę oraz wszelką niezużytą ilość roztworu należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



Rycina 1

Rycina 2

Rycina 3

Rycina 4

### Informacje dotyczące przechowywania

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP lub Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w zamrażarce ( $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ).

#### Po rozmrożeniu

Nieotwarta fiolka, w oryginalnym pudełku tekturowym, chroniącym przed światłem, może być przechowywana w lodówce ( $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ ) przez maksymalnie 1 tydzień. Przed umieszczeniem w lodówce należy obliczyć i zaznaczyć na pudełku tekturowym nowy termin ważności.

Po wyjęciu z zamrażarki lub lodówki, produkt leczniczy może być przechowywany w temperaturze poniżej  $25^{\circ}\text{C}$  przez maksymalnie 8 godzin. W momencie upływu 8 godzin produkt musi zostać wykorzystany lub usunięty.

Po rozmrożeniu, nie zamrażać ponownie fiolki.

#### Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć od razu po otwarciu. Po jednorazowym zastosowaniu fiolkę oraz wszelką niezużytą pozostałość roztworu należy wyrzucić.