

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JETREA 0,375 mg / 0,3 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje ocriplasminum* 0,375 mg v 0,3 ml roztoku (1,25 mg/l). To představuje použitelné množství pro jednu dávku 0,1 ml obsahující ocriplasminum 0,125 mg.

*Okriplasmin je zkrácená forma lidského plazminu, která se vyrábí rekombinantní DNA technologií v expresním systému *Pichia pastoris*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek JETREA je indikován k použití u dospělých pacientů k léčbě vitreomakulární trakce (VMT) včetně případů zahrnujících makulární díru o průměru menším nebo rovném 400 mikrometrů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku JETREA smí provádět pouze kvalifikovaný oftalmolog se zkušenostmi s intravitreálními injekcemi. Diagnóza vitreomakulární trakce (VMT) má zahrnovat kompletní klinický obraz včetně pacientovy anamnézy, klinického vyšetření a použití adekvátních diagnostických metod, jako je např. optická koherentní tomografie (OCT).

Dávkování

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekční roztok je přípravek připravený k použití a další ředění není třeba. Doporučená dávka je 0,125 mg (0,1 ml roztoku) jednorázově aplikovaná intravitreální injekcí do postiženého oka. Jedna lahvička se smí použít pouze jednorázově a pouze k léčbě jednoho oka. Léčba druhého oka přípravkem JETREA se nedoporučuje dříve než za 7 dní od podání první injekce do iniciálně léčeného oka z důvodu monitorování postinjekční reakce včetně potenciálního rizika snížené zrakové ostrosti u léčeného oka. Opakované podávání do stejného oka se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pokyny ke sledování po aplikaci injekce viz bod 4.4.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie hodnotící použití přípravku JETREA u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá nutnost úpravy dávky ani jiná zvláštní opatření (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie hodnotící použití přípravku JETREA u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater se nepředpokládá nutnost úpravy dávky ani jiná zvláštní opatření (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Populace starších pacientů byla hodnocena v klinických studiích. Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku JETREA u dětí ve věku do 18 let v indikaci vitreomakulární trakce (VMT) včetně případů spojených s přítomností makulární díry o průměru menším nebo rovném 400 mikrometrů. V současnosti dostupné údaje o použití u dětí jsou popsány v bodě 5.1.

Způsob podání

Lahvička k jednorázové intravitreální aplikaci.

Před zákrokem mohou být dle uvážení ošetřujícího oftalmologa podány antibiotické oční kapky.

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Intravitreální injekci je nutno provádět za kontrolovaných aseptických podmínek včetně nutnosti dezinfekce rukou operátora, použití sterilních rukavic, sterilní roušky, sterilního rozvěrače víček (nebo ekvivalentní náhrady) a možnosti provedení sterilní paracentézy (pokud je vyžadována). Periokulární pokožka, víčko a povrch oka musí být dezinfikovány a před aplikací injekce je nutno podat adekvátní anestetikum a lokální širokospektrý mikrobiocidní přípravek dle standardní lékařské praxe.

Podat se má pouze 0,1 ml z celkového objemu 0,3 ml roztoku v lahvičce. Nadbytečný objem se má před podáním injekce vytlačit tak, aby byla podána jedna dávka 0,1 ml obsahující 0,125 mg okriplasminu. Informace o zacházení s léčivým přípravkem jsou uvedeny v bodě 6.6.

Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně k limbu do centra sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu, a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Objem injekce 0,1 ml se potom aplikuje do středu sklivce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní nebo suspektní okulární nebo periokulární infekce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování po aplikaci injekce

Přípravek JETREA se podává pouze intravitreální injekcí. Intravitreální injekce mohou být spojeny s nitroočním zánětem/infekcí, s nitroočním krvácením a se zvýšeným nitroočním tlakem (NOT). Je nutno za všech okolností používat správnou aseptickou injekční techniku. Po intravitreální injekci je nutno sledovat, zda se u pacienta nerozvinou nežádoucí účinky, mimo jiné například nitrooční zánět/infekce a zvýšení NOT. Výskyt přechodného zvýšení NOT včetně přechodné slepoty a zástavy perfuze papily zrakového nervu byl pozorován do 60 minut po injekci přípravku JETREA. Sledování zvýšení NOT může sestávat z kontroly perfuze papily zrakového nervu bezprostředně po injekci a z tonometrie do 30 minut po injekci. Nitrooční zánět/infekci lze vyšetřit provedením biomikroskopie v rozmezí 2 až 7 dnů po injekci. Pacienty je nutno poučit, aby neprodleně hlásili příznaky možného nitroočního zánětu nebo infekce a jakékoli další příznaky postihující zrak nebo oko. Pokud se u pacienta vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, je nutno jej léčit podle standardní lékařské praxe.

Bilaterální léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku JETREA při současném podávání do obou očí nebyla hodnocena. Proto se současné podávání do obou očí nedoporučuje.

Opakované podávání

Opakované podávání přípravku JETREA do stejného oka nebylo dostatečně hodnoceno, a proto se nedoporučuje.

Populace se žádnými nebo omezenými údaji

Přípravek JETREA nebyl hodnocen u pacientů s makulárními dírami o velkém průměru (> 400 mikrometrů), se silnou myopií (sférická korekce > 8 dioptrií nebo axiální délka > 28 mm), s afakií, s rhytmogenním odchlípením sítnice v anamnéze, s nestabilitou zonuly čočky, s nedávno prodělanou oční operací nebo nitrooční injekcí (včetně laserové léčby), s proliferativní diabetickou retinopatií, s ischemickou retinopatií, s okluzí cév sítnice, s exsudativní formou věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) a s krvácením do sklivce. U těchto pacientů se léčba nedoporučuje.

U pacientů s neproliferativní diabetickou retinopatií, s anamnézou uveitidy (včetně závažného aktivního zánětu) nebo závažného poranění oka jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti. Při léčbě těchto pacientů je nutno postupovat s opatrností.

Jiné

Riziko subluxace čočky nebo fakodonézy nemůže být vyloučeno. Pokud se takový případ vyskytne, je nutno jej léčit dle standardní lékařské praxe. Pacienti mají být adekvátně monitorováni (viz body 4.8 a 5.3).

U pacientů s epiretinální membránou (ERM) nebo s průměrem VMA > 1500 mikrometrů je účinnost okriplasminu (zvláště pokud jde o odstranění vitreomakulární adheze nebo docílení kompletního odloučení zadní části sklivce [PVD]) snížena (viz bod 5.1).

Během prvního týdne po aplikaci injekce existuje riziko vzniku významného snížení zrakové ostrosti. Pacienti mají být adekvátně monitorováni (viz bod 4.8).

Oftalmologická vyšetření mohou být po podání přípravku JETREA abnormální. Tato vyšetření zahrnují optickou koherentní tomografii (OCT), oftalmoskopii (foveální reflex), test barevného vidění (Roth 28-hue) a elektroretinogram (ERG) celého pole. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při používání těchto testů k diagnostice nebo sledování jiných onemocnění (viz bod 4.8.).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí.

Okriplasmin je proteolytický enzym s aktivitou serinové proteázy, který může být v oku přítomen po dobu několika dnů po intravitreální injekci (viz bod 5.2). Současné podání jiných léčivých přípravků v úzkém časovém rozpětí do stejného oka může ovlivnit účinek obou léčivých přípravků, a proto se nedoporučuje.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje ohledně současného používání okriplasminu a inhibitorů VEGF (vaskulárního endoteliálního růstového faktoru), a proto se nedoporučuje.

Nepředpokládají se žádné systémové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku JETREA těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity. Systémová expozice přípravku JETREA po intravitreální injekci je podle

předpokladů velmi nízká. Přípravek JETREA se má během těhotenství používat pouze za předpokladu, že klinické přínosy převáží potenciální rizika.

Kojení

Není známo, zda se přípravek JETREA vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek JETREA se má během kojení používat pouze za předpokladu, že klinické přínosy převáží potenciální rizika.

Fertilita

O účinku přípravku JETREA na fertilitu nejsou žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Intravitreální injekce přípravku JETREA může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje z důvodu dočasné poruchy zraku (viz bod 4.8). V těchto případech pacienti nesmí řídit ani obsluhovat stroje, dokud porucha zraku neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Doporučenou dávkou 0,125 mg přípravku JETREA bylo léčeno více než 1400 pacientů v intervenčních klinických studiích.

Všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly, byly oční nežádoucí účinky. Ve 3 klinických studiích s obdobím sledování od 6 měsíců (TG-MV-006 a TG-MV-007) do 24 měsíců (TG-MV-014) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky sklivcové zákal, bolest oka, fotopsie a chromatopsie a také krvácení do spojivky v důsledku injekce. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvního týdne po injekci. Většina těchto reakcí byla nezávažná, s mírnou až střední intenzitou, a vymizela během 2 až 3 týdnů. Informace o odeznění konkrétních účinků, jako jsou chromatopsie a změny ERG, jsou uvedeny v příslušném odstavci v části „popis vybraných nežádoucích účinků“.

Mezi klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky patřila přechodná slepota, retinální trhlina, odchlípení sítnice, subluxace čočky a progresivní makulární díry.

Tabulka s přehledem nežádoucích účinků

V následující tabulce je uveden přehled nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinických a/nebo v postmarketingových hlášeních.

Byly také hlášeny příznaky pozorované v kontralaterálním oku nebo bilaterálně.

Nežádoucí účinky s reálnou možností kauzality s podáním injekce nebo s přípravkem JETREA jsou uvedeny dle systému MedDRA podle třídy orgánů a četnosti s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy oka	<u>Velmi časté</u> Sklivcové zákalky, bolest oka, krvácení do spojivky, chromatopsie* <u>Časté</u> Snížená zraková ostrost*, zhoršené vidění¹⁾, defekt zorného pole²⁾, rozmazané vidění, krvácení do sítnice, krvácení do spojivky, makulární díra*, makulární degenerace, retinální degenerace, makulární edém³⁾, edém sítnice⁴⁾, retinální pigmentová epitelopatie, metamorfopsie, edém spojivky, edém očního víčka, vitritida, přítomnost buněk v přední komoře, zarudnutí přední komory, iritida, fotopsie, hyperemie spojivky, hyperemie oka, odchlípení sklivce, podráždění oka, suché oko, pocit cizího tělíska v oku, svědění oka, oční diskomfort, fotofobie, zvýšená lakrimace <u>Méně časté</u> Přechodná slepota, subluxace čočky*, retinální trhлина^{*5)}, odchlípení sítnice^{*5)}, šeroslepost, porucha pupilárního reflexu, diplopie, hyféma, mióza, nestejně pupily, abraze rohovky, zánět přední komory, zánět oka, podráždění spojivky
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> Abnormální retinogram*, abnormální test barevného vidění† <u>Časté</u> Zvýšený nitrooční tlak, abnormální makulární reflex, abnormální optická koherentní tomografie (OCT)*

* viz bod 'Popis vybraných nežádoucích účinků'

¹⁾ včetně nejasného vidění

²⁾ včetně skotomu

³⁾ včetně cystoidního makulárního edému

⁴⁾ včetně subretinální tekutiny

⁵⁾ příhody, ke kterým došlo před vitrektomií

† s použitím testu barevného vidění Roth 28-hue. Viz také bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení zrakové ostrosti

V pivotních, placebem kontrolovaných studiích fáze III (TG-MV-006 a TG-MV-007) došlo u 7,7 % pacientů léčených přípravkem JETREA a 1,6 % pacientů s placebem během prvního týdne po aplikaci injekce k akutnímu snížení nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) o ≥ 2 řádky (≥ 10 ETDRS písmen) bez jiné vysvětlující příčiny. Snížení zrakové ostrosti u většiny pacientů (80,6 %), kterým byl podán přípravek JETREA, odeznělo do konce studií, avšak u některých pacientů k zotavení nedošlo navzdory vitrektomii. Medián doby do odeznění byl 22 dnů. Ve studii TG-MV-014 došlo u 2,8 % pacientů, kterým byl podán přípravek JETREA, a u 1,4 % pacientů, kterým byla podána simulovaná injekce, ke snížení BCVA o ≥ 2 řádky během prvního týdne po injekci. 3 ze 4 pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti, kterým byl podán přípravek JETREA, se zotavilo po vitrektomii. Doporučení ohledně monitorování viz bod 4.4.

Chromatopsie (včetně dyschromatopsie a abnormálního testu barevného vidění)

Změny barevného vidění (včetně vidění ve žlutém odstínu a abnormálních výsledků testu barevného vidění Roth 28-hue) byly hlášeny jako velmi častý nežádoucí účinek u pacientů, jimž byla aplikována injekce přípravku JETREA. Většina případů byla mírného, nezávažného charakteru a většina odezněla spontánně. Medián doby do odeznění byl 3 měsíce.

Abnormální retinogram

Změny elektroretinogramu (ERG) (pokles amplitudy křivek a a b) byly hlášeny jako velmi častý nežádoucí účinek u pacientů, jimž byla aplikována injekce přípravku JETREA; ve většině případů bylo také hlášeno zhoršené vidění a chromatopsie.

Ve studii TG-MV-014 podstoupila podskupina 40 pacientů, kterým byl podán přípravek JETREA, systematické testování ERG. Změny ERG, které se rozvinuly u 16 ze 40 pacientů, u většiny pacientů odezněly (13 z 16). Medián doby do odeznění byl 6 měsíců. Změny ERG nebyly predikčním faktorem

negativních výsledků ve smyslu zrakové ostrosti; zraková ostrost se zlepšila nebo zůstala zachována u 15 ze 16 pacientů v porovnání s výchozím stavem.

Poškození sítnice (trhlina, odchlípení)

V pivotních placebem kontrolovaných studiích fáze III (TG-MV-006 a TG-MV-007), byly hlášeny případy porušení sítnice (trhlina a odchlípení) u 1,9 % pacientů, jimž byla aplikována injekce přípravku JETREA, oproti 4,3 % pacientů, jimž bylo aplikováno placebo. Většina těchto případů se u obou skupin objevila během vitrektomie nebo po ní. U skupiny léčené přípravkem JETREA se před vitrektomií vyskytlo odchlípení sítnice u 0,4 % pacientů, zatímco u skupiny s placebem k žádnému odchlípení nedošlo; oproti tomu k roztržení sítnice (bez odchlípení) došlo před vitrektomií u 0,2 % pacientů ze skupiny léčené přípravkem JETREA a u 0,5 % pacientů ve skupině s placebem.

Ve studii TG-MV-014 byla hlášena retinální trhlina u 1,4 % pacientů, kterým byla aplikována injekce přípravku JETREA, a u 6,8 % pacientů, kteří dostali simulovanou injekci. Incidence odchlípení sítnice činila u obou skupin 1,4 %. Ve skupině s simulovanou injekcí, nedošlo před vitrektomií k žádným příhodám. Ve skupině s přípravkem JETREA se u 1 pacienta (0,7 %) objevila retinální trhlina a odchlípení v období ode dne 0 do dne 7 po injekci.

Makulární díra

V pivotních placebem kontrolovaných studiích fáze III (TG-MV-006 a TG-MV-007) byly hlášeny v 6. měsíci příhody související s makulární dírou (zahrnující jak progresi, tak vznik nové makulární díry) u 6,7 % všech pacientů, jimž byla aplikována injekce přípravku JETREA, oproti 9,6 % pacientů, jimž byla aplikována injekce placeba.

Ve studii TG-MV-014 byly hlášeny ve 24. měsíci příhody související s makulární dírou (zahrnující jak progresi, tak vznik nové makulární díry) u 15,8 % pacientů, jimž byla aplikována injekce přípravku JETREA, oproti 13,5 % pacientů, jimž byla aplikována simulovaná injekce.

Míry časné progresy makulární díry v plné tloušťce (do dne 7 po injekci) v RPE (retinální pigmentový epitel) byly u pacientů léčených přípravkem JETREA vyšší v porovnání se simulovanou injekcí nebo placebem. Míry progresy po 6. měsíci však byly vyšší u pacientů léčených simulovanou injekcí nebo placebem než u pacientů léčených přípravkem JETREA. Přetrvávání nebo progresy makulární díry by se měly léčit dle obvyklé praxe.

Subluxace čočky/ fakodonéza

Subluxace čočky/ fakodonéza byla hlášena v klinických studiích s dospělými pacienty a jeví se jako možná příčina léčby přípravkem JETREA. V pediatrické studii hodnotící přípravek JETREA jako doplňkovou léčbu k vitrektomii byl hlášen jeden případ subluxace u nedonošeného dítěte, kterému byla podána jedna intravitreální injekce 0,175 mg přípravku JETREA. Subluxace čočky byla pozorována u 3 druhů zvířat při koncentracích okriplasminu vyšších, než je doporučená klinická koncentrace (viz bod 5.3).

Vzhledem k proteolytickému účinku okriplasminu a k předklinickým a klinickým výsledkům nelze možnost subluxace čočky nebo fakodonézy vyloučit. Pokud se takový případ vyskytne, je nutno jej léčit dle standardní lékařské praxe.

Abnormální optická koherentní tomografie

Ve studii TG-MV-014 byl ve výchozím stavu velmi častý výskyt nekompletní vrstvy vnitřního segmentu / vnějšího segmentu (Inner Segment/Outer Segment, IS/OS), která se rovněž nazývá elipsoidní zóna, v centrální oblasti (65,8 % ve skupině s přípravkem JETREA a 62,2 % ve skupině s simulovanou injekcí). Nicméně po léčbě došlo u většího procenta pacientů ve skupině s přípravkem JETREA v porovnání se skupinou s simulovanou injekcí ke změně z intaktní vrstvy IS/OS ve výchozím stavu na nekompletní IS/OS vrstvu v centrální oblasti (7,7 %, resp. 2,8 % v den 28). Mimo centrální oblast byly pozorovány abnormální aspekty vrstvy IS/OS přisuzované působení přípravku JETREA až u 10 % pacientů.

V neintervenčních studiích a zprávách po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno narušení elipsoidní zóny uvnitř centrální oblasti a mimo ni. Ve většině případů tento stav odezněl do 6 měsíců.

V souvislosti s těmito příhodami byl hlášen výskyt subretinální tekutiny a známky a příznaky narušené funkce fotoreceptorů včetně snížené zrakové ostrosti (v některých případech závažné).

Doporučení ohledně sledování viz bod 4.4. Ve všech výše uvedených případech se doporučuje pravidelné sledování.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Klinické údaje o účincích přípravku JETREA při předávkování jsou omezené. Byl hlášen jeden případ náhodného předávkování 0,250 mg okriplasminu (dvojnásobkem doporučené dávky). U tohoto pacienta došlo k poklesu nejlépe korigované zrakové ostrosti BCVA o 21 písmen ETDRS vůči výchozímu stavu; na konci studie se stav vrátil k výchozímu stavu s tolerancí 9 písmen. U pacienta se také rozvinula mírná hyperemie spojivky, zánět oka a mióza, které ustoupily po podání očních kapek s obsahem kortikosteroidů.

Dojde-li k předávkování, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat. Objeví-li se nežádoucí účinky, je nutno je léčit dle standardní lékařské praxe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, Jiná oftalmologika, ATC kód: S01XA22

Mechanismus účinku

Okriplasmin vykazuje proteolytický účinek vůči bílkovinným složkám sklivce a vitreoretinálního rozhraní (VRI) (např. lamininu, fibronektinu a kolagenu); záměrem jeho aplikace je rozpustit bílkovinnou matrix, která je zodpovědná za abnormální vitreomakulární adhezi (VMA). Těsná vazba bílkovinných složek na makulární část vitreoretinálního rozhraní přispívá k vitreomakulární trakci (VMT), což vede ke zhoršení zraku a/nebo vzniku makulárních děr.

Klinická účinnost a bezpečnost

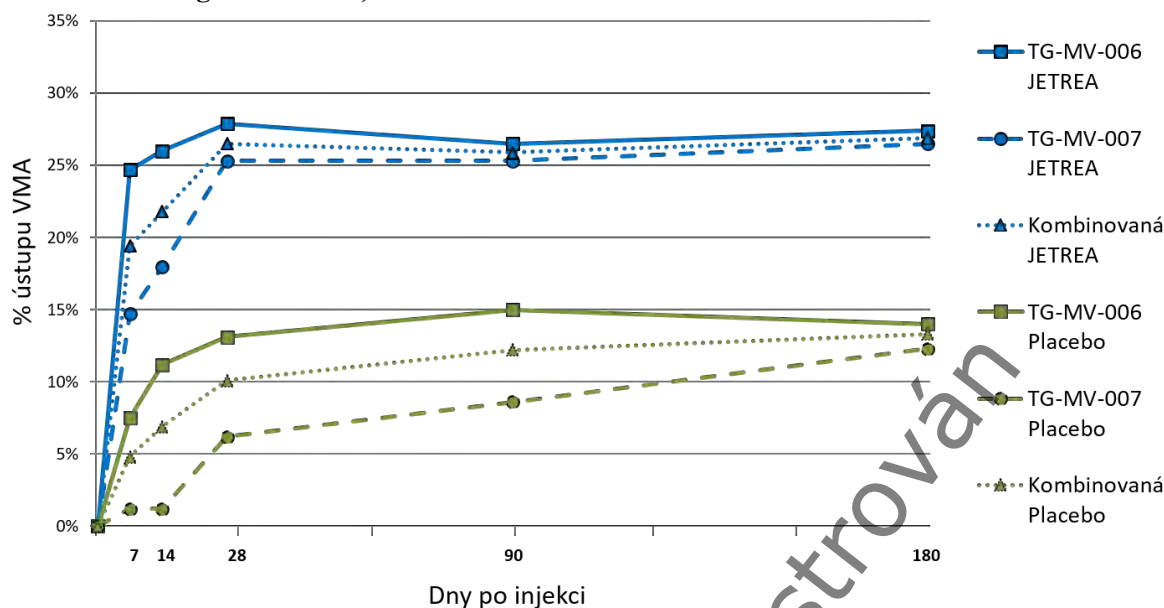
Klinická účinnost a bezpečnost přípravku JETREA při léčbě vitreomakulární trakce (VMT) byla hodnocena ve 3 dvojitě zaslepených studiích.

Studie TG-MV-006 a TG-MV-007

Účinnost přípravku JETREA byla prokázána ve 2 hlavních multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných 6měsíčních studiích s pacienty s VMT. V těchto 2 studiích bylo randomizováno celkem 652 pacientů (464 pacientů bylo léčeno přípravkem JETREA, 188 placebem).

V obou pivotních studiích byl podíl pacientů, u nichž došlo k ústupu VMA ve dni 28 (primární cílový parametr) významně vyšší ($p \leq 0,003$) ve skupině léčené přípravkem JETREA v porovnání se skupinou léčenou placebem. Tento rozdíl zůstal statisticky významný v obou studiích až do měsíce 6 ($p \leq 0,024$). Dle integrovaných dat bylo ve dni 28 dosaženo ústupu VMA u 26,5 % pacientů léčených přípravkem JETREA v porovnání s 10,1 % ve skupině léčené placebem ($p < 0,001$). Tento statisticky významný rozdíl zůstal zachován ode dne 7 až do měsíce 6 (**Obrázek 1**).

Obrázek 1: Podíl pacientů s ústupem VMA do dne 180 (měsíc 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 a integrovaná data)



Ve všech dnech po injekci bylo $p \leq 0,024$ u TG-MV-006, $p \leq 0,009$ u TG-MV-007 a $p < 0,001$ u integrovaných dat

Pacienti, kteří ve výchozím stavu neměli ERM, měli vyšší pravděpodobnost vyléčení VMA ve dni 28 ve srovnání s pacienty, kteří ve výchozím stavu měli ERM. Dle integrovaných dat byla úspěšnost léčby VMA ve dni 28 vyšší u pacientů léčených přípravkem JETREA, než u pacientů s placebem, a to jak v podskupině bez ERM (37,4 % vs. 14,3 %, $p < 0,001$) tak s ERM (8,7% vs. 1,5%, $p = 0,046$).

Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu menší průměr VMA (≤ 1500 mikrometrů) měli větší šanci na úspěšnou léčbu VMA ve dni 28 v porovnání s pacienty s průměrem > 1500 mikrometrů. Dle integrovaných dat byla úspěšnost léčby VMA ve dni 28 vyšší u pacientů léčených přípravkem JETREA než u pacientů s placebem, a to jak v podskupině pacientů, kteří měli ve výchozím stavu VMA ≤ 1500 mikrometrů (34,7 % vs. 14,6 %, $p < 0,001$), tak u pacientů s výchozím stavem VMA > 1500 mikrometrů (5,9% vs. 0%, $p = 0,113$).

Dle integrovaných dat byla makulární díra v plné tloušťce (FTMH) přítomna ve výchozím stavu u 106/464 (22,8 %) pacientů léčených přípravkem JETREA a u 47/188 (25 %) pacientů léčených placebem. U těchto pacientů došlo k uzavření FTMH bez vitrektomie ve dni 28 častěji ve skupině léčené přípravkem JETREA než ve skupině léčené placebem (40,6 % oproti 10,6 %; $p < 0,001$). Rozdíl zůstal statisticky významný až do ukončení studií (měsíc 6).

U signifikantně vyššího procenta pacientů léčených přípravkem JETREA došlo k úplnému PVD ve dni 28 v porovnání s pacienty léčenými placebem (integrovaná data: 13,4 % vs. 3,7 %; $p < 0,001$).

Během klinických studií může být provedena vitrektomie dle uvážení zkoušejícího. Pacienti léčení přípravkem JETREA měli na konci studie (měsíc 6) nižší pravděpodobnost vitrektomie v porovnání s pacienty léčenými placebem (integrovaná data: 17,7 % oproti 26,6 %; $p = 0,016$).

Vyšší podíl pacientů léčených přípravkem JETREA měl v měsíci 6 nárůst BCVA o ≥ 2 nebo ≥ 3 řádky (bez ohledu na vitrektomii) (28,0 % a 12,3 %) v porovnání s pacienty léčenými placebem (17,1 % a 6,4 %) ($p = 0,003$ resp. $p = 0,024$). Stejně tak poměr pacientů s nárůstem BCVA v měsíci 6 o ≥ 2 nebo ≥ 3 řádky bez vitrektomie byl příznivější u přípravku JETREA (23,7 % vs. 11,2 %, $p < 0,001$ pro nárůst o ≥ 2 řádky a 9,7% vs. 3,7%, $p = 0,008$ pro nárůst o ≥ 3 řádky).

Dle integrované analýzy výsledků dotazníku National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) vykazovaly výsledky jednotlivých skóre substupnic stejně jako kompozitní skóre číselný rozdíl ve prospěch skupiny léčené přípravkem JETREA v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Tento rozdíl ve zlepšení v celkovém substupnicovém skóre zrakové ostroty byl signifikantní (6,1 JETREA oproti 2,1 placebo, $p = 0,024$).

Studie TG-MV-014

Účinnost přípravku JETREA byla dále potvrzena v randomizované, dvojité maskované, simulovanou injekcí kontrolované 24měsíční studii u pacientů s VMT, která byla dokončena po prvotním udělení registrace přípravku. Do této studie bylo randomizováno celkem 220 pacientů (přípravek JETREA 146, falešná injekce 74).

Podíl pacientů, u kterých došlo do dne 28 k ústupu VMA (primární cílový parametr), činil 41,7 % ve skupině léčené přípravkem JETREA v porovnání se 6,2 % ve skupině léčené simulovanou injekcí ($p < 0,001$). Tento účinek zůstal v průběhu času zachován a ústup VMA byl při každé studijní návštěvě po podání injekce soustavně větší ve skupině s přípravkem JETREA v porovnání se skupinou se simulovanou injekcí.

V této studii se ve výchozím stavu vyskytovala FTMH u 50/145 (34,5 %) pacientů ve skupině s přípravkem JETREA a u 26/73 (35,6 %) ve skupině se simulovanou injekcí. Z těchto pacientů bylo u 30 % ve skupině léčené přípravkem JETREA a u 15,4 % ve skupině léčené simulovanou injekcí pozorováno nechirurgické uzavření FTMH v měsíci 24. U všech k tomu došlo do měsíce 3.

Podíl pacientů, kteří podstoupili vitrektomii, byl při všech návštěvách nižší ve skupině s přípravkem JETREA než ve skupině se simulovanou injekcí. V měsíci 24 tyto podíly činily 48/145 (33,3 %) a 32/73 (43 %). Nejčastějším důvodem pro provedení vitrektomie byla FTMH (u 24,8 % pacientů léčených přípravkem JETREA a 23,3 % pacientů léčených simulovanou injekcí). Podíl pacientů, kteří podstoupili vitrektomii kvůli příhodě VMA/VTM činil ve skupině s přípravkem JETREA 8,3 % v porovnání s 19,2 % ve skupině se simulovanou injekcí.

Podíl pacientů, u kterých došlo k nárůstu BCVA o ≥ 2 nebo ≥ 3 řádky v měsíci 6 bez ohledu na vitrektomii, byl nepatrně vyšší ve skupině s přípravkem JETREA (36,2 %, 18,6 %) než ve skupině se simulovanou injekcí (28,6 %, 13,1 %). V měsíci 24 byl podíl pacientů se zlepšením BCVA o ≥ 2 řádky od výchozího stavu větší ve skupině s přípravkem JETREA než ve skupině se simulovanou injekcí (50,5 % oproti 39,1 %). Podíl pacientů se zlepšením o ≥ 3 řádky od výchozího stavu byl pouze vyšší ve skupině s přípravkem JETREA (23,4 % oproti 12,8 %) v podskupině, která neměla ve výchozím stavu FTMH. Nárůst BCVA o ≥ 2 nebo ≥ 3 řádky bez vitrektomie byl příznivější ve skupině s přípravkem JETREA než ve skupině se simulovanou injekcí v měsíci 6 (26,8 %, 14,0 % oproti 15,62 %, 6,2 %) i v měsíci 24 (31,9 %, 16,8 % oproti 11,7 %, 4,1 %).

Ve skupině s přípravkem JETREA měl větší podíl pacientů zlepšení o ≥ 5 bodů v kompozitním skóre VFQ-25 a ve skóre sub-stupnic bez ohledu na vitrektomii a při všech návštěvách. V měsíci 24 vykazovalo 51,4 % pacientů ve skupině s přípravkem JETREA zlepšení o ≥ 5 bodů v kompozitním skóre v porovnání s 30,1 % ve skupině se simulovanou injekcí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem JETREA u všech podskupin pediatrické populace při léčbě vitreomakulární trakce (VMT) včetně současné přítomnosti makulární díry o průměru menším nebo rovném 400 mikrometrů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Bezpečnost a účinnost okriplasminu u pediatrických pacientů s plánovanou vitrektomií byla zkoumána ve studii TG-MV-009. Jedna intravitreální injekce o dávce 0,175 mg (nad hranici doporučené dávky) nebo placebo byla aplikována do středu sklivce 24 očí u dětí ve věku 0 až 16 let, 30 až 60 minut před plánovaným začátkem vitrektomie. Hlavními důvody pro podstoupení vitrektomie byli odchlípení sítnice a retinopatie nedonošených dětí. Léčba okriplasminem neprokázala vliv na míru odchlípení zadní plochy sklivce, stupeň zkapalnění sklivce, míru okamžité repozice sítnice, vývoj proliferativní vitreoretinopatie anebo stupeň retinopatie nedonošených dětí. Bezpečnostní nálezy získané ze studie TG-MV-009 byly v souladu se známým bezpečnostním profilem přípravku JETREA. Na základě

výsledků dané studie se nedoporučuje použití přípravku JETREA jako doplněk vitrektomie u dětí pro ulehčení separace a odstranění sklivce.

Etnický původ

Zkušenosti s podáváním přípravku u jiné než europoidní rasy jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hladina okriplasminu ve sklivci po intravitreálním podání rychle klesá. V klinické studii dosahovala u pacientů s plánovanou vitrektomií, kteří obdrželi 0,125 mg přípravku JETREA (což odpovídá teoretické počáteční koncentraci ve sklivci 29 µg/ml), průměrná aktivita okriplasminu 9 % teoretické počáteční koncentrace 2-4 hodiny po injekci; po 7 dnech se nacházela pod dolní hranicí kvantifikace.

Vzhledem k malé podané dávce (0,125 mg) se po intravitreální injekci nepředpokládá detekovatelná hladina okriplasminu v systémovém oběhu.

Po intravenózním podání okriplasmin vstupuje do katabolické dráhy endogenních proteinů, skrze kterou je rychle deaktivován pomocí interakcí s inhibitory proteázy α_2 -antiplazminem nebo α_2 -makroglobulinem. Neaktivní komplex okriplasmin/ α_2 -antiplazmin je eliminován z oběhu s poločasem ($t_{1/2}$) několika hodin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie hodnotící farmakokinetiku okriplasminu, protože po intravitreálním podání se předpokládá velmi nízká systémová expozice.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie hodnotící farmakokinetiku okriplasminu, protože po intravitreálním podání se předpokládá velmi nízká systémová expozice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Intravitreální toxicita okriplasminu byla hodnocena u králíků, opic a miniprasat. Okriplasmin způsoboval zánětlivou odpověď a přechodné změny ERG u králíků a opic, zatímco u laboratorních miniprasat nebyly pozorovány zánět ani změna ERG. U králíků a opic měl výskyt buněčných infiltrátů ve sklivci tendenci k ústupu v průběhu času. U opic se po podání 125 µg/oko (68 µg/ml sklivce) ERG vrátil zcela k normálu do dne 55. Subluxace čočky byla pozorována u 3 druhů při koncentracích okriplasminu ve sklivci rovných nebo vyšších než 41 µg/ml, což je koncentrace převyšující zamýšlenou klinickou koncentraci 29 µg/ml. Tento účinek se jevil jako závislý na dávce a byl pozorován u všech zvířat, kterým byl okriplasmin aplikován více než jednou. Patologické změny související s nitroočním krvácením byly pozorovány u králíků a opic. Není dosud jasné, zda je toto krvácení způsobeno injekčním výkonem samotným, nebo podáním okriplasminu. Po intravitreálním podání okriplasminu nebyla pozorována žádná systémová toxicita.

Systémová toxicita okriplasminu byla hodnocena u potkanů a psů. Intravenózní podání 10 mg/kg bylo obecně dobře tolerováno u potkanů i u psů, a to při jednorázovém i při opakovaném podání.

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se karcinogenity a mutagenity reprodukční či vývojové toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný (NaCl)

Mannitol

Kyselina citronová

Hydroxid sodný (NaOH) (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (HCl) (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek míchán s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky při uchovávání v mrazničce ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Po rozmrazení

Neotevřená lahvička v původním obale a chráněná před světlem se může uchovávat v chladničce ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) po dobu až 1 týdne. Před umístěním do chladničky je třeba vypočítat nové datum použitelnosti a zaznamenat jej na obalu.

Po vyjmutí z mrazničky nebo chladničky smí být léčivý přípravek uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 8 hodin. Po uplynutí této doby se přípravek musí použít nebo zlikvidovat.

Nezmrazujte lahvičku, pokud již byla jednou rozmrazena.

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska je nutno přípravek použít okamžitě po otevření.
Po jednorázovém použití se musí lahvička a nepoužitá část roztoku zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v mrazničce ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení/otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,3 ml roztoku v injekční lahvičce (skleněné, třída I) uzavřené zátkou z chlorbutylové pryže a modrým polypropylenovým odtrhávacím víčkem. Balení obsahuje 1 lahvičku.

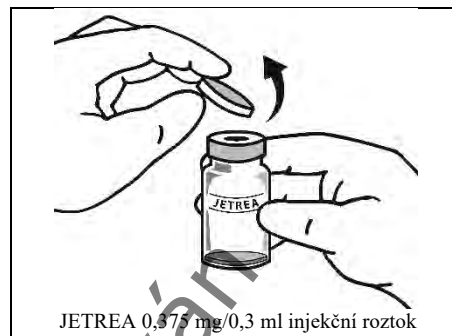
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lahvičky jsou určeny jen pro jedno použití.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekční roztok je přípravek připravený k použití a další ředění není třeba. Podat se má pouze 0,1 ml z celkového objemu 0,3 ml roztoku v lahvičce. Nadbytečný objem se má před podáním injekce vytlačit tak, aby byla podána jedna dávka 0,1 ml obsahující 0,125 mg okripasminu.

Pokyny k použití

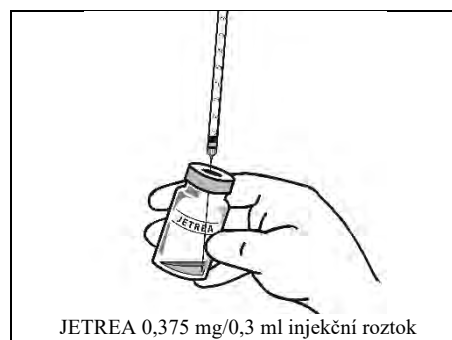
1. Vyjměte lahvičku z mrazničky a nechte ji rozmrazit při pokojové teplotě (trvá to asi 2 minuty).
2. Po úplném rozmrazení odstraňte z lahvičky modré ochranné polypropylenové odtrhávací víčko.



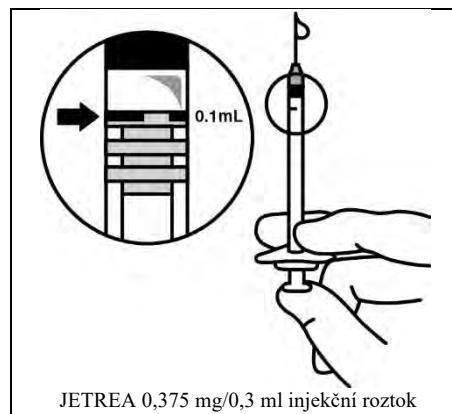
3. Dezinfikujte víčko lahvičky otřením tamponem s alkoholem.



4. Vizuálně zkontrolujte lahvičku, zda neobsahuje viditelné částice. Smí se použít výhradně čirý roztok bez viditelných částic.
5. Aseptickou technikou aspirujte všechn roztok za použití vhodné sterilní jehly (lahvičku poněkud nakloňte, abyste usnadnili aspiraci) a po aspiraci obsahu lahvičky jehlu zlikvidujte. Tuto jehlu nepoužívejte k intravitreální injekci.



6. Místo původní jehly nasadte vhodnou sterilní jehlu a pečlivě vytlačte nadbytečný roztok pomalým stlačováním pístu tak, aby se konec pístu vyrovnal se značkou s 0,1 ml na stříkačce (odpovídá 0,125 mg okriplasminu).



7. Injikujte 0,1 ml roztoku bezodkladně do středu sklivce.

8. Po jednorázovém použití zlikvidujte lahvičku i veškerý nepoužitý roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/819/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. března 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 8. prosince 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE(I) BIOLOGICKY AKTIVNÍ(CH) LÁTKY(LÁTEK)
A VÝROBCE(I) ZODPOVĚDNÝ(I) ZA PROPUSTĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ V SOUVISLOSTI S
DODÁVKOU A POUŽITÍM**
- C. OSTATNÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY V SOUVISLOSTI S
ROZHODNUTÍM O REGISTRACI**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ V SOUVISLOSTI S
BEZPEČNOSTÍ A ÚČINNOSTÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

FUJIFILM DIOSYNTH BIOTECHNOLOGIES UK LIMITED
Belasis Avenue
Billingham, Cleveland
TS23 1LH
Velká Británie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propuštění šarží

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIE

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. OSTATNÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY V SOUVISLOSTI S ROZHODNUTÍM O REGISTRACI

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření v souvislosti s minimalizací rizik**

Před uvedením na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s národní kompetentní autoritou příslušný edukační program.

MAH musí zajistit, po diskusi a dohodě s národní kompetentní autoritou v každém členském státě, ve kterém bude přípravek JETREA obchodován, a to v době uvedení na trh a bezprostředně po uvedení na trh, že všichni zdravotníci, u kterých se předpokládá, že budou přípravek JETREA používat budou mít k dispozici následující dokumenty:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Soubor informací pro pacienty

Soubor informací pro pacienta musí být k dispozici v tištěném a audio-formátu a musí obsahovat následující základní části:

- Příbalovou informaci
- Jak se připravit pro léčbu přípravkem Jetrea
- Jak je přípravek Jetrea aplikován
- Jaké jsou další kroky po léčbě přípravkem Jetrea
- Hlavní známky a příznaky závažných nežádoucích účinků
- V jakých případech je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekční roztok
ocriplasminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ocriplasminum 0,375 mg v 0,3 ml roztoku (1,25 mg/ml). To představuje použitelné množství pro jednu dávku 0,1 ml obsahující ocriplasminum 0,125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, mannitol, kyselina citronová, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Připraveno k použití.
Pouze na jedno použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravitreální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v mrazničce.

Neotevřená lahvička se po rozmrazení může uchovávat v chladničce po dobu až 1 týdne. Rozmrazený roztok použijte do ----- / ----- / -----

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/819/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekce
ocriplasminum
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekční roztok Ocriplasminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jetrea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Jetrea podán
3. Jak se přípravek Jetrea podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jetrea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jetrea a k čemu se používá

Přípravek Jetrea obsahuje léčivou látku okriplasmin.

Přípravek Jetrea se používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním oka zvaným vitreomakulární trakce (VMT) včetně stavů, kdy je toto onemocnění spojeno s malou dírou v makule (tj. centrální části světločivné vrstvy zadní části oka).

VMT je způsobena tahem vznikajícím v důsledku pevného připojení sklivce (hmoty podobné želatině, která se nachází v zadní části oka) k makule. Makula umožňuje centrální vidění, které je zapotřebí pro běžné denní činnosti jako je řízení, čtení a rozpoznávání obličejů. VMT může vést k příznakům jako je zkreslené nebo zhoršené vidění. Když se toto onemocnění zhoršuje, v důsledku tahu může vzniknout v makule díra (tzv. makulární díra).

Přípravek Jetrea působí tak, že odděluje sklivce od makuly a pomáhá uzavřít případnou makulární díru, což může zmírnit příznaky spojené s VMT.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Jetrea podán

Přípravek Jetrea Vám nesmí být podán v následujících případech

- Jestliže jste alergický(á) na okriplasmin nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte zánět v oku nebo jeho okolí, případně máte podezření na takový zánět.

Upozornění a opatření

Než Vám bude přípravek Jetrea podán, poraďte se se svým lékařem nebo oftalmologem (očním lékařem).

Přípravek Jetrea se aplikuje injekcí do oka. Váš lékař nebo oftalmolog Vás bude sledovat pro případ, že by se u Vás po injekci rozvinula infekce nebo jakékoli jiné komplikace. Pokud se u Vás po injekci přípravku Jetrea objeví jakékoli oční příznaky popsané v bodě 4, musíte ihned kontaktovat svého lékaře nebo oftalmologa.

Přípravek Jetrea Vám nebude podán současně do obou očí.

Přípravek Jetrea Vám nebude podán do stejného oka více než jedenkrát.

Máte-li nebo jste měl(a) nějaké oční onemocnění nebo léčbu, řekněte to svému lékaři nebo oftalmologovi. Váš lékař nebo oftalmolog rozhodne, zda je pro Vás léčba přípravkem Jetrea vhodná.

Děti a dospívající

Nepředpokládá se relevantní použití přípravku Jetrea u dětí a dospívajících mladších 18 let. Použití přípravku Jetrea se proto u této skupiny pacientů nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Jetrea

Informujte svého lékaře nebo oftalmologa o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Informujte svého lékaře nebo oftalmologa, pokud Vám byla v nedávné době aplikována injekce do oka. Tato informace bude zohledněna při rozhodování, zda a kdy Vám může být do stejného oka aplikována injekce přípravku Jetrea.

Těhotenství a kojení

S použitím přípravku Jetrea u těhotných nebo kojících žen nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Jetrea se nemá používat během těhotenství nebo kojení, pokud to Váš lékař nebo oftalmolog nepovažuje za nezbytně nutné. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo oftalmologem dříve, než Vám tento přípravek bude podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po léčbě přípravkem Jetrea můžete po omezenou dobu pociťovat určité zhoršení zraku. Dojde-li k tomu, neříd'te vozidla ani neobsluhujte stroje, dokud se Váš zrak opět nezlepší.

3. Jak se přípravek Jetrea podává

Přípravek Jetrea musí podávat kvalifikovaný oftalmolog (oční specialista), který má zkušenosti s aplikací injekcí do oka.

Přípravek Jetrea se podává jako jednorázová injekce do postiženého oka. Doporučená dávka přípravku je 0,125 mg.

Váš lékař nebo oftalmolog Vás může požádat, abyste si aplikoval(a) antibiotické oční kapky před a po injekci za účelem prevence vzniku případné oční infekce.

V den aplikace injekce Vám lékař nebo oftalmolog podá antimikrobiální oční kapky a pečlivě Vám očistí oko a víčko, aby zabránil infekci. Váš lékař nebo oftalmolog Vám také podá lokální anestetika, aby zabránil bolesti při injekci.

Po injekci bude Váš lékař nebo oftalmolog sledovat Váš zrak.

Máte-li jakékoli otázky, týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo oftalmologa.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás po injekci přípravku Jetrea rozvine **kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, kontaktujte neprodleně svého lékaře nebo oftalmologa**. Váš lékař nebo oftalmolog Vás bude sledovat, a bude-li třeba, provede příslušná nápravná opatření.

- U 1 z 10 pacientů bylo v období do jednoho týdne po injekci přípravku Jetrea hlášeno **výrazné** zhoršení zraku. Jedná se o všeobecně vratný stav, který obvykle vymizí bez léčby.
- Příznaky, jako je bolest oka, **zhoršující se** zarudnutí oka, **výrazně** rozmazané nebo zhoršené vidění, **zvýšená** citlivost na světlo nebo **zvýšený** počet tmavých plovoucích skvrnek v zorném poli (zákalků) se rovněž vyskytují až u 1 z 10 pacientů a mohou být známkami infekce, krvácení, odchlípení nebo trhliny sítnice nebo zvýšení tlaku v léčeném oku
- Příznaky jako fluktuace zraku, dvojité vidění, bolest hlavy, barevné kruhy kolem zdrojů světla, pocit na zvracení nebo zvracení byly hlášeny až u 1 ze 100 pacientů a mohou být známkou vychýlení nebo nestability oční čočky oproti své normální poloze.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z dalších níže uvedených nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři nebo oftalmologovi**:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10):

- tmavé plovoucí skvrnky v zorném poli (zákalky)
- bolest oka
- krvácení na povrchu oka
- změny vidění barev

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10):

- zhoršení zraku, které může být závažné
- poruchy vidění
- zhoršené vidění nebo slepé skvrnky v části zorného pole
- rozmazané vidění
- krvácení uvnitř oka
- slepá skvrna nebo slepá ploška ve středu zorného pole
- zkreslené vidění
- otok povrchu oka
- otok očního víčka
- zánět oka
- záblesky světla uvnitř oka
- zarudnutí oka
- podráždění povrchu oka
- suché oko
- pocit přítomnosti cizího tělíska v oku
- svědění oka
- nepříjemný pocit v oku
- citlivost na světlo
- zvýšená tvorba slz

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100):

- přechodné výrazné zhoršení zraku
- obtíže při vidění v noci nebo při slabém osvětlení
- porucha reakce oka na světlo, která může zvýšit citlivost na světlo (porucha reflexu zornice)
- dvojité vidění
- hromadění krve v přední části oka
- abnormální stažlivost zornice (černé části v centru oka)
- odlišná velikost zornic
- poškrábaná nebo škrábnutá rohovka (průsvitná vrstva kryjící přední část oka)

Zjistilo se, že po podání přípravku Jetrea, byly výsledky některých testů a zobrazování očního pozadí (sítnice) abnormální. Váš lékař si toho bude vědom a vezme tuto skutečnost v úvahu při sledování stavu Vašeho oka.

Některé nežádoucí účinky (např. záblesky, zákalky) mohou být v některých případech pozorovány u neléčeného oka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo oftalmologovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jetrea uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Informace o uchovávání a době, za kterou se má přípravek Jetrea použít poté, co byl rozmrazen, jsou popsány v části určené pouze pro zdravotnické pracovníky.

Váš oční specialista/lékař nebo lékárník je zodpovědný za uchovávání tohoto přípravku a za správnou likvidaci nepoužitého roztoku.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jetrea obsahuje

- Léčivou látkou je ocriplasminum. Jedna injekční lahvička přípravku Jetrea obsahuje ocriplasminum 0,375 mg v 0,3 ml roztoku
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný (NaCl), mannitol, kyselina citronová, hydroxid sodný (NaOH) (pro úpravu pH), kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) a voda na injekci.

Jak přípravek Jetrea vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Jetrea je injekční roztok v injekční lahvičce. Roztok je čirý a bezbarvý. Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

Výrobce

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávání přípravku Jetrea smí provádět pouze kvalifikovaný oftalmolog se zkušenostmi s intravitreálními injekcemi. Diagnóza vitreomakulární trakce (VMT) má zahrnovat kompletní klinický obraz včetně pacientovy anamnézy, klinického vyšetření a použití adekvátních diagnostických metod, jako je např. optická koherentní tomografie (OCT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekční roztok je přípravek připravený k použití a další ředění není třeba. Doporučená dávka je 0,125 mg v 0,1 ml roztoku jednorázově podaná intravitreální injekcí do postiženého oka. Jedna lahvička se smí použít pouze jednou a pouze k léčbě jednoho oka. Léčba druhého oka přípravkem JETREA není doporučena dříve než za 7 dní od podání první injekce do iniciálně léčeného oka z důvodu monitorování postinjekční reakce včetně rizika snížené zrakové ostrosti u léčeného oka. Opakované podávání do stejného oka se nedoporučuje.

Pokyny ke sledování po aplikaci injekce viz souhrn údajů o přípravku, bod 4.4.

Lahvička k jednorázovému intravitreálnímu podání.

Před zákrokem mohou být dle uvážení ošetřujícího oftalmologa podány antibiotické oční kapky.

Intravitreální injekci je nutno provádět v kontrolovaném aseptickém prostředí včetně nutnosti dezinfekce rukou operátora, použití sterilních rukavic, sterilní roušky, sterilního rozvěrače víček (nebo ekvivalentní náhrady) a možnosti provedení sterilní paracentézy (pokud je vyžadována). Periokulární pokožka, oční víčko a povrch oka musí být dezinfikovány a před aplikací injekce je nutno podat adekvátní anestetikum a lokální širokospektrý mikrobicidní přípravek dle standardní léčebné praxe.

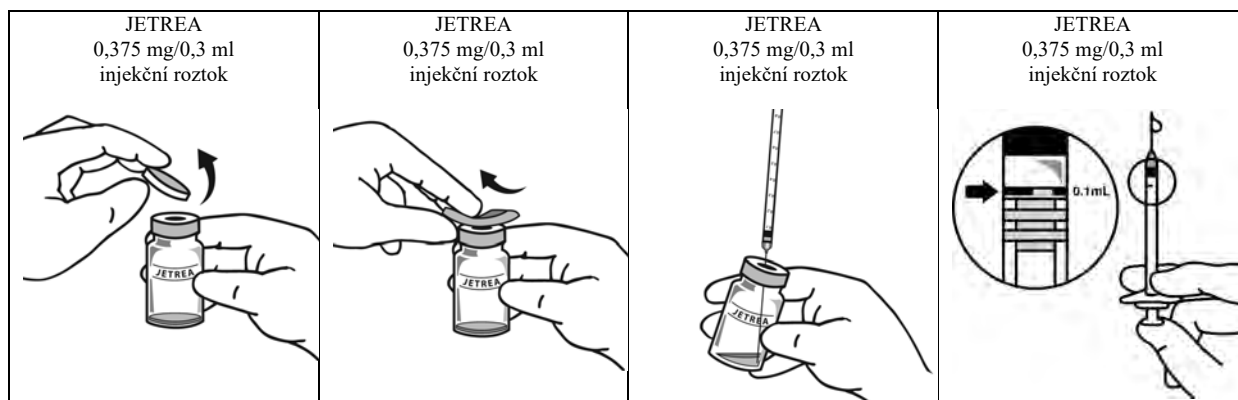
Podat se má pouze 0,1 ml z celkového objemu 0,3 ml roztoku v lahvičce. Nadbytečný objem se má před podáním injekce vytlačit tak, aby byla podána jedna dávka 0,1 ml obsahující 0,125 mg okriplasminu.

Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně k limbu do centra sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu, a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Objem injekce 0,1 ml se potom aplikuje do středu sklivce.

Pokyny k použití

1. Vyjměte lahvičku z mrazničky a nechte ji rozmrazit při pokojové teplotě (trvá to asi 2 minuty).
2. Po úplném rozmrazení odstraňte z lahvičky modré ochranné polypropylenové odtrhávací víčko **(obrázek 1)**.
3. Dezinfikujte víčko lahvičky otřením tamponem s alkoholem **(obrázek 2)**.
4. Vizuálně zkontrolujte lahvičku, zda neobsahuje viditelné částice. Smí se použít výhradně čistý roztok bez viditelných částic.
5. Aseptickou technikou aspirujte roztok za použití vhodné sterilní jehly (lahvičku poněkud nakloňte, abyste usnadnili aspiraci) **(obrázek 3)** a po aspiraci obsahu lahvičky jehlu zlikvidujte. Tuto jehlu nepoužívejte k intravitreální injekci.
6. Místo původní jehly nasadte vhodnou sterilní jehlu a pečlivě vytlačte nadbytečný objem ze stříkačky pomalým stlačováním pístu tak, aby se konec pístu zastavil na značce 0,1 ml na stříkačce (což odpovídá 0,125 mg okriplasminu) **(obrázek 4)**.
7. Injikujte 0,1 ml roztoku bezodkladně do středu sklivce.
8. Po jednorázovém použití zlikvidujte lahvičku i veškerý nepoužitý roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



Obrázek 1

Obrázek 2

Obrázek 3

Obrázek 4

Informace o uchování

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v mrazničce ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Po rozmrazení

Neotevřená lahvička v původním obale a chráněná před světlem se může uchovávat v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) po dobu až 1 týdne. Před umístěním do chladničky je třeba vypočítat nové datum použitelnosti a zaznamenat jej na obalu.

Po vyjmutí z mrazničky nebo chladničky smí být léčivý přípravek uchováván při teplotě do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu až 8 hodin. Po uplynutí této doby se přípravek musí použít nebo zlikvidovat.

Nezmrazujte lahvičku, pokud již byla jednou rozmrazena.

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska je nutno přípravek použít okamžitě po otevření.

Po jednorázovém použití se musí lahvička a nepoužitá část roztoku zlikvidovat.