

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JETREA 0,5 mg/0,2 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 0,5 mg okryplazminy (*ocriplasminum*)^{*} w 0,2 ml roztworu. Po rozcieńczeniu koncentratu przez 0,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), otrzymuje się rozcieńczony roztwór zawierający 0,125 mg okryplazminy na 0,1ml.

*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

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
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 (ang. VMT - vitreomacular traction), w tym także związanej z otworem w płamce o średnicy mniejszej lub równej 400 mikronów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy JETREA musi być przygotowywany i 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 (ang. OCT - optical coherence tomography).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 0,125 mg (0,1 ml rozcieńzonego 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.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Igłę 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.

Podrażnienie 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 (ang. IOP - 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) zakażenia wnętrza gałki ocznej, krwawienia do 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 któregokolwiek 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, przedarciowym odwarstwieniem siatkówki w wywiadzie, niestabilnością obwódki soczewki, niedawno przebyłym zabiegiem 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) oraz krwotokiem do ciała szklistego. 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 szklistego i plamki lub wywoływania całkowitego tylnego odwarstwienia ciała szklistego [ang. PVD - posterior vitreous detachment]) są zmniejszone u pacjentów z błoną nasiatkówkową (ang. ERM - epiretinal membrane) lub obszarem przylegania ciała szklistego i plamki (VMA) > 1500 mikronów (patrz punkt 5.1).

W okresie pierwszego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia istnieje ryzyko istotnego zmniejszenia ostrości widzenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (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 (ang. VEGF - vascular endothelial growth factor).

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 powodować przemijające zaburzenia 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 nasilenie 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”.

Obserwowano również zaburzenia widzenia dotyczące drugiego oka lub obu oczu.

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, zgłoszonych w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

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>Bardzo często Męty ciała szklanego, ból gałki ocznej, krwotok spojówkowy, chromatopsja *</p> <p>Często Zmniejszona ostrość widzenia *, zaburzenia widzenia¹⁾, ubytki pola widzenia²⁾, niewyraźne widzenie, krwotok siatkówkowy, krwotok do ciała szklanego, otwór w plamce *, degeneracja plamki, degeneracja siatkówki, obrzęk plamki³⁾, obrzęk siatkówki⁴⁾, uszkodzenie nabłonka barwnikowego siatkówki, metamorfopsje, obrzęk spojówek, obrzęk powieki, zapalenie ciała szklanego, obecność komórek w komorze przedniej, tyndalizacja komory przedniej, zapalenie tęczówki, fotopsje, 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>Niezbyt często Ślepota przejściowa, podwichnięcie soczewki *, przedarcie siatkówki^{*5)}, odwarstwienie siatkówki^{*5)}, ślepota zmierzchowa, 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>Bardzo często Nieprawidłowy retinogram *, nieprawidłowy wynik testu widzenia kolorów †</p> <p>Często 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 ≥ 2 -linii (≥ 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-rzędowa 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 dyschromatopsia 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 plamki 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 iniekcji, w ilości 0,175 mg. Podwichnięcie soczewki obserwowano u 3 gatunków zwierząt gdzie 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: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 (ang. VRI - vitreoretinal interface) (np. lamininy, fibronektyny i kolagenu), a celem jej podania jest rozpuszczenie matrycy proteinowej odpowiadającej za nieprawidłowe przyleganie ciała szklanego w okolicy plamki (ang. VMA - vitreomacular adhesion). Ścisłe wiązanie elementów białkowych w obrębie obszaru plamkowego przestrzeni szkliskowo-siatkówkowej (VRI) wspomaga trakcję szkliskowo-plamkową (ang. VMT - 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.

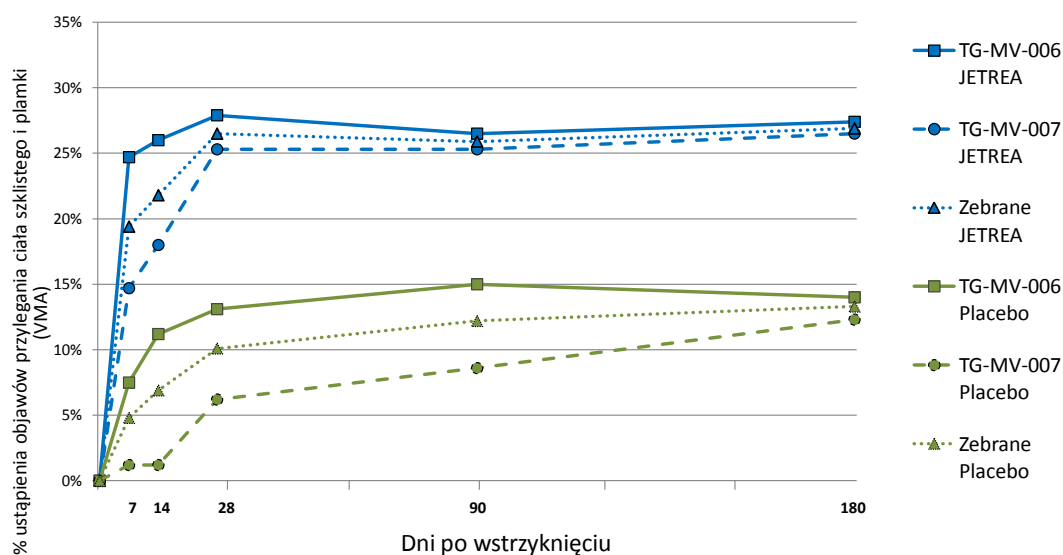
Badania TG-MV-006 i TG-MV-007

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, przy różnicy bezwzględnej na poziomie 16,4 % ($p < 0,001$). Różnica istotna statystycznie utrzymywała się od dnia 7. aż do miesiąca 6. (**Rycina 1**).

Rycina 1: Stosunek pacjentów, w u których ustąpiły adhezje szklistkowo-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 28. 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 (≤ 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 ≤ 1500 mikronów (34,7% vs. 14,6%, $p < 0,001$), jak i 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 na poziomie istotności statystycznej 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędów 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędów 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędów i 9,7% wobec 3,7%, $p = 0,008$ dla uzysku ≥ 3 rzędów).

W połączonej analizie z zastosowaniem Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych Narodowego Instytutu Oka (ang. National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, VFQ-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 JETREA w porównaniu do 2,1 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 pacjentów 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędami 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 ≥ 2 rzędami 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 ≥ 3 rzędami 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędów 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 ≥ 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 ≥ 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 szkliskowo-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 nie należących do rasy białej 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_2 -antyplazminą lub α_2 -makroglobuliną. Nieaktywny związek okryplazminy/ α_2 -antyplazminy jest usuwany z obiegu z okresem półtrwania ($t_{1/2}$) 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. Podwichnięcie 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 nieznan. 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

Mannitol
Kwas cytrynowy
Sodu wodorotlenek (NaOH) (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, poza jałowym, nie zawierającym środków konserwujących i niebuforowanym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Okres ważności

3 lata - przechowywać w zamrażarce w temperaturze (-20 °C ± 5 °C)

Po rozmrożeniu

Produkt należy rozcieńczyć i zużyć od razu. Jednakże wykazano chemiczną i fizyczną trwałość w trakcie używania dla nieotwartego produktu w oryginalnym pudełku, chronionego od światła, wynoszącą do 8 godzin w temperaturze poniżej 25 °C. Po rozmrożeniu, nie zamrażać ponownie fiołki.

Po otwarciu/rozcieńczeniu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy musi zostać zużyty od razu po otwarciu/rozcieńczeniu.

Po jednorazowym zastosowaniu fiołkę oraz wszelką nieużytą pozostałość rozcieńczonego roztworu należy koniecznie wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce (-20 °C ± 5 °C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

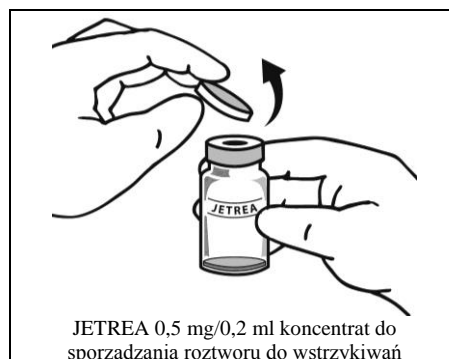
0,2 ml roztworu w fiołce (szkło typu I) zamkniętej zatyczką z gumy chlorobutyłowej z pomarańczowym, polipropylenowym kapsłem ochronnym. Opakowanie zawierające 1 fiołkę.

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

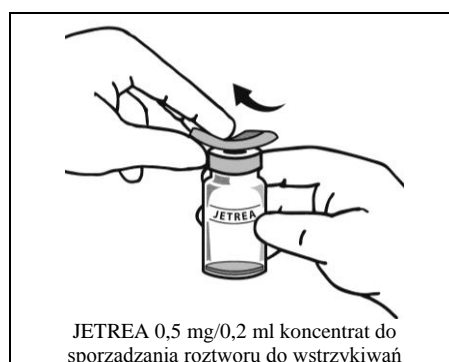
Fiołki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Aby przygotować produkt leczniczy JETREA do iniekcji do ciała szklistego, należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

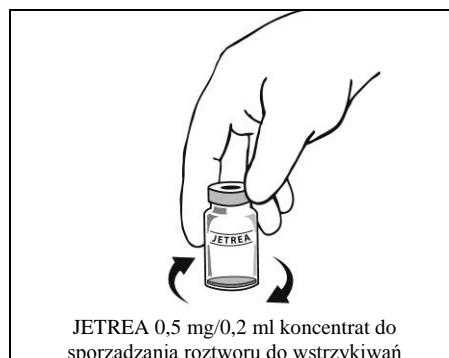
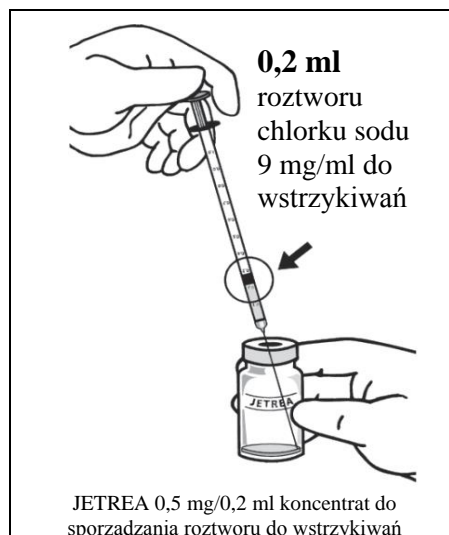
1. Wyjąć fiolkę z zamrażarki i pozostawić do rozmrożenia w temperaturze pokojowej (trwa to około 2 minut).
2. Po całkowitym rozmrożeniu zdjąć pomarańczowy, polipropylenowy kapsel ochronny z fiolki.



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

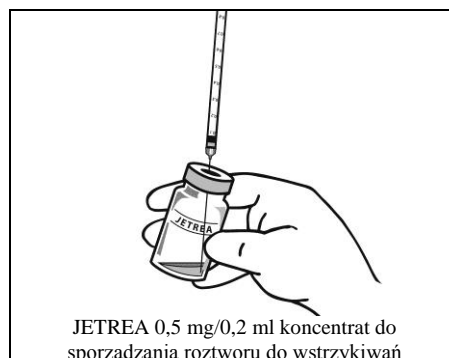


4. Stosując technikę aseptyczną, rozcieńczyć, dodając 0,2 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (jałowego, niebuforowanego, bez środków konserwujących) do fiolki z produktem leczniczym JETREA i delikatnie poruszać fiolką tak długo, aż roztwory zostaną zmieszane. Rozcieńczalnik należy pobrać z nieotwartego pojemnika, którego należy użyć tylko jeden raz. Pozostałą ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy wyrzucić. Rozcieńczony roztwór powinien zostać natychmiast zużyty.

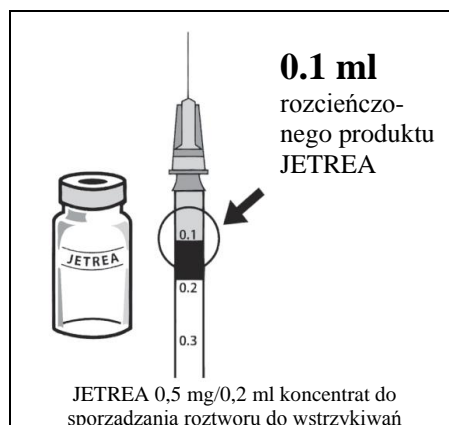


5. Sprawdzić fiolkę wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych. Można używać wyłącznie klarowny, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

6. Stosując technikę aseptyczną pobrać całość rozcieńzonego 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.



7. 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).



8. Niezwłocznie wstrzyknąć 0,1 ml rozcieńzonego roztworu do środkowej części ciała szklistego.

9. Po jednorazowym zastosowaniu fiolkę oraz wszelką niezużytą pozostałość rozcieńzonego 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

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/819/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 2013

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

02/2017

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

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 (ang. VMT - 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 (ang. OCT - 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 traktacji 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 fiołce. 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 rąbkim, 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.

Podrażnienie 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 (ang. IOP - 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 bezwzględnego 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, przedarciowym odwarstwieniem siatkówki w wywiadzie, niestabilnością obwódki soczewki, niedawno przebytym zabiegiem chirurgicznym w obrębie oka lub po podaniu iniekcji do gałki ocznej (w tym leczenie laserowe), retinopatią proliferacyjną w przebiegu cukrzycy, retinopatiami niedokrwinnymi, zakrzepicą żyły siatkówki, zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD) oraz krwotokiem do ciała szklistego. 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 szklistego i plamki lub wywoływania całkowitego tylnego odwarstwienia ciała szklistego [ang. PVD - posterior vitreous detachment]) są zmniejszone u pacjentów z błoną nasiatkówkową (ang. ERM - epiretinal membrane) lub obszarem przylegania ciała szklistego 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 (ang. VEGF - vascular endothelial growth factor).

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 powodować przemijające zaburzenia 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 nasilenie 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”.

Obserwowano również zaburzenia widzenia dotyczące drugiego oka lub obu oczu.

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, zgłoszonych w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

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>Bardzo często Męty ciała szklanego, ból gałki ocznej, krwotok spojówkowy, chromatopsja *</p> <p>Często Zmniejszona ostrość widzenia *, zaburzenia widzenia¹⁾, ubytki pola widzenia²⁾, niewyraźne widzenie, krwotok siatkówkowy, krwotok do ciała szklanego, otwór w plamce *, degeneracja plamki, degeneracja siatkówki, obrzęk plamki³⁾, obrzęk siatkówki⁴⁾, uszkodzenie nabłonka barwnikowego siatkówki, metamorfopsje, obrzęk spojówek, obrzęk powieki, zapalenie ciała szklanego, obecność komórek w komorze przedniej, tyndalizacja komory przedniej, zapalenie tęczówki, fotopsje, 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>Niezbyt często Ślepota przejściowa, podwichnięcie soczewki *, przedarcie siatkówki^{*5)}, odwarstwienie siatkówki^{*5)}, ślepota zmierzchowa, 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>Bardzo często Nieprawidłowy retinogram *, nieprawidłowy wynik testu widzenia kolorów †</p> <p>Często 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 ≥ 2 -linii (≥ 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 ≥ 2 -rzędowa 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 dyschromatopsia 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 plamki 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: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 szklistego i przestrzeni szklistkowo-siatkówkowej (ang. VRI - vitreoretinal interface) (np. lamininy, fibronektyny i kolagenu), a celem jej podania jest rozpuszczenie matrycy proteinowej odpowiadającej za nieprawidłowe przyleganie ciała szklistego w okolicy plamki (ang. VMA - vitreomacular adhesion). Ścisłe wiązanie elementów białkowych w obrębie obszaru plamkowego przestrzeni szklistkowo-siatkówkowej (VRI) wspomaga trakcję szklistkowo-plamkową (ang. VMT - 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 szklistkowo-plamkowej (VMT) zostały ocenione w 3 podwójnie zaślepionych badaniach.

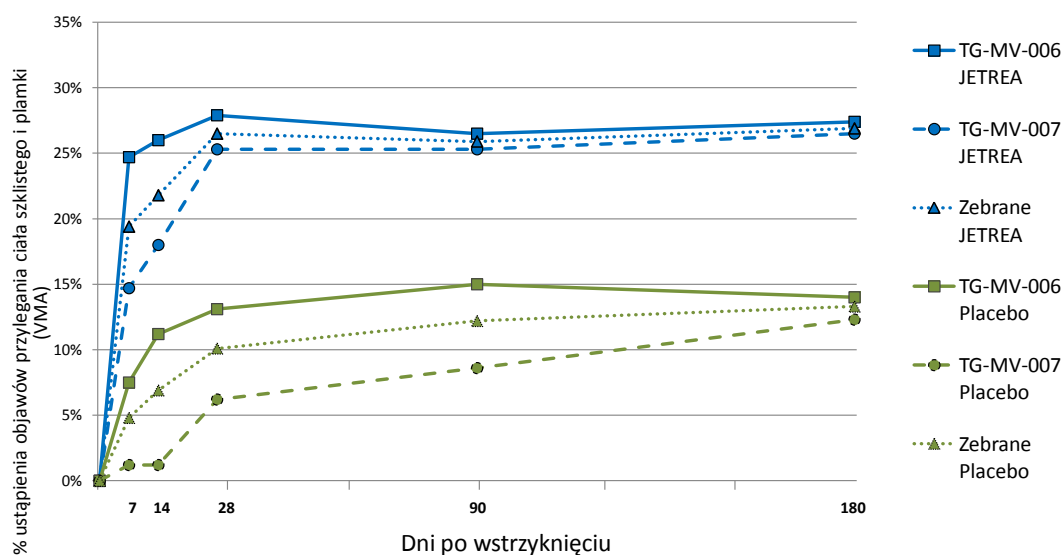
Badania TG-MV-006 i TG-MV-007

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 szklistkowo-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 szklistkowo-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 szklistkowo-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 szklistkowo-plamkowe (VMA) do dnia 180. (miesiąc 6.) (TG-MV-006, TG-MV-007 oraz dane zebrane)



We wszystkich dniach 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 28. 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 (≤ 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 ≤ 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 ≥ 2 lub ≥ 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 ≥ 2 lub ≥ 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 ≥ 2 lub ≥ 3 linii i 9,7% wobec 3,7%, $p = 0,008$ dla uzysku ≥ 3 linii).

W połączonej analizie z zastosowaniem Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych Narodowego Instytutu Oka (ang. National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, VFQ-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 JETREA w porównaniu do 2,1 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 pacjentów 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędami 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 ≥ 2 rzędami 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 ≥ 3 rzędami 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 ≥ 2 lub ≥ 3 rzędów 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 ≥ 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 ≥ 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 nie należących 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_2 -antyplazminą lub α_2 -makroglobuliną. Nieaktywny związek okryplazminy/ α_2 -antyplazminy jest usuwany z obiegu z okresem półtrwania ($t_{1/2}$) 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. Podwichnięcie 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

2 lata - przechowywać w zamrażarce w temperaturze (-20 °C ± 5 °C)

Po rozmrożeniu

Nieotwarta fiolka, w oryginalnym pudełku tekturowym, chronionym od światła, może być przechowywana w lodówce (2 °C do 8 °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 °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 leczniczy musi zostać zużyty od razu po otwarciu. Po jednorazowym zastosowaniu fiolkę oraz wszelką niezużytą pozostałość roztworu należy koniecznie wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce (-20 °C ± 5 °C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) zamkniętej zatyczką gumy chlorobutyłowej z niebieskim, polipropylenowym kapsłem ochronnym. Opakowanie zawierające 1 fiolkę.

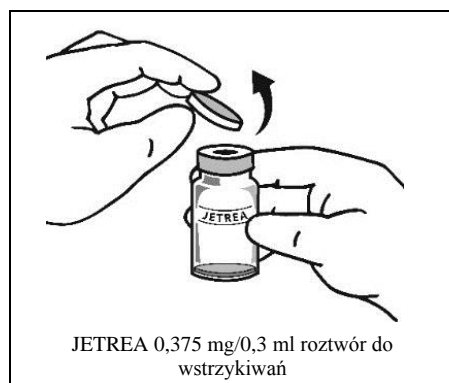
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

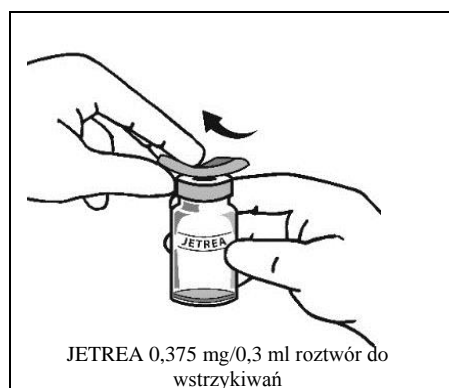
Produkt leczniczy JETREA 0,375 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań ma postać „gotowego do podania, rozcieńczonego roztworu”. Nie należy dalej rozcieńczać roztworu. Należy podać tylko 0,1 ml roztworu z całkowitej objętości 0,3 ml znajdującej się w fiolce. Należy usunąć nadmierną objętość roztworu przed wstrzyknięciem,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

Instrukcja użycia

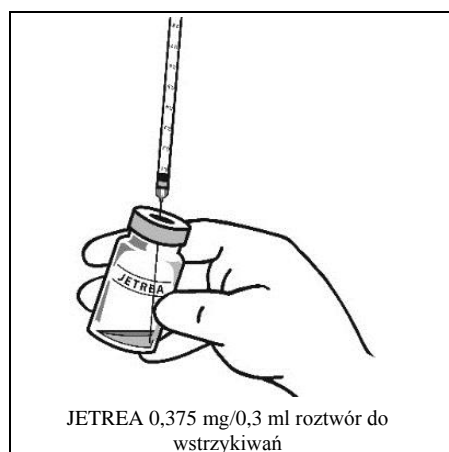
1. Wyjąć fiolkę z zamrażarki i pozostawić do rozmrożenia w temperaturze pokojowej (trwa to około 2 minut).
2. Po całkowitym rozmrożeniu zdjąć niebieski, polipropylenowy kapsel ochronny z fiolki.



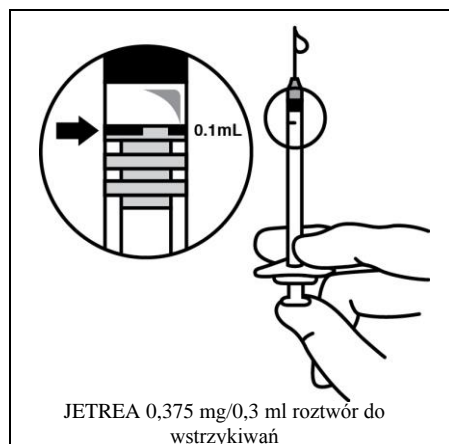
3. Odkazić górną powierzchnię fiolki za pomocą wacika z alkoholem.



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

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgia

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: 24 kwietnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2017

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