

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone (0,3 ml tirpalo) yra 0,375 mg okriplazmino (*Ocriplasminum*)* (1,25 mg/ml). Tokio kiekio tirpalo pakanka, kad būtų galima sušvirkšti vienkartinę 0,1 ml tirpalo, kuriame yra 0,125 mg okriplazmino, dozę.

*Okriplazminas – tai sutrumpinta žmogaus plazmino forma, pagaminta rekombinantinės DNR technologijos būdu *Pichia pastoris* ekspresijos sistemoje

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1. skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).
Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

JETREA skirtas suaugusiųjų vitreomakulinės traukos (VMT), įskaitant susijusią su 400 mikronų skersmens ar mažesne geltonosios dėmės skyle, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

JETREA turi sušvirkšti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties. Vitreomakulinės traukos (VMT) diagnozė turi būti nustatyta įvertinus visus klinikinius duomenis, įskaitant paciento medicininę istoriją ir klinikinio ištyrimo bei tyrimų, atliktų naudojantis šiuolaikiniais priimtinais diagnozavimo metodais, tokiais kaip optinė koherentinė tomografija (OKT), rezultatus.

Dozavimas

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas yra jau praskiesta vaistinio preparato forma, todėl tolesnio praskiedimo nereikia. Rekomenduojama dozė yra 0,125 mg (0,1 ml tirpalo), viena kartą sušvirkščiamą į nesveikos akies stiklakūnį kaip vieną dozę. Kiekvienas flakonas turi būti naudojamas tik vieną kartą ir tik vienai akiai gydyti. Siekiant stebėti po injekcinę eigą, įskaitant galimą akies, į kurią buvo atlikta injekcija, regos pablogėjimą, kitos akies gydymas JETREA tuo pat metu ar 7 dienų laikotarpiu nuo pirmosios injekcijos nerekomenduojamas. Pakartotinai vartoti į tą pačią akį nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Žr. 4.4 skyriuje nurodymus dėl stebėjimo po injekcijos.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimai

Nebuvo atlikta oficialių JETREA poveikio pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tyrimų. Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koregavimas ar specialios priemonės nenumatytos (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta oficialių JETREA poveikio pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, tyrimų. Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, dozės koregavimas ar specialios priemonės nenumatytos (žr. 5.2 skyrių).

Senyvo amžiaus pacientai

Senyvo amžiaus pacientai buvo tirti klinikiniais tyrimais. Dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

JETREA nėra skirtas vaikams iki 18 metų vitreomakulinės traukos (VMT) indikacijai, įskaitant susijusią su 400 mikronų skersmens ar mažesne geltonosios dėmės skyle, gydyti. Turimi duomenys apie vartojimą vaikams pateikiami 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Vienkartinio vartojimo flakonas, vartoti tik į stiklakūnį.

Gydančiojo oftalmologo sprendimu pacientui prieš operaciją gali būti skirta antibiotikų lašų.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Injekcijos į stiklakūnį procedūra turi būti atliekama kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis, t.y. reikia atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilias pirštines, naudoti sterilų apdangalą ir sterilų akies voko skėtiklį (arba lygiavertį įtaisą) bei būti pasirengus atlikti sterilią paracentezės procedūrą (jei reikia). Laikantis standartinės medicininės praktikos, prieš injekciją turi būti atlikta aplink akis esančios odos, vokų ir akies paviršiaus dezinfekcija bei taikoma reikiama nejautra ir naudojamas plataus spektro lokalaus poveikio mikrobiocidas.

Būtina sušvirkšti tik 0,1 ml iš viso flakone esančio 0,3 ml tirpalo tūrio. Bet kokį tūrio perteklių reikia išstumti, kad su vienkartinė doze būtų sušvirkšta 0,1 ml tirpalo, kuriame yra 0,125 mg okriplazmino. Darbo su vaistiniu preparatu instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Injekcijos adata turi būti įvesta 3,5-4,0 mm už limbo, taikant į stiklakūnio ertmės centrą ir vengiant horizontaliojo meridiano. Tuomet į stiklakūnio vidų suleidžiama 0,1 ml tūrio injekcija.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1. skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Esamos ar įtariamos akių ar aplinkinių audinių infekcijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stebėjimas po injekcijos

JETREA vartojamas tik išvirkščiant į stiklakūnį. Injekcijos į stiklakūnį siejamos su vidiniu akies uždegimu ar infekcija, vidine akies hemoragija ir padidėjusiu akispūdžiu. Visuomet būtina laikytis tinkamos aseptinės injekcijų metodikos. Po injekcijos į stiklakūnį pacientai turi būti stebimi, ar nepasireiškė šalutinis poveikis, pvz., vidinis akies uždegimas ar infekcija, akispūdžio padidėjimas ar kitoks šalutinis poveikis. 60 minučių laikotarpiu po JETREA injekcijos buvo stebėtas laikinai padidėjęs akispūdis, įskaitant laikiną aklumą ir regos nervo perfuzijos nebuvimą. Akispūdžio padidėjimo kontrolę gali sudaryti regos nervo disko perfuzijos patikrinimas iškart po injekcijos ir tonometrija per 30 minučių po injekcijos. Vidinis akies uždegimas ar infekcija gali būti įvertinami atliekant biomikroskopiją po injekcijos praėjus nuo 2 iki 7 dienų. Pacientams turi būti nurodyta nedelsiant pranešti apie simptomus, galinčius rodyti vidinį akies uždegimą ar infekciją, arba bet kuriuos kitus regėjimo ar akių simptomus. Jei atsiranda kuris nors iš minėtų reiškinių, pacientas turi būti gydomas pagal standartinę medicininę praktiką.

Abiejų akių gydymas

JETREA saugumas ir veiksmingumas vartojant vienu metu į abi akis nebuvo tirtas. Todėl vienu metu vartoti į abi akis nerekomenduojama.

Pakartotinis vartojimas

Pakartotinis JETREA vartojimas į tą pačią akį nebuvo reikiamai ištirtas ir todėl nerekomenduojamas.

Populiacijos, apie kurias duomenų nėra arba jie yra riboti

JETREA nebuvo tirtas pacientams, kurių geltonosios dėmės skylės diametras yra didelis (daugiau nei 400 mikronų), pacientams, kuriems yra didelio laipsnio trumparegystė (daugiau nei 8 dioptrijų sferinė korekcija arba ašinis ilgis didesnis nei 28 mm), afakija, buvusi regmatogeninė tinklainės atšoka, lęšiuko raiščių nestabilumas, pacientams, kuriems neseniai atlikta akių operacija arba injekcija į akį (įskaitant gydymą lazeriu), pacientams, kuriems yra proliferacinė diabetinė retinopatija, išeminė retinopatija, tinklainės venų okliuzija, eksudacinė senatvinė geltonosios dėmės degeneracija (AMD) ir stiklakūnio hemoragija. Tokiems pacientams gydymas nerekomenduojamas.

Turima mažai patirties su neproliferacine diabetine retinopatija sergančiais pacientais ar sirgusiais uveitu (įskaitant aktyvų sunkų uždegimą) arba patyrusiais stiprią akies traumą. Gydant tokius pacientus būtinas atsargumas.

Kita informacija

Negalima atmesti lęšiuko subliuksacijos ar lęšiuko virpėjimo akių judesių metu galimybes. Jei toks poveikis pasireiškia, būtina skirti atitinkamą gydymą, vadovaujantis įprastine medicinine praktika. Pacientus būtina tinkamai stebėti (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Okriplazmino poveikis (ypač sukeliantis vitreomakulinės adhezijos išnykimą ar visišką užpakalinę stiklakūnio atšoką [USA]) būna silpnesnis pacientams, kuriems yra epiretininė membrana (ERM) arba kurių VMA skersmuo yra didesnis nei 1500 mikronų (žr. 5.1 skyrių).

Pirmąją savaitę po injekcijos gali pastebimai sumažėti regėjimo aštrumas. Pacientą būtina tinkamai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Po JETREA pavartojimo oftalmologinių tyrimų rezultatai gali tapti nenormalūs. Tokie tyrimai yra optinė koherentinė tomografija (OKT), oftalmoskopija (duobutės refleksas), spalvų matymo testas (Roth 28-hue) ir viso lauko ERG. Į tai būtina atsižvelgti šiuos tyrimus naudojant kitoms būklėms diagnozuoti ar stebėti (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Okriplazminas yra proteolitinis fermentas, pasižymintis serino proteazės aktyvumu, kuris gali trukti akyje keletą dienų po injekcijos į stiklakūnį (žr. 5.2 skyrių). Vartojant panašiu metu kartu su kitais vaistiniais preparatais toje pačioje akyje gali būti pakenkta abiejų vaistinių preparatų veiksmingumui, todėl tai nerekomenduojama.

Klinikinių duomenų apie okriplazmino vartojimą kartu su kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriais nėra, todėl vartoti nerekomenduojama.

Sisteminės sąveikos nėra tikėtinos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie JETREA vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Sisteminė JETREA ekspozicija po injekcijos į stiklakūnį turėtų būti labai maža. JETREA nėštumo metu turėtų būti vartojamas tik tada, jei klinikinė nauda viršija galimą riziką.

Žindymas

Nežinoma, ar JETREA išskiria į motinos pieną. JETREA žindymo metu turėtų būti vartojamas tik tada, jei klinikinė nauda viršija galimą riziką.

Vaisingumas

Neturima duomenų apie JETREA poveikį vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

JETREA injekcija į stiklakūnį gali vidutiniškai įtakoti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus dėl galimų laikinų regėjimo sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Tokiais atvejais pacientai neturi vairuoti arba valdyti mechanizmus tol, kol regėjimo sutrikimai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Intervencinių klinikinių tyrimų metu rekomenduojama 0,125 mg JETREA doze buvo gydyta daugiau kaip 1400 pacientų.

Visos nepageidaujamos reakcijos buvo susijusios su akimis. 3 klinikinių tyrimų metu, kai stebėjimo laikotarpis buvo nuo 6 mėnesių (TG-MV-006 ir TG-MV-007) iki 24 mėnesių (TG-MV-014), dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo: „skraidančios muselės“, akių skausmas, fotopsija ir chromatopsija, taip pat junginės hemoragija, atsiradusi dėl injekcijos procedūros. Dauguma nepageidaujamų reakcijų atsirado pirmąją savaitę po injekcijos. Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios, mažo ar vidutinio intensyvumo ir praėjo per 2-3 savaites. Informacijos apie specifinių reiškinį, pvz. chromatopsijos ir ERG pokyčių, baigtis pateikiama atitinkamoje poskyrio „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ pastraipoje.

Dažniausios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos buvo laikinas aklumas, tinklainės plyšimas, tinklainės atšoka, lęšiuko subliuksacija ir geltonosios dėmės skylės progresavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šioje lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų, praneštų gydomos akies klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato pateikimo į rinką, santrauka.

Gauta pranešimų apie su rega susijusių simptomų pasireiškimą kitoje akyje arba abiejose akyse.

Nepageidaujamos reakcijos, pagrįstai siejamos galimu priežastiniu ryšiu su injekcijos procedūra arba JETREA, išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases, o jų dažnis – pagal šią tvarką: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negalima įvertinti pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

Akių sutrikimai	<p><u>Labai dažni</u> Stiklakūnio drumstys, akių skausmas, junginės hemoragija, chromatopsija*</p> <p><u>Dažni</u> Sumažėjęs regėjimo aštrumas*, regėjimo pablogėjimas¹⁾, regėjimo lauko defektas²⁾, miglotas matymas, tinklainės hemoragija, stiklakūnio hemoragija, geltonosios dėmės skylė*, geltonosios dėmės degeneracija, tinklainės degeneracija, geltonosios dėmės edema³⁾, tinklainės edema⁴⁾, tinklainės pigmentinė epitelopatija, metamorfopsija, junginės edema, akies voko edema, vitritas, ląstelės priekinėje kameroje, priekinės kameros blizgėjimas, iritas, fotopsija, junginės hiperemija, akies hiperemija, stiklakūnio atšoka, akies sudirginimas, akies sausumas, svetimkūnio pojūtis akyse, akies niežėjimas, diskomfortas akyse, fotofobija, sustiprėjęs ašarojimas</p> <p><u>Nedažni</u> Aklumas (laikinas), lęšiuko subliuksacija*, tinklainės plyšimas⁵⁾, tinklainės atšoka⁵⁾, naktinis aklumas, vyzdžio reflekso sutrikimas, diplopija, hifema, miozė, vyzdžių nevienodumas, ragenos nubrozdinimas, priekinės kameros uždegimas, akies uždegimas, junginės sudirginimas</p>
Tyrimai	<p><u>Labai dažni</u> Nenormali retinograma*, nenormalūs spalvų matymo tyrimo rezultatai†</p> <p><u>Dažni</u> Akispūdžio padidėjimas, nenormalus geltonosios dėmės refleksas, nenormalūs optinės koherentinės tomografijos (OKT) rezultatai*</p>

* žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

1) įskaitant blankų matomą vaizdą

2) įskaitant skotomą

3) įskaitant cistoidinę geltonosios dėmės edemą

4) įskaitant skystį po tinklaine

5) reiškiniai, atsiradę prieš vitrektomiją

† naudojant Roth 28-hue spalvų matymo tyrimą. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Regėjimo aštrumo sumažėjimas

Placebu kontroliuotų pagrindinių III fazės tyrimų (TG-MV-006 ir TG-MV-007) metu 7,7% JETREA ir 1,6% placebo vartojusių pacientų pirmąją savaitę po injekcijos pasireiškė ūminis geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) sumažėjimas ≥ 2 linijomis (≥ 10 ETDRS raidžių), nesant kitų tokių poveikį sukelti galėjusių priežasčių. Iki tyrimo pabaigos regėjimo aštrumo sumažėjimas išnyko daugumai JETREA vartojusių pacientų (80,6%) tačiau kai kuriems pacientams jis neišnyko nepaisant vitrektomijos. Laiko iki išnykimo mediana buvo 22 dienos.

Tyrimo TG-MV-014 metu 2,8% JETREA ir 1,4% placebo vartojusių pacientų pirmąją savaitę po injekcijos pasireiškė ūminis GKRA sumažėjimas ≥ 2 linijomis. Iš 4 JETREA vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė ūminis regėjimo aštrumo sumažėjimas, 3 jis išnyko po vitrektomijos. Stebėjimo rekomendacijų pateikta 4.4 skyriuje.

Chromatopsija (įskaitant dischromatopsiją ir nenormalius spalvų matymo tyrimo rezultatus)

Spalvų matymo pokyčiai (įskaitant gelsvo vaizdo matymą ir nenormalius Roth 28-hue spalvų matymo tyrimo rezultatus) stebėti kaip labai dažna nepageidaujama reakcija pacientams, kuriems sušvirkssta JETREA. Dauguma reiškinių buvo nesunkūs, švelnaus pobūdžio ir paprastai savaime išnykdavo. Vidutinis išnykimo laikas buvo 3 mėnesiai.

Nenormali retinograma

Elektroretinografiniai (ERG) pokyčiai (a ir b bangos amplitudės sumažėjimas) stebėti kaip labai dažna nepageidaujama reakcija pacientams, kuriems sušvirkšta JETREA; dauguma atvejų buvo užfiksuoti regos sutrikimas ir chromatopsija.

Tyrimo TG-MV-014 metu 40 pacientų, vartojusių JETREA, buvo sistemiskai atliekami ERG tyrimai; 16 iš 40 pacientų atsiradę ERG pokyčiai daugumai pacientų (13 iš 16) išnyko. Vidutinis išnykimo laikas buvo 6 mėnesiai. ERG rezultatai nerodė neigiamų padarinių regėjimo aštrumui; regėjimo aštrumas, palyginti su pradiniu rodmeniu, pagerėjo ar buvo palaikomas 15 iš 16 pacientų.

Tinklainės įtrūkimas (plyšimas ir atšoka)

Per placebo kontroliuojamus pagrindinius III fazės tyrimus (TG-MV-006 ir TG-MV-007) tinklainės įtrūkimas (plyšiai ir atšokos) užfiksuotas 1,9% pacientų, kuriems sušvirkšta JETREA, palyginti su 4,3% tų, kuriems sušvirkšta placebo. Abiejose grupėse daugiausia šių reiškinių įvyko vitrektomijos metu arba po jos. Tinklainės atšokų, įvykusių prieš vitrektomiją, dažnumas JETREA grupėje buvo 0,4%, placebo grupėje tokio poveikio nebuvo.

Tyrimo TG-MV-014 metu apie tinklainės plyšimą pranešta 1,4% pacientų, kuriems injekuota JETREA, ir 6,8% pacientų, kuriems injekuota placebo; abiejose grupėse tinklainės atšokos dažnis buvo 1,4%. Placebo grupėje reiškinių iki vitrektomijos nebuvo. JETREA grupėje 1 pacientui (0,7%) tinklainės plyšimas ir tinklainės atšoka atsirado tarp 0 ir 7-osios dienų po injekcijos.

Geltonosios dėmės skylė

Placebu kontroliuotų pagrindinių III fazės tyrimų (TG-MV-006 ir TG-MV-007) metu geltonosios dėmės skylės (įskaitant progresavimą ir naują pasireiškimą) reiškiniai 6 mėnesį užfiksuoti 6,7% visų pacientų, kuriems sušvirkšta JETREA, palyginti su 9,6% gavusiųjų placebo.

Tyrimo TG-MV-014 metu geltonosios dėmės skylės (įskaitant progresavimą ir naują pasireiškimą) reiškiniai 24 mėnesį užfiksuoti 15,8% pacientų, kuriems sušvirkšta JETREA, palyginti su 13,5% vartojusių placebo

Viso storio geltonosios dėmės skylės ankstyvojo progresavimo (iki 7-osios dienos po injekcijos) TPE (tinklainės pigmentinio epitelio) lygmenyje dažnis buvo didesnis JETREA vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe. Vis dėlto po 6 mėnesio progresavimo dažnis buvo didesnis placebo grupėje, palyginti su JETREA vartojusiais pacientais. Bet kokią išliekančią ar progresuojančią geltonosios dėmės skylę reikia gydyti vadovaujantis įprastine praktika.

Lęšiuko subliuksacija/lęšiuko virpėjimas akių judesių metu

Klinikinių suaugusių žmonių tyrimų metu pranešta apie vieną galimai su gydymu JETREA susijusio lęšiuko subliuksacijos/lęšiuko virpėjimo akių judesių metu atvejį. JETREA kaip papildomo gydymo kartu su vitrektomija pediatrijame tyrimo buvo užfiksuotas vienas subliuksacijos atvejis neišnešiotam kūdikiui, kuriam į stiklakūnį sušvirkšta viena JETREA 0,175 mg dozė. Buvo stebėta 3 rūšių gyvūnų lęšiuko subliuksacija, kai okriplazmino koncentracija buvo didesnė už numatytąją klinikinę (žr. 5.3 skyrių).

Atsižvelgiant į proteolitinį okriplazminio aktyvumą ir remiantis ikiklinikiniais bei klinikiniais duomenimis, negalima atmesti lęšiuko subliuksacijos ar lęšiuko virpėjimo akių judesių metu galimybės. Jei šis reiškinys atsiranda, turi būti gydoma pagal standartinę medicinę praktiką.

Nenormalūs optinės koherentinės tomografijos tyrimo rezultatai

Tyrimo TG-MV-014 pradžioje nevisiška vidinio segmento/išorinio segmento (VS/IS) juosta, dar vadinama elipsoidine zona, centrinėje srityje buvo nustatyta labai dažnai (65,8% JETREA grupėje ir 62,2% placebo grupėje). Vis dėlto po gydymo didesnei daliai JETREA grupės pacientų, palyginti su placebo grupės pacientais, tyrimo pradžioje buvusi nepažeista VS/IS juosta centrinėje srityje vėliau tapo nevisiška VS/IS juosta (atitinkamai 7,7% ir 2,8%, 28-ąją dieną). Už centrinės srities nenormalūs VS/IS juostos pokyčiai, susiję su JETREA vartojimu, stebėti 10% pacientų.

Apie elipsoidinės zonos vientisumo pažeidimo centrinėje srityje ar už jos atvejus pranešta neintervencinių tyrimų metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautuose pranešimuose. Daugumai pacientų pažeidimai išnyko per 6 mėnesius. Buvo pranešimų apie su šiais reiškiniais susijusį skysčio po tinklaine atsiradimą ir pablogėjusios fotoreceptorių funkcijos požymius ir simptomus, įskaitant regėjimo aštrumo sumažėjimą (kai kuriais atvejais sunkų).

Stebėjimo rekomendacijas žr. 4.4 skyriuje. Visomis minėtomis aplinkybėmis rekomenduojamas įprastinis stebėjimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Turima mažai klinikinių duomenų apie JETREA poveikį perdozavus. Užfiksuotas vienas atsitiktinio 0,250 mg okriplazmino (dvigubai didesnė už rekomenduojamą dozę) perdozavimo atvejis. Paciento GKRA pablogėjimas 21 *ETDRS* raide lyginant su pradiniu lygiu tyrimo pabaigoje pagerėjo iki 9 raidžių lyginant su pradiniu lygiu. Pacientui taip pat atsirado nedidelė junginės hiperemija, akies uždegimas ir miozė, kurie išgydyti kortikosteroidų akių lašais.

Perdozavus rekomenduojama atidžiai stebėti. Jei atsiranda nepageidaujamas reiškinys, turi būti gydoma pagal standartinę medicininę praktiką.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai vaistiniai preparatai, kiti oftalmologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01XA22.

Veikimo mechanizmas

Okriplazminas pasižymi proteolitiniu aktyvumu prieš stiklakūnio ir stiklakūnio bei tinklainės sandūros (STS) baltyminius komponentus (pvz., lamininą, fibronektiną ir kolageną) ir yra vartojamas siekiant ištirpinti baltymo matricą, kuri sukelia nenormalią vitreomakulinę adheziją (VMA). Stiprus STS baltyminių komponentų prikibimas geltonosios dėmės srityje didina vitreomakulinę trauką (VMT), kuri sukelia regėjimo pablogėjimą ir (arba) geltonosios dėmės skyles.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

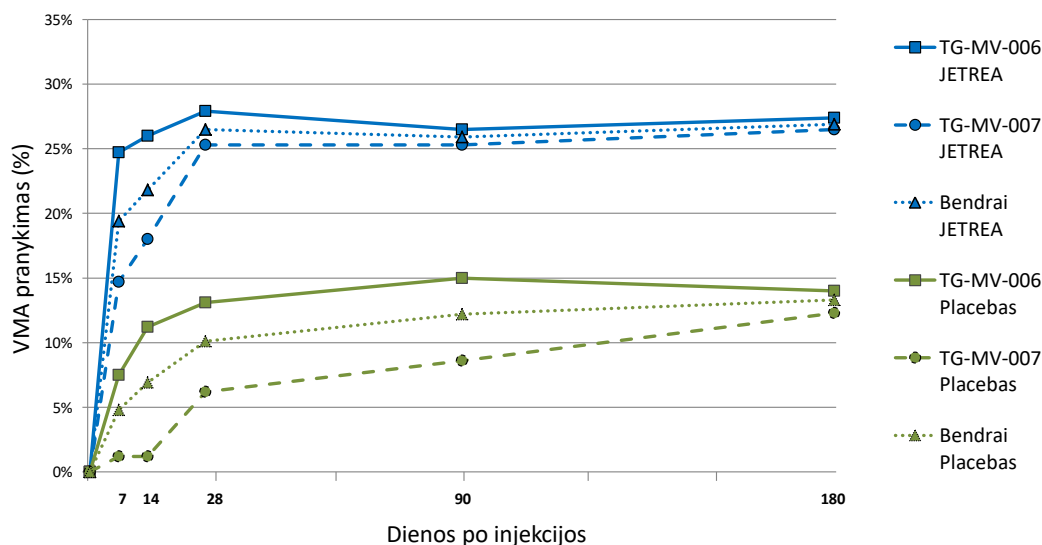
JETREA vartojimo vitreomakulinei traukai (VMT) gydyti klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 3 dvigubai koduotų tyrimų metu.

TG-MV-006 ir TG-MV-007 tyrimai

JETREA veiksmingumas buvo įrodytas dviem pagrindiniais daugiacentriniais, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais 6 mėnesių trukmės pacientų, kuriems buvo VMT, tyrimais. Šiems 2 tyrimams atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti iš viso 652 pacientai (JETREA – 464, placebo – 188).

Abiejuose pagrindiniuose tyrimuose dalis pacientų, kurių VMA pranyko per 28 tyrimo dienas (pagrindinis tikslas), buvo reikšmingai ($p \leq 0,003$) didesnė JETREA grupėje palyginti su placebo grupe. Abiejuose tyrimuose šis skirtumas išliko statistiškai reikšmingas 6 mėnesius ($p \leq 0,024$). Bendrais duomenimis, JETREA grupėje per 28 tyrimo dienas VMA pranyko 26,5% tiriamųjų, palyginti su 10,1% placebo grupėje ($p < 0,001$). Šis skirtumas išliko nuo 7 dienos iki 6 mėnesių (**1 paveikslas**).

1 paveikslas: Pacientų, kurių VMA pranyko iki 180 dienos (per 6 mėnesius), dalis (TG-MV-006, TG-MV-007 ir bendri duomenys)



Visomis dienomis po injekcijos, $p \leq 0,024$ TG-MV-006 tyrime, $p \leq 0,009$ TG-MV-007 tyrime, $p < 0,001$ pagal bendrus duomenis

Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo ERM, VMA išnykimo 28 tyrimo dieną tikimybė buvo didesnė nei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo ERM. Bendrais duomenimis, VMA išnykimo dažnis 28 dieną buvo didesnis JETREA gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, pacientų, kuriems nebuvo ERM (37,4% ir 14,3%, $p < 0,001$), bei pacientų, kuriems buvo ERM (8,7% ir 1,5%, $p = 0,046$) pogrupiuose.

Pacientams, kurių VMA skersmuo tyrimo pradžioje buvo mažesnis (≤ 1500 mikronų), VMA išnykimo 28 tyrimo dieną tikimybė buvo didesnė nei pacientams, kurių VMA skersmuo buvo > 1500 mikronų. Bendrais duomenimis, VMA išnykimo dažnis 28 dieną buvo didesnis JETREA gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, pacientų, kurių VMA skersmuo prieš tyrimą buvo ≤ 1500 mikronų (34,7% ir 14,6%, $p < 0,001$), bei pacientų, kurių VMA skersmuo prieš tyrimą buvo > 1500 mikronų (5,9% ir 0%, $p = 0,113$) pogrupiuose.

Bendrais duomenimis, viso tinklainės storio geltonosios dėmės skylė (VTSGDS) tyrimo pradžioje buvo atitinkamai 106/464 (22,8%) ir 47/188 (25%) JETREA ir placebo grupės pacientų. Iš jų dalis pacientų, kurių VTSGDS užsivėrė be vitrektomijos iki 28 dienos, JETREA grupėje buvo didesnė už placebo grupę (atitinkamai 40,6% ir 10,6%; $p < 0,001$). Šis skirtumas išliko iki tyrimo pabaigos (6 mėnesius).

Reikšmingai didesnė JETREA gydytų pacientų dalis iki 28 dienos patyrė visišką užpakalinę stiklakūnio atsoką palyginti su placebo gavusiais pacientais (bendri duomenys: atitinkamai 13,4% ir 3,7%; $p < 0,001$).

Tyrimų metu vitrektomija galėjo būti atliekama tyrėjo sprendimu. JETREA gydytiems pacientams buvo mažesnė vitrektomijos atlikimo tikimybė iki tyrimo pabaigos (6 mėnesių) palyginti su placebo gavusiais pacientais (bendri duomenys: atitinkamai 17,7% ir 26,6%; $p = 0,016$).

GKRA (neatsižvelgiant į vitrektomiją) per 6 mėnesius pagerėjo ≥ 2 arba ≥ 3 eilutėmis didesnei JETREA gydytų pacientų daliai (atitinkamai 28,0% ir 12,3%) palyginti su placebo gavusiais pacientais (17,1% ir 6,4%) (atitinkamai $p = 0,003$ ir $p = 0,024$). Be to, pacientų, kuriems vitrektomija nebuvo atlikta ir kurių GKRA per 6 mėnesius pagerėjo ≥ 2 ar ≥ 3 eilutėmis, dalis buvo didesnė JETREA grupėje (23,7% ir 11,2%, $p < 0,001$ pagerėjimui ≥ 2 eilutėmis bei 9,7% ir 3,7%, $p = 0,008$ pagerėjimui ≥ 3 eilutėmis).

Atlikus integruotą Nacionalinio akių instituto regėjimo funkcijos klausimyno Nr. 25 (*VFQ-25*) analizę, nustatyta, kad JETREA skaitine reikšme buvo pranašesnis už placebo skaitine prasme vertinant kiekvienos poskalės įvertį bei bendrąjį įvertį. Bendrojo regėjimo poskalės įverčio pagerėjimo skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (JETREA – 6,1, placebo – 2,1; $p=0,024$).

Tyrimas TG-MV-014

JETREA veiksmingumas buvo papildomai patvirtintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto 24 mėnesių tyrimo su VMT sergančiais pacientais metu (tyrimas buvo pabaigtas jau po pradinės vaistinio preparato registracijos patvirtinimo). Į atsitiktines imtis šio tyrimo metu buvo suskirstyta iš viso 220 pacientų (146 JETREA grupėje ir 74 placebo grupėje).

Dalis pacientų, kuriems VMA išnyko iki 28-osios dienos (pagrindinė vertinamoji baigtis), buvo 41,7% JETREA grupėje, palyginti su 6,2% placebo grupėje ($p<0,001$). Toks poveikis bėgant laikui išliko, VMA išnykimas JETREA grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo stabiliai dažnesnis kiekvieno tyrimo vizito po injekcijos metu.

Šio tyrimo metu tyrimo pradžioje VTSGDS buvo atitinkamai 50/145 (34,5%) ir 26/73 (35,6%) JETREA ir placebo grupės pacientų. Iš jų 30% JETREA gydytų pacientų ir 15,4% placebo grupės pacientų iki 24-ojo mėnesio įvyko nechirurginis VTSGDS uždarymas. Visais atvejais tai įvyko iki 3 mėnesio.

Dalis pacientų, kuriems buvo atlikta vitrektomija, visų vizitų metu buvo mažesnė JETREA grupėje, palyginti su placebo grupe. 24-ąjį mėnesį pacientų dalis buvo atitinkamai 48/145 (33,3%) ir 32/73 (43%). Dažniausia vitrektomijos priežastis buvo VTSGDS (24,8% JETREA gydytų pacientų ir 23,3% placebo vartojusių pacientų). Dalis pacientų, kuriems atlikta vitrektomija dėl VMA/VMT reiškinių, buvo 8,3% JETREA grupėje, palyginti su 19,2% placebo grupėje.

GKRA (neatsižvelgiant į vitrektomiją) per 6 mėnesius pagerėjo ≥ 2 arba ≥ 3 eilutėmis didesnei JETREA gydytų pacientų daliai (36,2%, 18,6%) palyginti su placebo vartojusiais pacientais (28,6%, 13,1%). Dalis pacientų, kuriems 24-ąjį mėnesį nustatytas GKRA pagerėjimas nuo pradinio rodmens ≥ 2 eilutėmis, buvo didesnė JETREA grupėje, palyginti su placebo grupe (50,5%, palyginti su 39,1%). Dalis pacientų, kuriems pagerėjimas nuo pradinio rodmens buvo ≥ 3 eilutės, buvo didesnė JETREA grupėje (atitinkamai 23,4%, palyginti su 12,8%), kai vertinti pacientai, kuriems tyrimo pradžioje VTSGDS nebuvo. Pacientų, kuriems vitrektomija nebuvo atlikta ir kurių GKRA pagerėjo ≥ 2 ar ≥ 3 eilutėmis, dalis buvo didesnė JETREA grupėje, palyginti su placebo grupe, 6-ąjį mėnesį (atitinkamai 26,8%, 14,0%, palyginti su 15,62%, 6,2%) ir 24-ąjį mėnesį (atitinkamai 31,9%, 16,8%, palyginti su 11,7%, 4,1%).

Visų vizitų metu didesnei daliai JETREA grupės pacientų *VFQ-25* bendrasis ir kiekvienos poskalės įvertis padidėjo ≥ 5 balais (neatsižvelgiant į vitrektomiją). 24-ąjį mėnesį 51,4% JETREA grupės pacientų bendrasis *VFQ-25* skalės įvertis pagerėjo ≥ 5 balais, palyginti su 30,1% placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti JETREA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant vitreomakulinę trauką (VMT), įskaitant susijusį su 400 mikronų skersmens ar mažesne geltonosios dėmės skyle (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Okriplazmino saugumas ir veiksmingumas vaikams, kuriems planuojama atlikti vitrektomiją, tirti tyrimo TG-MV-009 metu. Iki planuotos vitrektomijos pradžios likus 30-60 minučių, 0-16 metų vaikams iš viso į 24 akių viduriniąją stiklakūnio dalį buvo suleista vienkartinė 0,175 mg dozė (didesnė nei rekomenduojama dozė) arba placebo. Pagrindinė vitrektomijos priežastis buvo tinklainės atšoka ir neišnešiotų naujagimių retinopatija. Gydymas okriplazminu nebuvo veiksmingas vertinant užpakalinės stiklakūnio atšokos dažnumą, stiklakūnio suskystėjimo laipsnį, iš karto po operacijos atliktos kartotinės tinklainės fiksacijos dažnumą, proliferacinės vitreoretinopatijos vystymąsi ar neišnešiotų naujagimių retinopatijos stadiją. Tyrimo TG-MV-009 metu gauti saugumo duomenys atitiko žinomas JETREA saugumo savybes. Remiantis šio tyrimo rezultatais, JETREA vartoti papildomam gydymui

(siekiant palengvinti stiklakūnio atskyrimą ir pašalinimą) atliekant vitrektomiją vaikams nerekomenduojama.

Etniškumas

Turima mažai patirties ne su baltųjų rasės žmonėmis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Okriplazmino lygis stiklakūnyje staigiai mažėja po sušvirkštimo į stiklakūnį. Per klinikinį tyrimą su pacientais, kuriems buvo paskirta vitrektomija ir kuriems buvo išvirkšta 0,125 mg JETREA (atitinkančio 29 µg/ml teorinę pradinę koncentraciją stiklakūnyje), vidutinis okriplazmino aktyvumas praėjus 2-4 valandoms po injekcijos siekė 9% teorinės pradinės koncentracijos, o praėjus 7 dienoms buvo žemiau apatinio kiekybinio įvertinimo lygmens.

Kadangi suvartojama dozė maža (0,125 mg), po injekcijos į stiklakūnį sisteminėje kraujotakoje nesitikima aptinkamo okriplazmino lygio.

Švirkščiant į veną, okriplazminas įsijungia į endogeninio baltymo katabolizmo procesą, kurio metu, dėl sąveikos su proteazės inhibitoriumi α_2 antiplazminu arba α_2 makroglobulinu, tampa neaktyvus. Neaktyvus okriplazmino ir α_2 antiplazmino kompleksas pašalinamas iš apytakos per kelių valandų pusamžį ($t_{1/2}$).

Inkstų funkcijos sutrikimai

Nebuvo atlikta inkstų funkcijos sutrikimų turinčių pacientų okriplazmino farmakokinetikos tyrimų, kadangi sisteminė ekspozicija po sušvirkštimo į stiklakūnį numatoma labai maža.

Kepenų funkcijos pažeidimai

Nebuvo atlikta kepenų funkcijos sutrikimų turinčių pacientų okriplazmino farmakokinetikos tyrimų, kadangi sisteminė ekspozicija po sušvirkštimo į stiklakūnį numatoma labai maža.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo tirtas okriplazmino toksiškumas triušių, beždžionių ir miniatiūrinių kiaulių stiklakūnyje. Okriplazminas sukėlė uždegiminę reakciją ir laikinus ERG pokyčius triušių ir beždžionių organizme, tačiau miniatiūrinių kiaulių organizme jokio uždegimo ar ERG pokyčių nebuvo stebėta. Triušių ir beždžionių stiklakūnio ląstelių infiltratai ilgainiui pranykdavo. Beždžionėms išvirkštus 125 µg/akiai (68 µg/ml stiklakūnio) ERG visiškai grįžo į buvusią iki 55 dienos. Minėtų 3 rūšių gyvūnų lęšiuko subliuksacija buvo stebėta esant 41 µg/ml stiklakūnio ar didesnei okriplazmino koncentracijai, kuri yra aukštesnė už numatytą klinikinę 29 µg/ml koncentraciją. Gauta duomenų, kad toks poveikis priklauso nuo dozės, jis pasireiškė visiems gyvūnams, kuriems okriplazmino į stiklakūnį buvo švirkšta daugiau nei kartą. Triušių ir beždžionių organizme stebėti su kraujavimu akyje susiję patologiniai pakitimai. Lieka neaišku, ar šios hemoragijos yra susijusios su pačia injekcijos procedūra ar su okriplazmino vartojimu. Sušvirškus okriplazmino į stiklakūnį sisteminio toksiškumo nepastebėta.

Okriplazmino sisteminis toksiškumas buvo tirtas su žiurkėmis ir šunimis. 10 mg/kg kiekį leidžiant į veną, tiek kaip vieną dozę arba tiek kaip kartotines dozes, paprastai gerai toleravo tiek žiurkės, tiek šunys.

Neturima duomenų apie kancerogeniškumą, mutageniškumą arba toksiškumą reprodukcijai ir vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Manitolis
Citrinų rūgštis
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai, jei laikoma šaldiklyje ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Po atšildymo

Nuo šviesos apsaugotoje gamintojo dėžutėje esantį neatidarytą flakoną galima laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 1 savaitę. Prieš vaistinio preparato įdėjimą į šaldytuvą reikia apskaičiuoti naują tinkamumo laiko pabaigos datą ir ją užrašyti ant dėžutės.

Po išėmimo iš šaldiklio ar šaldytuvo vaistinį preparatą galima laikyti žemesnėje kaip $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ne ilgiau kaip 8 valandas. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistinį preparatą reikia vartoti arba išmesti.

Atšildyto flakono vėl užšaldyti negalima.

Po flakono atidarymo

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas po flakono atidarymo turi būti suvartotas nedelsiant. Flakoną ir visą nesuvartotą tirpalo dalį būtina išmesti po vienkartinio vartojimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldiklyje ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Atšildyto / esančio atidarytame flakone vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,3 ml tirpalo flakone (I tipo stiklas), užkimštame chlorobutilo gumos kamščiu ir mėlynu polipropileno nuplėšiamu dangteliu. Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

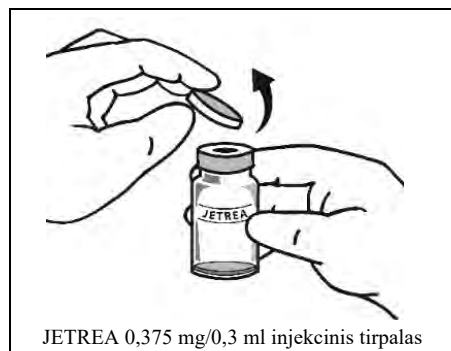
Flakonai skirti vartoti tik vieną kartą.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas yra jau praskiesta vaistinio preparato forma, todėl tolesnio praskiedimo nereikia. Būtina sušvirkšti tik 0,1 ml iš viso flakone esančio 0,3 ml tirpalo tūrio. Bet kokį tūrio perteklių reikia išstumti, kad su vienkartinė doze būtų sušvirkšta 0,1 ml tirpalo, kuriame yra 0,125 mg okriplazmino.

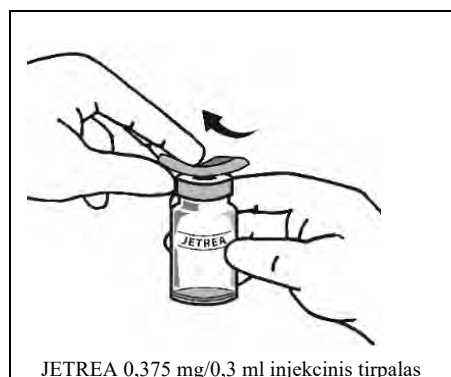
Vartojimo instrukcijos

1. Išimkite flakoną iš šaldiklio ir leiskite sušilti kambario temperatūroje (maždaug 2 minutes).

2. Kai tirpalas visiškai atšils, nuimkite nuo flakono mėlyną nuplėšiamą apsauginį polipropileno dangtelį.

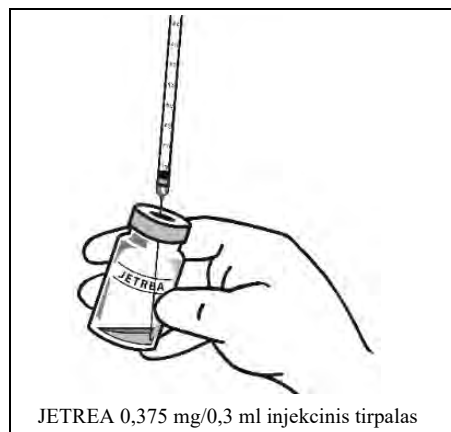


3. Dezinfekuokite flakono viršų alkoholiu suvilgytu tamponu.

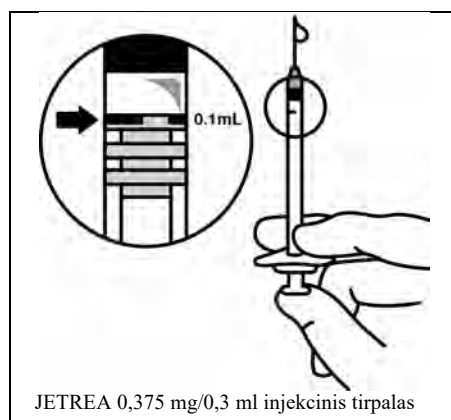


4. Apžiūrėkite, ar flakone nėra kietųjų dalelių. Vartojamas turi būti tik skaidrus bespalvis tirpalas be matomų dalelių.

5. Pagal aseptinę metodiką ištraukite visą tirpalą tinkama sterilia adata (kad būtų lengviau ištraukti, šiek tiek pakreipkite flakoną) ir ištraukę flakono turinį adatą išmeskite. Nenaudokite šios adatos injekcijai į stiklakūnį.



6. Pakeiskite adatą tinkama sterilia adata, kruopščiai išstumkite iš švirkšto tirpalo perteklių lėtai spausdami stūmoklį, kad jo galiukas atsirastų ties švirkšto 0,1 ml žyme (atitinkančia 0,125 mg okriplazmino).



7. Sušvirkškite 0,1 ml praskiesto tirpalo į stiklakūnio vidų nedelsdami.
8. Flakoną ir visą nesuvarotą praskiesto tirpalo dalį išmeskite po vienkartinio vartojimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/819/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. kovo 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. gruodžio 8 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

FUJIFILM DIOSYNTH BIOTECHNOLOGIES UK LIMITED
Belasis Avenue
Billingham, Cleveland
TS23 1LH
Jungtinė Karalystė

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIJA

arba

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas preparatą rinkai, kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomąją programą.

RTT turi užtikrinti, kad, aptarus ir suderinus su kiekvienos valstybės narės, į kurią bus tiekiama JETREA, nacionaline kompetentinga institucija, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, skirs JETREA, vaistinio preparato pateikimo į rinką metu ir po jo bus pateikta toliau išvardyta medžiaga.

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS)
- Informacijos pacientams rinkinys

Informacijos pacientams rinkinys turi būti pateiktas išspausdinta bei audio forma, jame turi būti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Pakuotės lapelis
- Kaip pasirengti gydymui Jetrea
- Kaip vartojama Jetrea
- Ką reikia daryti po Jetrea vartojimo
- Svarbiausi sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai
- Kada skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas
Ocriplasminum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone (0,3 ml tirpalo) yra 0,375 mg okriplazmino (1,25 mg/ml). Tokio kiekio tirpalo pakanka, kad būtų galima sušvirkšti vienkartinę 0,1 ml tirpalo, kuriame yra 0,125 mg okriplazmino, dozę.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, manitolis, citrinų rūgštis, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Jau atskiestas
Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į stiklakūnį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldiklyje.

Po atšildymo neatidarytą flakoną galima laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 1 savaitę. Atšildytą tirpalą reikia suvartoti iki: ----- / ----- / -----

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/819/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcija
Ocriplasminum
Vartoti į stiklakūnį.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS



Pakuotės lapelis: informacija pacientui

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas
Okriplazminas (*Ocriplasminum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jetrea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jetrea
3. Kaip vartoti Jetrea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jetrea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jetrea ir kam jis vartojamas

Jetrea sudėtyje yra veikliosios medžiagos okriplazmino.

Jetrea naudojamas suaugusiųjų ligos, vadinamos vitreomakuline traktacija (VMT), įskaitant susijusią su maža geltonosios dėmės (akies užpakalinės dalies šviesai jautraus sluoksnio centro) skylę, gydymui.

VMT sukelia tempimas, atsirandantis dėl nuolatinio stiklakūnio skysčio (akyje esančios gelio pavidalo medžiagos) prikibimo prie geltonosios dėmės. Geltonoji dėmė užtikrina centrinį matymą, būtiną kasdinei veiklai, pvz., vairuoti, skaityti ir veidams atpažinti. VMT gali sukelti tokius simptomus kaip iškraipytas arba pablogėjęs regėjimas. Ligai progresuojant tempimas gali sukelti ir skylės atsiradimą geltonojoje dėmėje (vadinamą geltonosios dėmės skylę).

Jetrea veikia atskirdamas stiklakūnio skystį nuo geltonosios dėmės ir padėdamas užverti geltonosios dėmės skylę, jei ji yra, o tai gali palengvinti VMT sukeltus simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jetrea

Jetrea vartoti negalima

- jeigu yra alergija okriplazminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei akyje ar aplink ją yra infekcija (arba manoma, kad ji gali būti).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba oftalmologu, prieš pradėdami vartoti Jetrea.

Jetrea švirksčiamas į akį. Jūsų gydytojas arba oftalmologas stebės jus, jeigu po injekcijos jums atsirastų infekcija ar kokios nors komplikacijos. Jeigu po Jetrea injekcijos jums atsirado kokių nors 4 skyriuje aprašytų akių simptomų, turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją arba oftalmologą.

Jetrea Jums nebus švirksčiamas iškart į abi akis.

Jetrea Jums bus švirksčiamas į tą pačią akį tik vieną kartą.

Jei sergate ar esate sirgę kokiomis nors akių ligomis ar jos buvo gydytos, pasakykite savo gydytojui arba oftalmologui. Jūsų gydytojas arba oftalmologas nuspręs, ar gydymas Jetrea Jums tinka.

Vaikams ir paaugliams

Jetrea nėra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, todėl šios grupės pacientus Jetrea gydyti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Jetrea

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba oftalmologui. Jei neseniai jums buvo švirksšta vaistų į akį, praneškite savo gydytojui arba oftalmologui. Į šią informaciją bus atsižvelgta vertinant, ar Jetrea galima sušvirksšti į tą pačią akį ir kada tai daryti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Neturima patirties su Jetrea vartojimu nėščioms moterims arba vartojimu žindymo laikotarpiu. Jetrea neturi būti vartojimas nėštumo arba žindymo laikotarpiu, nebent gydytojas arba oftalmologas mano, kad tai akivaizdžiai būtina. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju arba oftalmologu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po gydymo Jetrea ribotą laiko tarpą galite justti tam tikrą regėjimo pablogėjimą. Jei taip nutiktų, nevairuokite ir nenaudokite jokių įrankių ar mechanizmų, kol regėjimas nepagerės.

3. Kaip vartoti Jetrea

Jetrea turi sušvirksšti kvalifikuotas oftalmologas (akių specialistas), turintis injekcijų į akį patirties.

Jetrea vartojamas vieną kartą išvirksčiant į nesveiką akį. Rekomenduojama dozė – 0,125 mg.

Jūsų gydytojas arba oftalmologas Jūsų gali paprašyti prieš injekciją bei po jos vartoti antibiotikų akių lašų, siekiant apsisaugoti nuo bet kokios galimos akies infekcijos.

Injekcijos dieną Jūsų gydytojas arba oftalmologas įlašins antimikrobinių akių lašų ir stropiai nuvalys akį ir vokus, kad apsaugotų nuo infekcijos. Jūsų gydytojas arba oftalmologas taikys vietinę nejautrą, kad nejustumėte injekcijos skausmo.

Po injekcijos Jūsų gydytojas arba oftalmologas stebės jūsų regėjimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į savo gydytoją arba oftalmologą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją arba oftalmologą, jeigu po Jetrea injekcijos jums atsirado **kokių nors iš šių simptomų**. Jūsų gydytojas arba oftalmologas stebės jus ir prireikus imsis koreguojamųjų priemonių.

- Vienos savaitės laikotarpiu po gydymo Jetrea **didelis** matymo pablogėjimas užfiksuotas ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10. Jis dažniausiai grįžtamasis ir paprastai pranyksta be gydymo.
- Tokie simptomai kaip akies skausmas, **didėjantis** akies paraudimas, **labai** neryškus arba pablogėjęs matymas, **padidėjęs** jautrumas šviesai arba **padidėjęs** tamsių plūduriuojančių dėmių skaičius regėjimo lauke (drumstys), taip pat pastebėti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10, gali būti infekcijos, kraujavimo, tinklainės atšokos ar plyšio arba akispūdžio padidėjimo gydytoje akyje požymiai.
- Tokie simptomai kaip regos nepastovumas, vaizdo dvejinimasis, galvos skausmas, ratilai aplink šviesos šaltinius, pykinimas ir vėmimas pasireiškė ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų. Tai gali būti lęšiuko poslinkio iš įprastos vietos akyje ar jo nestabilumo požymiai.

Jeigu pasireiškė bet koks žemiau išvardytas papildomas šalutinis poveikis, **pasakykite savo gydytojui arba oftalmologui**:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- tamsios plūduriuojančios dėmės regėjimo lauke (drumstys);
- akies skausmas;
- kraujavimas akies paviršiuje;
- spalvų matymo pokytis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- regos pablogėjimas, kuris gali būti sunkus;
- regos sutrikimas;
- regos pablogėjimas ar aklosios dėmės regėjimo lauko dalyse;
- matomo vaizdo neryškumas;
- kraujavimas akyje;
- akloji dėmė arba akloji sritis regėjimo lauko centre;
- iškraipytas regėjimas;
- akies paviršiaus patinimas;
- akies voko patinimas;
- akies uždegimas;
- šviesos žybsniai akyje;
- akies paraudimas;
- akies paviršiaus sudirginimas;
- akies sausumas;
- svetimkūnio pojūtis akyje;
- akies niežulys;
- nemalonus pojūtis akyje;
- jautrumas šviesai;
- sustiprėjęs ašarojimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- laikinas sunkus regos pablogėjimas;
- regos susilpnėjimas naktį ar esant blankiai šviesai;
- akies reakcijos į šviesą sutrikimas, galintis padidinti jautrumą šviesai (vyzdžio reflekso sutrikimas);
- matomo vaizdo dvigubinimasis;
- kraujo kaupimasis priekinėje akies dalyje;
- nenormalus vyzdžio (juodos srities akies centre) susitraukimas;
- skirtingo dydžio vyzdžiai;
- ragenos (permatomo akies priekį dengiančio sluoksnio) įbrėžimas arba nubrozdinimas.

Po Jetrea pavartojimo kai kurie užpakalinės akies dalies (tinklainės) tyrimai ir vaizdai gali tapti nenormalūs. Gydytojas tai žinos ir, stebėdamas Jūsų akių būklę, į tai atsižvelgs.

Tam tikras poveikis (pvz., žybsniai, drumstys) kai kuriais atvejais gali pasireikšti ir negydytoje akyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo gydytojui arba oftalmologui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jetrea

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Informacijos apie Jetrea laikymo sąlygas ir trukmę po atšildymo pateikta skyriuje, skirtame tik sveikatos priežiūros specialistams.

Už vaisto laikymą ir tinkamą bet kokio nesuvaroto tirpalo likučio išmetimą yra atsakingas Jūsų oftalmologas (gydytojas) ar vaistininkas.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jetrea sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra okriplazminas. Viename flakone (0,3 ml tirpalo) yra 0,375 mg okriplazmino.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, manitolis, citrinų rūgštis, natrio hidroksidas (pH koreguoti), vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) ir injekcinis vanduo .

Jetrea išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jetrea yra injekcinis tirpalas flakone. Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

Gamintojas

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgija

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Jetrea turi suleisti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties. Vitreomakulinės traukijos (VMT) diagnozė turi būti nustatyta įvertinus visus klinikinius duomenis, įskaitant paciento

medicininę istoriją ir klinikinio ištyrimo bei tyrimų, atliktų naudojantis šiuolaikiniais priimtiniais diagnostavimo metodais, tokiais kaip optinė koherentinė tomografija (OKT), rezultatus.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas yra jau praskiesta vaistinio preparato forma, todėl tolesnio praskiedimo nereikia. Rekomenduojama dozė yra 0,125 mg (0,1 ml tirpalo), suleidžiama injekcija į nesveikos akies stiklakūnį vieną kartą kaip viena dozė. Kiekvienas flakonas turi būti naudojamas tik vieną kartą ir tik vienai akiai gydyti. Siekiant stebėti poinjekcinę eigą, įskaitant galimą akies, į kurią buvo atlikta injekcija, regos pablogėjimą, kitos akies gydymas JETREA tuo pat metu ar 7 dienų laikotarpiu nuo pirmosios injekcijos nerekomenduojamas. Pakartotinai vartoti į tą pačią akį nerekomenduojama.

Žr. Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje nurodymus dėl stebėjimo po injekcijos.

Vienkartinio vartojimo flakonas, vartoti tik į stiklakūnį.

Gydančiojo oftalmologo sprendimu pacientui prieš operaciją gali būti skirta antibiotikų lašų.

Injekcijos į stiklakūnį procedūra turi būti atliekama kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis, t.y. reikia atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilias pirštines, naudoti sterilų apdangalą ir sterilų akies voko skėtiklį (arba lygiavertį įtaisą) bei būti pasirengus atlikti sterilią paracentezės procedūrą (jei reikia). Laikantis standartinės medicininės praktikos, prieš injekciją turi būti atlikta aplink akis esančios odos, vokų ir akies paviršiaus dezinfekcija bei taikoma reikiama nejautra ir naudojamas plataus spektro lokalaus poveikio mikrobiocidas.

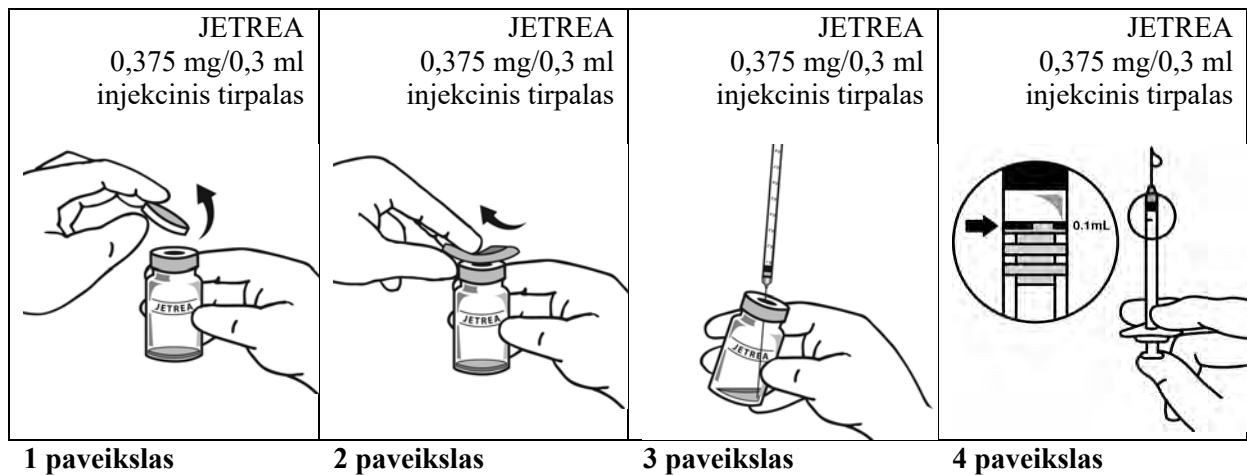
Būtina sušvirkšti tik 0,1 ml iš viso flakone esančio 0,3 ml tirpalo tūrio. Bet kokį tūrio perteklių reikia išstumti, kad su vienkartinė doze būtų sušvirkšta 0,1 ml tirpalo, kuriame yra 0,125 mg okriplazmino.

Injekcijos adata turi būti įvesta 3,5-4,0 mm už limbo, taikant į stiklakūnio ertmės centrą ir vengiant horizontaliojo meridiano. Tuomet į stiklakūnio vidų suleidžiama 0,1 ml tūrio injekcija.

Vartojimo instrukcijos

1. Išimkite flakoną iš šaldiklio ir leiskite jam sušilti kambario temperatūroje (maždaug 2 minutes).
2. Kai tirpalas visiškai atšils, nuimkite nuo flakono mėlyną nuplėšiamą apsauginį polipropileno dangtelį (**1 paveikslas**).
3. Dezinfekuokite flakono viršų alkoholiu suvilgytu tamponu (**2 paveikslas**).
4. Apžiūrėkite, ar flakone nėra kietųjų dalelių. Vartojamas turi būti tik skaidrus bespalvis tirpalas be matomų dalelių.
5. Pagal aseptinę metodiką ištraukite visą tirpalą tinkama sterilia adata (kad būtų lengviau ištraukti, šiek tiek pakreipkite flakoną) (**3 paveikslas**) ir ištraukę flakono turinį adatą išmeskite. Nenaudokite šios adatos injekcijai į stiklakūnį.
6. Pakeiskite adatą tinkama sterilia adata, kruopščiai išstumkite iš švirkšto tirpalo perteklių lėtai spausdami stūmoklį, kad jo galiukas atsirastų ties švirkšto 0,1 ml žyme (atitinkančia 0,125 mg okriplazmino) (**4 paveikslas**).
7. Sušvirkškite 0,1 ml tirpalo į stiklakūnio vidų nedelsdami.
8. Flakoną ir visą nesuvartotą tirpalo dalį išmeskite po vienkartinio vartojimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.



Informacija apie laikymą

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP/Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldiklyje ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Po atšildymo

Nuo šviesos apsaugotoje gamintojo dėžutėje esantį neatidarytą flakoną galima laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 1 savaitę. Prieš vaistinio preparato įdėjimą į šaldytuvą reikia apskaičiuoti naują tinkamumo laiko pabaigos datą ir ją užrašyti ant dėžutės.

Po išėmimo iš šaldiklio ar šaldytuvo vaistinį preparatą galima laikyti žemesnėje kaip $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ne ilgiau kaip 8 valandas. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistinį preparatą reikia vartoti arba išmesti.

Atšildyto flakono vėl užšaldyti negalima.

Po flakono atidarymo

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas po flakono atidarymo turi būti suvartotas nedelsiant. Flakoną ir visą nesuvartotą tirpalo dalį būtina išmesti po vienkartinio vartojimo.