

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 0,375 mg okriplazmīna* (*Ocriplasminum*) 0,3 ml šķīduma (1,25 mg/ml). Tas nodrošina, ka viena lietotā 0,1 ml deva satur 0,125 mg okriplazmīna.

*Okriplazmīns ir cilvēka plazmīna nošķelta forma, ko ražo, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju *Pichia pastoris* ekspresēšanas sistēmā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

JETREA ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem vitreomakulāras trakcijas (VMT) ārstēšanai, tostarp, ja tas saistīts ar makulas plīsumu, kura diametrs ir mazāks vai vienāds ar 400 mikroniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ievadīt JETREA drīkst tikai kvalificēts un intravitreālu injekciju veikšanā pieredzējis oftalmologs. Vitreomakulāras trakcijas (VMT) diagnozei jāpamatojas uz pilnīgu klīnisko ainu, ietverot pacienta anamnēzi, klīnisko izmeklēšanu un izpēti, izmantojot pašlaik pieņemtos diagnostiskos līdzekļus, piemēram, optisko koherences tomogrāfiju (OKT).

Devas

JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām ir lietošanai gatavs atšķaidīts šķīdums, kam nav nepieciešama tālāka atšķaidīšana. Ieteicamā deva ir 0,125 mg 0,1 ml šķīduma, ko ievada kā vienu devu intravitreālas injekcijas veidā slimības skartajā acī vienu reizi. Katrs flakons lietojams tikai vienu reizi un tikai vienas acs ārstēšanai. Otrās acs ārstēšana ar JETREA vienlaicīgi vai 7 dienu laikā pēc sākotnējās injekcijas nav ieteicama, lai uzraudzītu pēcinjekcijas norises, tostarp samazinātas redzes iespēju injicētajā acī. Atkārtota ievadīšana tajā pašā acī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Norādes par uzraudzību pēc injekcijas skatīt 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi par JETREA lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana vai īpaši apsvērumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi par JETREA lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana vai īpaši apsvērumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Tika veikti klīniskie pētījumi vecāka gadagājuma populācijā. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

JETREA nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem vitreomakulāras trakcijas (VMT) indikācijas gadījumā, tostarp, ja tā ir saistīta ar makulas plīsumu, kura diametrs ir mazāks vai vienāds ar 400 mikroniem. Pašlaik pieejamie dati par lietošanu bērniem aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Vienreiz lietojams flakons tikai intravitreālai lietošanai.

Pirms operācijas antibiotiku pilienus var lietot, ņemot vērā ārstējošā oftalmologa iekšusus.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Intravitreālas injekcijas procedūrai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos, proti, jāveic roku ķirurģiskā dezinfekcija, jālieto sterili cimdi, jālieto sterils pārklājs, sterils plakstiņa plētējs (vai līdzvērtīgs instruments) un jābūt pieejamai sterilai paracentēzei (ja nepieciešams). Pirms injekcijas atbilstoši standarta medicīniskajai praksei jādezinficē āda periokulāri, plakstiņš un acs ābola virsma un jāievada piemēroti anestēzijas un plaša darbības spektra baktericīdie līdzekļi.

No flakona kopējā 0,3 ml šķīduma tilpuma jāievada tikai 0,1 ml. Lai ievadītu vienu 0,1 ml devu, kas satur 0,125 mg okriplazmīna, liekais tilpums pirms injekcijas ir jāizspiež. Rīkošanos ar zālēm skatīt 6.6. apakšpunktā.

Injekcijas adata jāievada 3,5–4,0 mm aiz radzenes malas (limbus), mērķējot uz stiklveida ķermeņa dobuma centru un izvairoties no horizontālā meridiāna. Tad stiklveida ķermeņa vidū ievada 0,1 ml injekcijas šķīduma.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Aktīva okulāra vai periokulāra infekcija vai aizdomas par to.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzraudzība pēc injekcijas

JETREA ievada tikai intravitreālas injekcijas veidā. Intravitreālas injekcijas ir saistītas ar intraokulāru iekaisumu/infekciju, intraokulāru asiņošanu un paaugstinātu intraokulāro jeb acs iekšējo spiedienu (IOS). Vienmēr jālieto pareiza aseptiska injekcijas tehnika. Pēc intravitreālas injekcijas jāuzrauga, vai pacientiem neparādās blakusparādības, piemēram, intraokulārs iekaisums/infekcija vai IOS paaugstināšanās (bet ne tikai šīs). Sešdesmit (60) minūšu laikā pēc JETREA injicēšanas novērota īslaicīga IOS paaugstināšanās, arī īslaicīgs aklums un redzes nerva diska perfūzijas zudums. IOS paaugstināšanās uzraudzības sastāvdaļa var būt redzes nerva diska perfūzijas pārbaude uzreiz pēc injekcijas un tonometrija 30 minūšu laikā pēc injekcijas. Intraokulāru iekaisumu/infekciju var novērtēt, izmantojot biomikroskopiju no 2. līdz 7. dienai pēc injekcijas. Pacientu jāinformē, ka viņam nekavējoties jāziņo par simptomiem, kas liecina par intraokulāru iekaisumu/infekciju vai jebkuru citu redzes vai okulāru simptomu. Ja pacientam ir kāds no iepriekšminētiem traucējumiem, tas jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei.

Bilaterāla ārstēšana

JETREA drošums un efektivitāte, vienlaicīgi ievadot zāles abās acīs, nav pētīta. Tāpēc vienlaicīga zāļu ievadīšana abās acīs nav ieteicama.

Atkārtota ievadīšana

Atkārtota JETREA ievadīšana tajā pašā acī nav pietiekami pētīta un tāpēc nav ieteicama.

Populācijas, par kurām datu nav vai tie ir ierobežoti

JETREA nav pētīts pacientiem ar liela diametra (> 400 mikroniem) makulas plīsumu, izteiktu tuvredzību (> 8 dioptriju sfērisko korekciju vai ass garumu > 28 mm), afākiju, traumatisku tīklenes atslāņošanas anamnēzē, lēcas saitītes nestabilitāti, pacientiem, kuriem nesena veikta acs operācija vai intraokulāra injekcija (arī ārstēšana ar lāzeru), pacientiem ar proliferatīvu diabētisku retinopātiju, išēmisku retinopātiju, tīklenes vēnas oklūziju, eksudatīvu makulas deģenerāciju vecuma dēļ (VMD) un stiklveida ķermeņa asiņošanu. Šādus pacientus ārstēt nav ieteicams.

Pieredze tādu pacientu ārstēšanā, kuriem ir ne-proliferatīva diabētiska retinopātija vai uveīts (tostarp aktīvs smags iekaisums), vai nopietna acu trauma anamnēzē, ir ierobežota. Šādu pacientu ārstēšanas procesā jābūt piesardzīgiem.

Cits

Nevar izslēgt lēcas subluksācijas vai fakodonēzes iespēju. Šādā gadījumā ārstēšanai jāatbilst standarta medicīniskajai praksei. Pacienti atbilstoši jānovēro (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Okriplazmīna iedarbība (īpaši ierosinot vitreomakulāras adhēzijas likvidāciju vai izraisot pilnīgu stiklveida ķermeņa aizmugurējās daļas atslāņošanu (PVD - *posterior vitreous detachment*)) ir samazināta subjektīviem ar epiretinālu membrānu (ERM) vai VMA (vitreomakulāras adhēzijas) diametru > 1500 mikroniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirmajā nedēļā pēc injekcijas pastāv nozīmīgs redzes asuma samazināšanās risks. Pacienti atbilstoši jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Oftalmoloģiskās pārbaudēs pēc JETREA lietošanas var būt novirzes. Tas ietver optisko koherences tomogrāfiju (OCT), oftalmoskopiju (foveolas reflekss), krāsu redzes pārbaudi (Roth-28 krāsas) un pilna lauka ERG. Tas jāņem vērā, lietojot šos testus diagnostikas nolūkos vai citu slimību kontrolēšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti oficiāli mijiedarbības pētījumi.

Okriplazmīns ir proteolītisks enzīms ar serīna proteāzes aktivitāti, kas vairākas dienas pēc intravitreālās injekcijas varētu saglabāties acī (skatīt 5.2. apakšpunktu). Laika ziņā tuva citu zāļu ievadīšana tajā pašā acī var ietekmēt abu medikamentu aktivitāti un tāpēc nav ieteicama.

Klīnisko datu par okriplazmīna vienlaicīgu lietošanu ar VEGF (vaskulārā endotēlija augšanas faktors) inhibitoriem nav, un tādēļ tā nav ieteicama.

Sistēmiska mijiedarbība nav paredzama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par JETREA lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Nav veikti reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi. Paredzams, ka JETREA sistēmiska ietekme pēc intravitreālas injekcijas būs ļoti niecīga. Tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz iespējamo risku, JETREA drīkst ievadīt grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai JETREA izdalās cilvēka pienā. Tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz iespējamo risku, JETREA drīkst ievadīt periodā, kad bērnu baro ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par JETREA ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Intravitreālai JETREA injekcijai var būt mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus iespējamu īslaicīgu redzes traucējumu dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādā gadījumā pacientiem līdz redzes traucējumu izzušanai nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Intervences klīniskos pētījumos vairāk nekā 1400 pacienti tika ārstēti ar 0,125 mg ieteicamo JETREA devu.

Visas nevēlamās blakusparādības bija saistītas ar redzi. 3 klīnisko pētījumu ar novērošanas periodu no 6 mēnešiem (TG-MV-006 un TG-MV-007) līdz 24 mēnešiem (TG-MV-014) ziņojumos visbiežāk nosauktās blakusparādības bija stiklveida ķermeņa apduļķojumi, sāpes acī, fotopsija un hromatopsija, kā arī konjunktīvas asiņošana injekcijas procedūras dēļ. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību parādījās pirmajā nedēļā pēc injekcijas. Vairums nevēlamo blakusparādību nebija smagas, intensitātes ziņā bija vieglas vai vidēji smagas un 2 līdz 3 nedēļu laikā izzuda. Informāciju par konkrētiem gadījumiem, piemēram, hromatopsiju un ERG izmaiņām var atrast attiecīgajā punktā “Atsevišķu blakusparādību apraksts” sadaļā.

Visvairāk klīniski nozīmīgas blakusparādības ietvēra īslaicīgu aklumu, tīklenes plīsumu, tīklenes atslāņošanu, lēcas subluksāciju un makulas plīsuma progresēšanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nākamajā tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības ārstētajā acī, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas perioda laikā.

Ziņots arī par vizuāliem simptomiem, kas radušies pretējā acī vai abās acīs.

Nevēlamās blakusparādības, kam ir pamatota cēloņsakarības iespēja ar injekciju procedūru vai JETREA, sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

Acu bojājumi	<p><u>Loti bieži</u> Stiklveida ķermeņa apduļķojumi, sāpes acī, konjunktīvas asiņošana, hromatopsija *</p> <p><u>Bieži</u> Pavājināts redzes asums *, redzes traucējumi¹⁾, redzes lauka defekti²⁾, neskaidra redze, tīklenes asiņošana, stiklveida ķermeņa asiņošana, plīsums makulā *, makulas deģenerācija, tīklenes deģenerācija, makulas tūska³⁾, tīklenes tūska⁴⁾, tīklenes pigmenta epiteliopātija, metamorfopsija, konjunktīvas tūska, plakstiņa tūska, vitrits, priekšējās kameras šūna, priekšējās kameras paplašināšanās, irīts, fotopsija, konjunktīvas hiperēmija, acs hiperēmija, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, kairinājums acī, sausās acs sindroms, svešķermeņa sajūta acīs, acs nieze, diskomforts acīs, fotofobija, pastiprināta asarošana</p> <p><u>Retāk</u> Īslaicīgs aklums, lēcas subluksācija *, tīklenes plīsums^{*5)}, tīklenes atslāņošanās^{*5)}, nakts aklums, pavājināts zīlītes reflekss, diplopija, hifēma, mioze, nevienādas zīlītes, radzenes abrāzija, priekšējās kameras iekaisums, acs iekaisums, konjunktīvas kairinājums</p>
Izmeklējumi	<p><u>Loti bieži</u> Patoloģiska retinogramma *, patoloģisks krāsu redzes tests[†]</p> <p><u>Bieži</u> Paaugstināts acs iekšējais spiediens, makulas refleksa traucējumi, patoloģiska optiskās koherences tomogrāfija (OCT) *</p>

* skatīt sadaļā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”

¹⁾ tajā skaitā blāva redze

²⁾ tajā skaitā skotoma

³⁾ tajā skaitā cistoīda makulas tūska

⁴⁾ tajā skaitā subretināls šķidrums

⁵⁾ notikumi pirms vitrektomijas

[†] izmantojot Roth 28 nokrāsu krāsu redzes testu. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Redzes asuma samazināšanās

Placebo kontrolētos pivotālos III fāzes pētījumos (TG-MV-006 un TG-MV-007) 7,7% JETREA pacientu un 1,6% placebo pacientu pirmajā nedēļā pēc injekcijas bija akūts ≥ 2 rindu (≥ 10 ETDRS burtiem) vislabāk koriģētās redzes asuma (BCVA) zudums bez alternatīva izmaiņu izskaidrojuma. Redzes asuma samazināšanās vairumam JETREA pacientu (80,6%) atjaunojās pētījuma beigās, bet bija daži pacienti, kuriem netika panākta atjaunošanās, neskatoties pat uz vitrektomiju. Vidējais laiks līdz rezolūcijai bija 22 dienas.

TG-MV-014 pētījumā, 2,8% JETREA pacientu un 1,4% placebo pacientu pirmās nedēļas laikā pēc injekcijas bija akūts ≥ 2 rindu zudums BCVA. No 4 JETREA pacientiem ar akūtu redzes asuma samazināšanos, 3 tika panākta atjaunošanās pēc vitrektomijas. Ieteikumus kontrolei skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hromatopsija (tostarp dishromatopsija un patoloģisks krāsu redzes tests)

Pacientiem, kuriem injicēts JETREA, par krāsu redzes izmaiņām (tostarp dzeltenīgu redzi un patoloģisku Roth 28 nokrāsu krāsu redzes testu) ziņots kā par ļoti biežu nevēlamu blakusparādību. Lielākā daļa gadījumu nebija nopietni, tie bija vidēji smagi un parasti izzuda spontāni. Vidējais laiks līdz traucējuma izzušanai bija 3 mēneši.

Patoloģiska retinogramma

Pacientiem, kuriem injicēts JETREA, par izmaiņām elektroretinogrāfijā (ERG) (a un b viļņa amplitūdas samazinājumu) ziņots kā par ļoti biežu nevēlamu blakusparādību; lielākā daļā gadījumu tika ziņots arī par redzes traucējumiem un hromatopsiju.

TG-MV-014 pētījumā, 40 pacientiem apakšgrupā, kas saņēma JETREA, sistemātiski veica ERG testu; ERG izmaiņas, kuras bija 16 no 40 pacientiem, lielākajai daļai pacientu izzuda (13 no 16). Vidējais

laiks līdz izmaiņu izzūšanai bija 6 mēneši. Izmaiņas ERG izmeklējumā nebija iepriekš noteiktas kā negatīvs iznākums attiecībā uz redzes asumu; redzes asums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, uzlabojās vai saglabājās 15 no 16 pacientiem.

Tīklenes plīsums (plīsums un atslāņošanās)

Pivotālajos ar placebo kontrolētajos III fāzes pētījumos (TG-MV-006 un TG-MV-007) tīklenes plīsums (plīsums un atslāņošanās) tika konstatēts 1,9% pacientu, kam injicēja JETREA, salīdzinot ar 4,3% pacientu, kam injicēja placebo. Abām grupām lielākā daļa šo notikumu radās vitrektomijas laikā vai pēc tās. Tīklenes atslāņošanās gadījumu biežums pirms vitrektomijas bija 0,4% JETREA grupā un neviena placebo grupā, kamēr tīklenes plīsuma gadījumu biežums pirms vitrektomijas (bez atslāņošanās) JETREA grupā bija 0,2% un 0,5% placebo grupā.

TG-MV-014 pētījumā, tīklenes plīsums tika ziņots 1,4% pacientu, kam tika veikta JETREA injekcija, un 6,8% pacientiem, kas saņēma placebo; tīklenes atslāņošanās biežums bija 1,4% abās grupās. Placebo grupā pirms vitrektomijas netika ziņots neviens gadījums. JETREA grupā, 1 pacientam (0,7%) attīstījās tīklenes plīsums un tīklenes atslāņošanās laika posmā starp 0. un 7. dienu pēc injekcijas.

Makulas plīsums

Placebo kontrolētos pivotālos III fāzes pētījumos (TG-MV-006 un TG-MV-007) par makulas plīsumu (tostarp gan progresēšanu, gan jauna plīsuma rašanos) ziņots 6,7% no visiem pacientiem, kam injicēja JETREA, salīdzinot ar 9,6% pacientu, kam injicēja placebo 6. mēnesī.

TG-MV-014 pētījumā par makulas plīsumu (tostarp gan progresēšanu, gan jauna plīsuma rašanos) ziņots 15,8% JETREA pacientu salīdzinot ar 13,5% placebo 24. mēnesī.

Pilna biezuma makulas plīsuma (līdz 7. dienai pēc injekcijas) ar RPE (tīklenes pigmenta epitēlijs) agrīnas progresēšanas rādītājs augstāks bija ar JETREA ārstēto pacientu grupā salīdzinot ar placebo. Progresēšanas rādītāji pēc 6 mēnešiem, tomēr augstāki bija maskētā vai placebo grupā, nekā tiem, kurus ārstēja ar JETREA. Jebkurš makulas plīsums vai tā progresēšana jāārstē atbilstoši parastajai praksei.

Lēcas subluksācija/fakodonēze

Klīniskos pētījumos pieaugušajiem tika ziņots par vienu lēcas subluksācijas/fakodonēzes gadījumu, kas ir iespējami saistīts ar JETREA terapiju. Pediatriskā pētījumā, novērtējot JETREA kā papildterapiju vitrektomijai, tika ziņots par vienu subluksācijas gadījumu priekšlaicīgi dzimušam zīdainim, kas saņēma vienu 0,175 mg JETREA intravitreālu injekciju. Lēcas subluksāciju novēroja 3 dzīvnieku sugām, kad okriplazmīna koncentrācija bija lielāka par paredzēto klīnisko koncentrāciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Okriplazmīna proteolītiskās aktivitātes dēļ, kā arī pirmsklīnisko un klīnisko atklājumu dēļ nevar izslēgt lēcas subluksācijas vai fakodonēzes iespējamību. Ja traucējums parādījies, tas jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei.

Patoloģiska optiskās koherences tomogrāfija

TG-MV-014 pētījumā nepilnīga iekšējā segmenta/ārējā segmenta (IS/OS) josla, saukta arī kā Elipsoīda zona, centrālajā zonā ļoti bieži bija sākotnējā līmenī (65,8% JETREA grupā un 62,2% placebo grupā). Tomēr pēc ārstēšanas, lielākajai daļai pacientu JETREA grupā bija izmaiņas no sākotnējā rādītāja neskartajā IS/OS joslā sākumā līdz nepilnīgai IS/OS joslai centrālajā zonā vēlākā laika punktā, salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 7,7% un 2,8% 28. dienā). Ārpus centrālās daļas, patoloģiskie rādītāji IS/OS joslā, ko saistīja ar JETREA lietošanu, tika novēroti līdz pat 10% pacientu.

Elipsoīdās zonas traucējumi centrālajā zonā un ārpus tās tika ziņoti ne-intervencionālos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos. Vairumā gadījumu atjaunošanās notika 6 mēnešu laikā. Par subretinālu šķidrums un fotoreceptoru funkcijas traucējumu pazīmēm un simptomiem, tostarp redzes pasliktināšanos (dažos gadījumos nopietnu) tika ziņots saistībā ar šiem notikumiem.

Ieteikumus uzraudzībai skatīt 4.4. apakšpunktā. Visās iepriekš aprakstītajās situācijās tiek ieteikta vispārpieņemtā novērošana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskie dati par JETREA pārdozēšanas ietekmi ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas 0,250 mg okriplazmīna (divreiz pa ieteiktajai devai) pārdozēšanas gadījumu. Pacientam par 21 ETDRS burtu pasliktinājās vislabāk koriģētais redzes asums, salīdzinot ar sākuma stāvokli, kas pētījuma beigās atgriezās sākuma stāvokļa 9 burtu robežās. Pacients cieta arī no konjunktīvas hiperēmijas vieglā formā, acs iekaisuma un miozes, kas pārgāja no kortikosteroīdus saturošiem acu pilieniem.

Pārdozēšanas gadījumā tiek ieteikta rūpīga uzraudzība. Ja rodas nevēlama blakusparādība, tā jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiski līdzekļi, citi oftalmoloģiski līdzekļi, ATĶ kods: S01XA22.

Darbības mehānisms

Okriplazmīnam ir proteolītiska aktivitāte pret stiklveida ķermeņa proteīnu komponentiem un stiklveida ķermeņa un tīklenes robežšķirtni (VRI - *vitreoretinal interface*) (piemēram, laminīnu, fibronektīnu un kolagēnu) un mērķis izšķīdināt proteīnu matrici, kas atbild par patoloģisku vitreomakulāru adhēziju (VMA). Ciešā proteīnu komponentu saistīšanās VRI makulas rajonā veicina vitreomakulāru trākciju (VMT), un šā procesa sekas ir redzes pasliktināšanās un/vai plīsumi makulā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

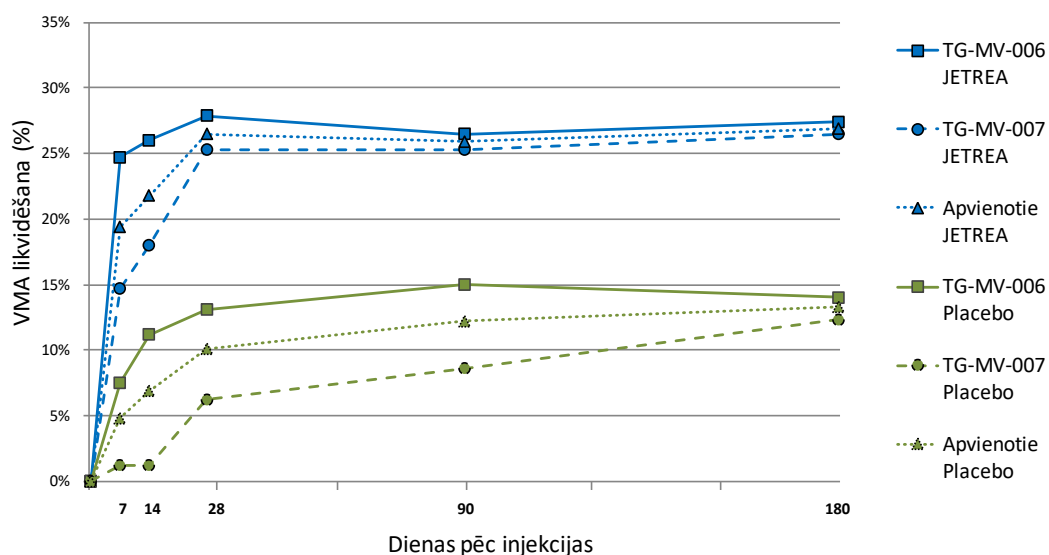
JETREA klīniskā efektivitāte un drošums vitreomakulārās trākcijas (VMT) ārstēšanā tika vērtēta 3 dubultmaskētos pētījumos.

TG-MV-006 un TG-MV-007 pētījumi

JETREA efektivitāte pierādīta divos (2) pivotālos daudzcentru, randomizētos, divkārt maskētos, ar placebo kontrolētos, 6 mēnešus ilgos pētījumos pacientiem ar VMT. Šajos 2 pētījumos nejaušināti sadalīja kopumā 652 pacientus (JETREA 464, placebo 188).

Abos pivotālos pētījumos pacientu proporcija, kas līdz 28. dienai bija sasnieguši VMA likvidāciju (primāro mērķa kritēriju), bija nozīmīgi ($p \leq 0,003$) lielāka JETREA grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Statistiski nozīmīga atšķirība saglabājās arī 6. mēnesī katrā no pētījumiem ($p \leq 0,024$). Apvienotajos datos līdz 28. dienai VMA likvidāciju sasniedza 26,5% pacientu JETREA grupā, salīdzinot ar 10,1% pacientu placebo grupā ($p < 0,001$). Atšķirība saglabājās no 7. dienas līdz 6. mēnesim (**1. attēls**).

1. attēls. Pacientu proporcija ar likvidētu VMA līdz 180. dienai (6. mēnesim) (TG-MV-006, TG-MV-007 un apvienotie dati)



Visās pēcinjekcijas dienās $p \leq 0,024$ – TG-MV-006, $p \leq 0,009$ – TG-MV-007, $p < 0,001$ – apvienotajos datos

Pacienti bez sākotnējas ERM vistīcāmāk sasniedz VMA likvidāciju 28. dienā, salīdzinot ar tiem, kam sākumā bija ERM. Apvienotajos datos VMA likvidācijas pakāpe 28. dienā bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar JETREA, salīdzinot ar placebo apakšgrupā bez ERM (37,4% pret 14,3%, $p < 0,001$) un apakšgrupā ar ERM (8,7% pret 1,5%, $p = 0,046$).

Pacienti ar mazāku sākotnējo VMA diametru (≤ 1500 mikroni) vistīcāmāk sasniedz VMA likvidāciju 28. dienā, salīdzinot ar tiem, kam diametrs bija > 1500 mikroniem. Apvienotajos datos VMA likvidācijas pakāpe 28. dienā bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar JETREA, salīdzinot ar placebo apakšgrupā ar VMA ≤ 1500 mikroniem sākumā (34,7% pret 14,6%, $p < 0,001$) un apakšgrupā ar VMA > 1500 mikroniem sākumā (5,9% pret 0%, $p = 0,113$).

Apvienotajos datos pilna biezuma makulas plīsums (FTMH) sākumā bija 106/464 (22,8%) pacientiem un 47/188 (25%) pacientiem attiecīgi JETREA grupā un placebo grupā. No visiem, to pacientu daļa, kam līdz 28. dienai konstatēja FTMH slēgšanos bez vitrektomijas, lielāka bija JETREA grupā nekā placebo grupā (attiecīgi 40,6% pret 10,6%; $p < 0,001$). Atšķirība saglabājās līdz pētījumu beigām (6. mēnesim).

Procentuāli nozīmīgi vairāk pacientu, ko ārstēja ar JETREA, 28. dienā pieredzēja pilnīgu stiklveida ķermeņa aizmugurējās daļas atslāņošanu, salīdzinot ar placebo saņēmēšajiem (apvienotie dati: attiecīgi 13,4% pret 3,7%; $p < 0,001$).

Pētījumu laikā vitrektomiju varēja veikt pēc pētnieka ieskatiem. JETREA saņēmēšajiem pacientiem līdz pētījuma beigām (6. mēnesim) vitrektomija bija mazāk veikta, salīdzinot ar placebo saņēmēšajiem (apvienotie dati: attiecīgi 17,7% pret 26,6%; $p = 0,016$).

Lielākā daļa ar JETREA ārstēto pacientu līdz 6. mēnesim sasniedza vislabāk koriģētās redzes asuma (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*) (neatkarīgi no vitrektomijas) uzlabošanu par ≥ 2 vai ≥ 3 rindām (attiecīgi 28,0% un 12,3%), salīdzinot ar placebo saņēmēšajiem (17,1% un 6,4%) (attiecīgi $p = 0,003$ un $p = 0,024$). Arī pacientu daļa, kas bez vitrektomijas sasniedza BCVA uzlabošanu par ≥ 2 vai ≥ 3 rindām 6. mēnesī bija vairāk JETREA grupā (23,7% pret 11,2%, $p < 0,001$ ar ieguvumu ≥ 2 rindas un 9,7% pret 3,7%, $p = 0,008$ ar ieguvumu ≥ 3 rindas).

Nacionālā Acu Institūta Redzes funkciju anketu -25 (VFQ-25) apvienotā analīzē tika konstatēts JETREA skaitliskas atšķirības pār placebo katras apakšskalas rādītājos, kā arī kopējā

rādītājā. Atšķirība uzlabojumā vispārējos redzes apakšskalas rādītājos bija statistiski nozīmīga (6,1 JETREA pret 2,1% placebo; $p = 0,024$).

TG-MV-014 pētījums

JETREA efektivitāti vēl vairāk apstiprināja randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, 24 mēnešus ilgā pētījumā pacientiem ar VMT kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības apstiprināšanas. Kopumā šajā pētījumā tika randomizēti 220 pacienti (JETREA – 146, placebo – 74).

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza VMA likvidāciju 28. dienā (primārais mērķa kritērijs) JETREA grupā bija 41,7% salīdzinot ar 6,2% placebo grupā ($p < 0,001$). Šis efekts tika saglabāts visu laiku un VMA likvidācijas pakāpe konsekventi lielāka bija JETREA grupā katrā pēc-injekcijas pētījuma vizītē salīdzinot ar placebo grupu.

Šajā pētījumā FTMH sākotnēji bija 50/145 (34,5%) un 26/73 (35,6%) pacientiem attiecīgi JETREA grupā un placebo grupā. No tiem, 30% ar JETREA ārstētiem pacientiem un 15,4% pacientiem placebo grupā bija ne-ķirurģiska FTMH slēgšana 24. mēnesī. Viss bija izdarīts līdz 3. mēnesim.

Pacientu daļa, kam tika veikta vitrektomija, bija mazāka JETREA grupā nekā placebo grupā visās vizītēs. 24. mēnesī, šī proporcija attiecīgi bija 48/145 (33,3%) un 32/73 (43%). Visbiežākais iemesls vitrektomijas veikšanai bija FTMH (24,8% ar JETREA ārstētiem pacientiem un 23,3% placebo pacientiem). Pacientu daļa, kam veikta vitrektomija VMA/VMT gadījumā bija 8,3% JETREA grupā, salīdzinot ar 19,2% placebo grupā.

Pacientu īpatsvars, kuri sasnieguši ≥ 2 vai ≥ 3 rindu BCVA 6. mēnesī, neatkarīgi no vitrektomijas, bija nedaudz lielāks JETREA grupā (36,2%, 18,6%) nekā placebo grupā (28,6%, 13,1%). Pēc 24 mēnešiem pacientu daļa ar ≥ 2 rindas uzlabojumu salīdzinājumā no sākotnējās BCVA bija lielāka JETREA grupā nekā placebo grupā (50,5% pret 39,1%). Pacientu īpatsvars ar ≥ 3 rindas uzlabojumu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli bija lielāks tikai JETREA grupā (attiecīgi 23,4% pret 12,8%), apakšgrupā, kurai nebija FTMH sākotnējais rādītājs. ≥ 2 vai ≥ 3 rindas rādītājs BCVA bez vitrektomijas bija labāks JETREA grupā salīdzinot ar placebo gan 6. mēnesī (attiecīgi 26,8%, 14,0%, salīdzinot ar 15,62%, 6,2%) gan 24. mēnesī (attiecīgi 31,9%, 16,8%, salīdzinot ar 11,7%, 4,1%).

Lielākajai daļai pacientu JETREA grupā visās vizītēs bija ≥ 5 punktu uzlabojums VFQ-25 saliktās un apakšskalas rādītājos, neatkarīgi no vitrektomijas. 24. mēnesī, 51,4% JETREA pacientu bija ≥ 5 punktu uzlabojums VFQ-25 saliktajā skalas rādītājos, salīdzinot ar 30,1% placebo grupas pacientiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par JETREA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās vitreomakulāras trakcijas (VMT) ārstēšanai, tostarp saistībā ar plīsumu makulā, kura diametrs ir mazāks vai vienāds ar 400 mikroniem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Okriplazmīna drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem ar plānotu vitrektomiju tika pētīta pētījumā TG-MV-009. Viena 0,175 mg (virs ieteicamās devas) intravitreāla injekcija vai placebo tika ievadīts stiklveida ķermeņa vidū 24 acīs bērniem vecumā no 0 līdz 16 gadiem, 30 līdz 60 minūtes pirms plānotās vitrektomijas sākuma. Galvenie vitrektomijas iemesli bija tīklenes atslāņošanās un priekšlaikus dzimušo retinopātija. Ārstēšana ar okriplazmīnu nepierādīja ietekmi uz stiklveida ķermeņa aizmugurējās daļas atslāņošanās rādītāju, stiklveida ķermeņa sašķidrināšanās pakāpi, tīklenes tūlītējas piestiprināšanās rādītāju pēc operācijas, proliferatīvās vitreoretinopātijas attīstību vai priekšlaikus dzimušo retinopātijas stāvokli. Pētījumā TG-MV-009 novērotās drošuma atrades bija atbilstošas jau zināmajam JETREA drošuma profilam. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem nav ieteicams izmantot JETREA kā palīg līdzekli vitrektomijai bērniem, lai atvieglotu stiklveida ķermeņa atdalīšanu un izņemšanu.

Etniskā piederība

Pieredze lietošanai etniskajām grupām, kas nepieder baltajai rasei, ir ierobežota.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Okriplazmīna līmenis stiklveida ķermenī pazeminās drīz pēc intravitreālas ievadīšanas. Klīniskā pētījumā pacientiem, kam plānota vitrektomija un kas saņēma 0,125 mg JETREA (atbilst teorētiskajai sākuma koncentrācijai 29 µg/ml stiklveida ķermenī), vidējā okriplazmīna aktivitāte 2–4 stundas pēc injekcijas bija 9% no teorētiskās sākuma koncentrācijas un zem zemākā kvantitatīvi nosakāmā līmeņa 7 dienās.

Nelielas ievadītās devas dēļ (0,125 mg) konstatējams okriplazmīna līmenis sistēmiskajā asinsritē pēc intravitreālas injekcijas nav paredzams.

Ievadot intravenozi, okriplazmīns tiek pakļauts endogēnajam proteīnu katabolismam, tādējādi tas ātri tiek inaktivēts, tam mijiedarbojoties ar proteāzes inhibitoru α_2 -antiplazmīnu vai α_2 -makroglobulīnu. Neaktīvais okriplazmīna/ α_2 -antiplazmīna komplekss no asinsrites tiek izvadīts ar eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) dažas stundas.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā paredzams, ka sistēmiska iedarbība pēc intravitreālas ievadīšanas būs ļoti niecīga, nav veikti pētījumi, lai pārbaudītu okriplazmīna farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā paredzams, ka sistēmiska iedarbība pēc intravitreālas ievadīšanas būs ļoti niecīga, nav veikti pētījumi, lai pārbaudītu okriplazmīna farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Okriplazmīna intravitreālā toksicitāte ir novērtēta trušiem, pērtiķiem un cūciņām. Trušiem un pērtiķiem okriplazmīns izraisīja iekaisuma atbildes reakciju un pārejošas izmaiņas ERG izmeklējumā, savukārt cūciņām nenovēroja ne iekaisumu, ne ERG izmaiņas. Trušiem un pērtiķiem stiklveida ķermeņa šūnu infiltrātu sastopamībai laika gaitā bija tendence uzlaboties. Pēc 125 µg/acī (68 µg/ml stiklveida ķermenī) ievadīšanas pērtiķiem līdz 55 dienai ERG pilnībā normalizējās. Lēcas subluksāciju novēroja 3 dzīvnieku sugām pie okriplazmīna koncentrācijas stiklveida ķermenī 41 µg/ml vai lielākas - koncentrācijas, kas ir virs paredzētās klīniskās koncentrācijas 29 µg/ml. Šis efekts izrādījās saistīts ar devu, un to novēroja visiem dzīvniekiem, kam okriplazmīnu intravitreāli ievadīja vairāk nekā vienu reizi. Patoloģiskas izmaiņas, kas saistītas ar asiņošanu acī, novēroja trušiem un pērtiķiem. Nekļuva skaidrs, vai šī asiņošana saistāma ar pašu injicēšanas procedūru vai ar okriplazmīna ievadīšanu. Pēc okriplazmīna intravitreālas ievadīšanas sistēmisku toksicitāti nenovēroja.

Okriplazmīna sistēmiskā toksicitāte ir novērtēta gan žurkām, gan suņiem. Intravenozi ievadītu devu 10 mg/kg gan kā vienu devu, gan kā atkārtotu devu kopumā labi panesa kā žurkas, tā suņi.

Nav datu par kancerogenitāti, mutagenitāti, reproduktīvo un attīstības toksicitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds (*natrii chloridum*) (NaCl)

Mannīts (*mannitolum*)

Citronskābe (*acidum citricum*)

Nātrija hidroksīds (*natrii hydroxidum*) (NaOH) (pH pielāgošanai)

Sālsskābe (*acidum hydrochloridum*) (HCl) (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām (*aqua ad iniectabile*)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi, uzglabājot saldētavā ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Pēc atkausēšanas

Neatvērtu flakonu oriģinālā kartona iepakojumā, kas pasargāts no gaismas, drīkst uzglabāt ledusskapī ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) līdz 1 nedēļai. Pirms ielikšanas ledusskapī jāaprēķina jaunais lietošanas derīguma termiņš un jāuzraksta uz kartona iepakojuma.

Pēc izņemšanas no saldētavas vai ledusskapja zāles drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C 8 stundas. Pēc šī perioda zāles jāizlieto vai jāiznīcina.

Pēc atkausēšanas flakonu atkārtoti nesasaldēt.

Pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties pēc to atvēršanas. Pēc vienas reizes lietošanas flakons un šķīduma neizlietotā daļa jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas un atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,3 ml šķīduma flakonā (I tipa stikls) ar hlorbutilkaučuka aizbāzni un zilu polipropilēna noņemamu vāciņu. Iepakojumā ir 1 flakons.

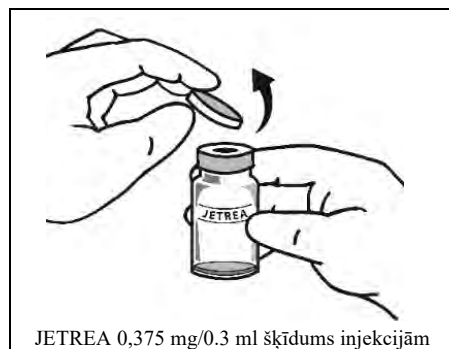
6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonus paredzēts lietot tikai vienu reizi.

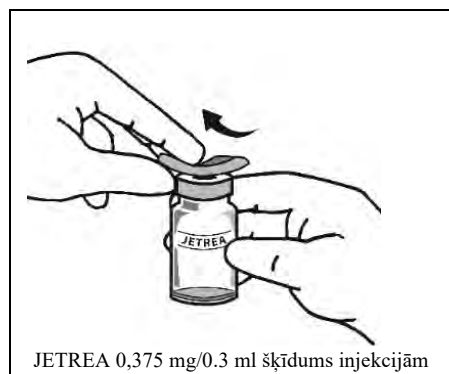
JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām ir lietošanai gatavs atšķaidīts šķīdums, kam nav nepieciešama tālāka atšķaidīšana. Jāievada tikai 0,1 ml šķīduma no kopējā 0,3 ml šķīduma tilpuma flakonā. Jebkāds liekais tilpums pirms injekcijas jāizspiež, lai ievadītu tikai vienu 0,1 ml devu, kas satur 0,125 mg okriplazmīna.

Norādījumi lietošanai

1. Izņemiet flakonu no saldētavas un ļaujiet tā saturam atkust istabas temperatūrā (tas aizņems apmēram 2 minūtes).
2. Kad zāles pilnībā izkusušas, noņemiet zilo polipropilēna aizsargvāciņu no flakona.

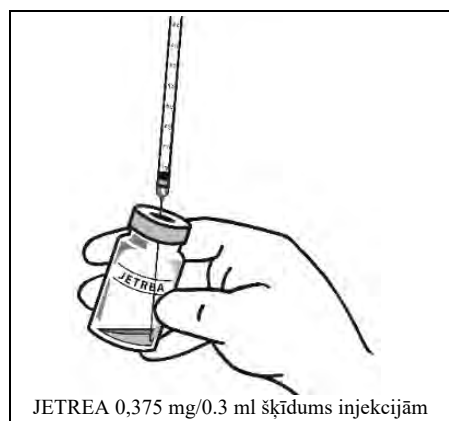


3. Flakona augšpusi dezinficējiet ar spirta tamponu.

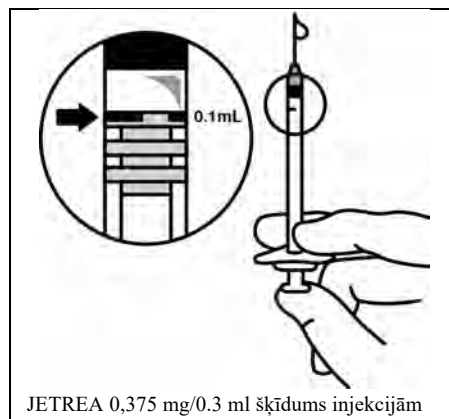


4. Vizuāli pārbaudiet vielas daļiņu esamību flakonā. Drīkst lietot tikai dzidru, bezkrāsainu šķīdumu bez redzamām daļiņām.

5. Izmantojot aseptisku tehniku, paņemiet visu šķīdumu, izmantojot piemērotu sterilu adatu (nedaudz pieliecot flakonu, lai atvieglotu paņemšanu) un pēc flakona satura paņemšanas izmetiet adatu. Šo adatu neizmantojiet intravitreālajai injekcijai.



6. Aizvietojiet adatu ar piemērotu sterilu adatu, uzmanīgi izspiediet lieko tilpumu no šļirces, lēnām spiežot virzuli tā, lai virzuļa gals sakristu ar 0,1 ml atzīmi uz šļirces (atbilst 0,125 mg okriplazmīna).



7. Nekavējoties injicējiet 0,1 ml šķīduma stiklveida ķermeņa vidū.

8. Pēc vienas reizes lietošanas iznīciniet flakonu un šķīduma neizlietoto daļu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/13/819/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 13. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 8. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms zāļu nonākšanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam katrā dalībvalstī jāvienojas par izglītošanas programmu ar valsts kompetento iestādi.

RAĪ jānodrošina, lai pēc apspriešanas un vienošanās ar valsts kompetentajām iestādēm katrā dalībvalstī, kurā tiks tirgots JETREA, tam nonākot tirgū un tirdzniecības laikā visi veselības aprūpes speciālisti, kuri plāno izmantot JETREA, saņemtu šādus materiālus:

- zāļu aprakstu (ZA),
- informācijas paketi pacientiem.

Informācijas pakete pacientam jānodrošina drukātā un audio formātā, un tam jāstur šādi galvenie elementi:

- Lietošanas instrukcija
- Kā sagatavoties ārstēšanai ar Jetrea
- Kā tiek veikta ārstēšana ar Jetrea
- Kādi ir soļi pēc ārstēšanas ar Jetrea
- Nopietnu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi
- Kad jāmeklē steidzama medicīniskā palīdzība pie veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēja

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām
Ocriplasmin (Ocriplasminum)

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 0,375 mg okriplazmīna 0,3 ml šķīduma. Tas nodrošina, ka viena lietotā 0,1 ml deva satur 0,125 mg okriplazmīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hlorīds (*natrii chloridum*), mannīts (*mannitolum*), citronskābe (*acidum citricum*), nātrijs hidroksīds (*natrii hydroxidum*), sālsskābe (*acidum hydrochloridum*), ūdens injekcijām (*aqua ad iniectabile*).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Gatavs lietošanai – atšķaidīts.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravitreālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt saldētavā.

Pēc atkausēšanas neatvērtu flakonu 1 nedēļu drīkst uzglabāt ledusskapī. Atkausētais šķīdums jāizlieto līdz: ----- / ----- / -----

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/13/819/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām
Ocriplasmin (Ocriplasminum)
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām *Ocriplasmin (Ocriplasminum)*

Pirms Jums tiek ievadītas zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Jetrea un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīts Jetrea
3. Kā tiek ievadīts Jetrea
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jetrea
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jetrea un kādam nolūkam to lieto

Jetrea satur aktīvo vielu okriplazmīnu.

Jetrea ir paredzēts pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir acu slimība, ko sauc par vitreomakulāru trākciju (VMT), tostarp, kad tā saistīta ar mazu plīsumu makulā (gaismas jutīgā slāņa centrālā daļa acs aizmugurē).

VMT izraisa iestiepums, kas rodas no pastāvīga stiklveida ķermeņa (želejai līdzīga viela acs aizmugurē) pietiprinājuma makulai. Makula gādā par centrālo redzi, kas vajadzīga ikdienas darbību veikšanai, piemēram, auto vadīšanai, lasīšanai un seju atpazīšanai. VMT var būt iemesls tādiem simptomiem kā kroplota vai pavājināta redze. Slimībai progresējot, iestiepuma iespējamās sekas var būt plaisas veidošanās makulā (to sauc par makulas plīsumu).

Jetrea darbojas, atdalot stiklveida ķermeni no makulas un palīdzot noslēgt plīsumu makulā, ja tāds ir, kas var mazināt VMT izraisītus simptomus.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīts Jetrea

Jums nedrīkst ievadīt Jetrea:

- ja Jums ir alerģija pret okriplazmīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums acī vai ap aci ir infekcija (vai ir aizdomas par to).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiek ievadīts Jetrea, konsultējieties ar ārstu/oftalmologu.

Jetrea ievada injekcijas veidā acī. Gadījumā, ja pēc injekcijas Jums attīstīsies infekcija vai radīsies komplikācijas, Jūs uzraudzīs ārsts/oftalmologs. Ja pēc Jetrea injekcijas Jums parādās kāds no 4. punktā nosauktajiem acu simptomiem, Jums nekavējoties jāsažinās ar ārstu/oftalmologu.

Jetrea Jums neievadīs abās acīs vienā un tajā pašā laikā.

Jetrea Jums neievadīs vairāk nekā vienu reizi vienā un tajā pašā acī.

Ja Jums ir vai ir bijušas acu slimības vai acis ir ārstētas, pastāstiet to ārstam/oftalmologam. Ārsts/oftalmologs izlems, vai ārstēšana ar Jetrea būs Jums piemērota.

Bērni un pusaudži

Jetrea nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Tāpēc Jetrea lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama.

Citas zāles un Jetrea

Pastāstiet ārstam/oftalmologam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Ja nesen Jums acī injicētas kādas zāles, informējiet par to ārstu/oftalmologu. Šo informāciju ņems vērā, izvērtējot, vai un kad tajā pašā acī varētu injicēt Jetrea.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav pieredzes par Jetrea lietošanu sievietēm grūtniecības laikā vai barošanas ar krūti laikā. Grūtniecības laikā vai barošanas ar krūti laikā Jetrea nedrīkst lietot, ja vien ārsts/oftalmologs neuzskata, ka tas nepārprotami nepieciešams. Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, konsultējieties ar ārstu/oftalmologu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ārstnieciskās procedūras ar Jetrea Jums īslaicīgi var pasliktināties redze. Ja tā notiek, tad līdz brīdim, kad redze uzlabojusies, nevadiet transportlīdzekļus un nerīkojieties ar instrumentiem un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā tiek ievadīts Jetrea

Ievadīt Jetrea drīkst tikai kvalificēts oftalmologs (acu speciālists), kam ir pieredze injekciju veikšanā acī.

Jetrea ievada kā vienreizēju injekciju slimības skartajā acī. Ieteicamā deva ir 0,125 mg.

Lai novērstu jebkādu iespējamu acs infekciju, ārsts/oftalmologs var lūgt Jūs lietot antibiotiku acu pilienus pirms un pēc injekcijas.

Injekcijas dienā ārsts/oftalmologs infekcijas novēršanai izmantos pretmikrobu acu pilienus un rūpīgi notīrīs Jūsu aci un acs plakstiņu. Lai novērstu injekcijas radītas sāpes, ārsts/oftalmologs Jums ievadīs arī vietēju anestēzijas līdzekli.

Pēc injekcijas ārsts/oftalmologs kontrolēs Jūsu redzi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam/oftalmologam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja pēc Jetrea injekcijas Jums parādās kāds no **zemāk minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu/oftalmologu**. Jūs uzraudzīs ārsts/oftalmologs un nepieciešamības gadījumā veiks korektīvus pasākumus.

- Ziņots, ka nedēļas laikā pēc Jetrea terapijas ne vairāk kā 1 pacientam no 10 **nopietni** pasliktinājās redze. Pasliktināšanās parasti ir atgriezenisks process, kas parasti izzūd bez ārstēšanas.
- Tādi simptomi kā sāpes acī, acs apsārtuma **paasināšanās**, **ļoti** neskaidra vai pasliktinājusies redze, **paaugstināta** jutība pret gaismu vai **palielināts** skaits tumšu peldošu punktiņu redzes laukā (plankumu) arī novēroti ne vairāk kā 1 pacientam no 10 un var būt infekcijas, asiņošanas,

tīklenes atslāņošanās vai plīsuma pazīmes, kā arī var liecināt par spiediena paaugstināšanos ārstētajā acī.

- Par tādiem simptomiem kā redzes svārstības, redzes dubultošanās, galvassāpes, riņķi ap gaismu, slikta dūša un vemšana ziņots līdz 1 no 100 pacientiem un var būt lēcas pārvietošanās vai izkustēšanās pazīmes acīs no tās normālā stāvokļa.

Ja Jums rodas kāda no šeit nosauktajām papildus blakusparādībām, **konsultējieties ar ārstu/oftalmologu.**

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 pacientu no 10):

- tumši peldoši punktiņi redzes laukā (plankumi);
- sāpes acī;
- asiņošana uz acs virsmas;
- izmaiņas krāsu redzē.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 pacientu no 10):

- redzes pasliktināšanas, kas var būt nopietna;
- redzes traucējumi;
- samazināts redzes asums vai nespodri plankumi redzes lauka daļās;
- neskaidra redze;
- asiņošana acī;
- nespodrs plankums vai blāvs laukumiņš redzes centrā;
- redzes kropļojums;
- acs virsmas pietūkums;
- plakstiņa pietūkums;
- acs iekaisums;
- gaismas uzliesmojumi acī;
- acs apsārtums;
- kairinājums uz acs virsmas;
- sausās acs sindroms;
- sajūta, ka acī kaut kas iebiris;
- acs nieze;
- diskomforts acī;
- jutīgums pret gaismu;
- pastiprināta asaru veidošanās.

Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 pacientu no 100):

- pārejoša nopietna redzes pasliktināšanās;
- apgrūtināta redze naktī vai vājā apgaismojumā;
- traucēta acs reakcija uz gaismu, kas var paaugstināt jutību pret gaismu (pavājināts zīlītes reflekss);
- redzes dubultošanās;
- asiņu uzkrāšanās acs priekšējā daļā;
- zīlītes (melnā punkta acs vidusdaļā) patoloģiska sašaurināšanās;
- atšķirīgs zīlīšu lielums;
- skramba vai radzenes ieskrambājums (caurspīdīgs slānis, kas pārklāj acs priekšdaļu).

Pēc Jetrea lietošanas tika konstatētas izmaiņas dažos testos un attēla veidošanā uz acs aizmugurējās daļas (tīklenes). Ārsts to zinās un ņems vērā, izmeklējot Jūsu acis.

Dažas blakusparādības (piemēram, zibšņi, izgulsnējumi) reizēm var rasties arī neārstētajā acī.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu/oftalmologu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jetrea

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Informācija par Jetrea uzglabāšanu un lietošanas laiku pēc atkausēšanas ir aprakstīta punktā, kas paredzēts tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Jūsu oftalmologs/ārsts vai farmaceits ir atbildīgi par šo zāļu uzglabāšanu un pareizu neizlietotā šķīduma iznīcināšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jetrea satur

- Aktīvā viela ir okriplazmīns. Vienā Jetrea flakonā 0,3 ml šķīduma ir 0,375 mg okriplazmīna.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds (*natrii chloridum*) (NaCl), mannīts (*mannitolum*), citronskābe (*acidum citricum*), nātrijs hidroksīds (*natrii hydroxidum*) (NaOH) (pH pielāgošanai), sālsskābe (*acidum hydrochloridum*) (HCl) (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām (*aqua ad iniectabile*).

Jetrea ārējais izskats un iepakojums

Jetrea ir šķīdums injekcijām flakonā. Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains. Katrā iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zviedrija

Ražotājs

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Beļģija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavot un ievadīt Jetrea drīkst tikai kvalificēts un intravitreālu injekciju veikšanā pieredzējis oftalmologs. Vitreomakulāras trakcijas (VMT) diagnozei jāpamatojas uz pilnīgu klīnisko ainu, ietverot pacienta anamnēzi, klīnisko izmeklēšanu un izpēti, izmantojot pašlaik pieņemtos diagnostiskos līdzekļus, piemēram, optisko koherences tomogrāfiju (OKT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām ir lietošanai gatavs atšķaidīts šķīdums, kam nav nepieciešama tālāka atšķaidīšana. Ieteiktā deva ir 0,125 mg 0,1 ml šķīduma, ko ievada kā vienu devu intravitreālas injekcijas veidā slimības skartajā acī vienu reizi. Katrs flakons lietojams tikai vienreiz un tikai vienas acs ārstēšanai. Otrās acs ārstēšana ar Jetrea vienlaicīgi vai 7 dienu laikā pēc sākotnējās

injekcijas nav ieteicama, lai uzraudzītu pēcinjekcijas norises, tostarp samazinātas redzes iespēju injicētajā acī. Atkārtota ievadīšana tajā pašā acī nav ieteicama.

Norādes uzraudzībai pēc injekcijas skatīt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Vienreizlietojams flakons tikai intravitreālai lietošanai.

Pirms operācijas antibiotiku pilienus drīkst ievadīt, ņemot vērā ārstējošā oftalmologa iekšus.

Intravitreālas injekcijas procedūrai stiklveida ķermenī jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos, proti, jāveic roku ķirurģiskā dezinfekcija, jālieto sterili cimdī, jālieto sterils pārklājs, sterils plakstiņa plētējs (vai līdzvērtīgs instruments) un jābūt pieejamai sterilai paracentēzei (ja nepieciešams). Pirms injekcijas jādezinficē āda periokulāri, plakstiņš un acs ābola virsma, un atbilstoši standarta medicīniskajai praksei jāievada piemēroti anestēzijas un plaša darbības spektra baktericīdie līdzekļi.

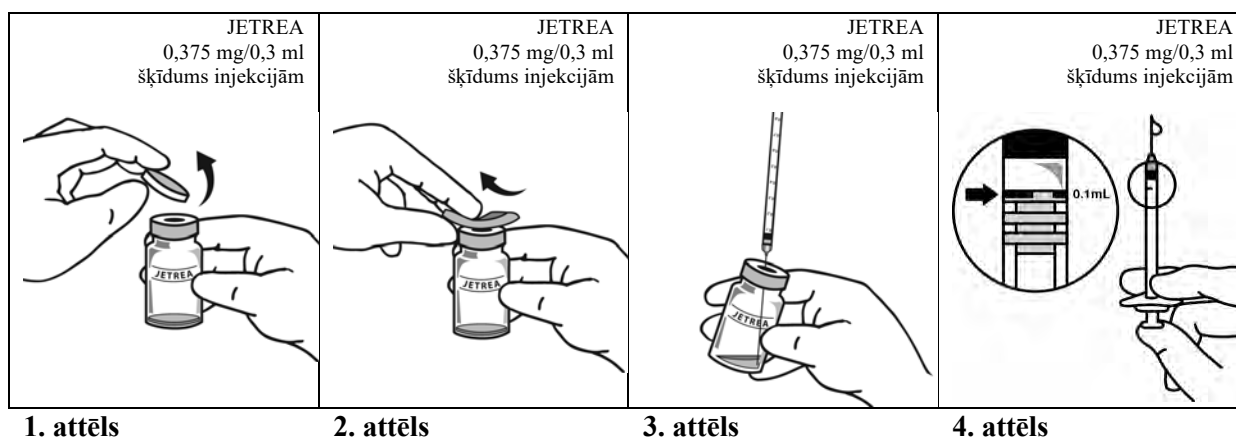
No flakona kopējā 0,3 ml šķīduma tilpuma jāievada tikai 0,1 ml. Lai ievadītu vienu 0,1 ml devu, kas satur 0,125 mg okriplazmīna, liekais tilpums pirms injekcijas ir jāizspiež.

Injekcijas adatu jāievada 3,5–4,0 mm aiz radzenes malas (limbus), mērķējot uz stiklveida ķermeņa dobuma centru un izvairoties no horizontālā meridiāna. Tad stiklveida ķermeņa vidū ievada 0,1 ml injekcijas šķīduma.

Norādījumi lietošanai

1. Flakonu izņemiet no ledusskapja un ļaujiet zālēm atkust istabas temperatūrā (tas ilgst apmēram 2 minūtes).
2. Kad zāles pilnībā izkusušas, noņemiet no flakona zilo polipropilēna vāciņu (**1. attēls**).
3. Flakona augšpusi dezinficējiet ar spirta tamponu (**2. attēls**).
4. Aplūkojiet flakonu, vai tajā nav vielas daļiņu. Jālieto tikai dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām.
5. Izmantojot aseptisku metodi, ar piemērotu sterilu adatu (vieglākas iesūkšanas labad flakonu turiet ieslīpi) iesūciet visu atšķaidīto šķīdumu (**3. attēls**) un pēc flakona satura iesūkšanas iznīciniet adatu. Šo adatu neizmantojiet injekcijas veikšanai stiklveida ķermenī.
6. Adatu nomainiet ar piemērotu sterilu adatu, no šļirces rūpīgi izspiediet lieko zāļu tilpumu, lēni spiežot virzuli tā, lai virzuļa gals būtu pie 0,1 ml atzīmes uz šļirces (atbilst 0,125 mg okriplazmīna) (**4. attēls**).
7. Nekavējoties injicējiet 0,1 ml šķīduma stiklveida ķermeņa vidū.
8. Pēc vienas reizes lietošanas iznīciniet flakonu un šķīduma neizlietoto daļu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.



Informācija par uzglabāšanu

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Pēc atkausēšanas

Neatvērtu flakonu oriģinālā kartona iepakojumā, kas pasargāts no gaismas, drīkst uzglabāt ledusskapī ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) līdz 1 nedēļai. Pirms ielikšanas ledusskapī jāaprēķina jaunais lietošanas derīguma termiņš un jāuzraksta uz kartona iepakojuma.

Pēc izņemšanas no saldētavas vai ledusskapja zāles drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C 8 stundas. Pēc šī perioda zāles jāizlieto vai jāiznīcina.

Pēc atkausēšanas flakonu atkārtoti nesasaldēt.

Pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties pēc to atvēršanas. Pēc vienas reizes lietošanas flakons un šķīduma neizlietotā daļa jāiznīcina.