

**VEDLEGG 1**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml oppløsning for injeksjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 0,375 mg okriplasmin\* i 0,3 ml oppløsning (1,25 mg/ml). Dette gir et brukbart volum til én enkel dose på 0,1 ml som inneholder 0,125 mg okriplasmin

\*Okriplasmin (ocriplasminum) er en avkortet form av humant plasmin som er produsert av rekombinant DNA-teknologi i et *Pichia pastoris* fremstillingssystem.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).  
Klar og fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1. Indikasjoner

Jetrea er indisert til voksne for behandling av vitreomakulært traksjonssyndrom (VMT), herunder også når det er knyttet til makulahull med en diameter som er mindre enn eller lik 400 mikrometer (se pkt. 5.1).

### 4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Jetrea må administreres av en kvalifisert oftalmolog som med erfaring innen intravitreale injeksjoner. Diagnostiseringen av vitreomakulær traksjon (VMT) bør inneholde en fullstendig klinisk oversikt, inkludert pasientjournal, klinisk undersøkelse og studie ved bruk av gjeldende godkjente diagnoseverktøy som optisk koherenstomografi (OCT).

#### Dosering

Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml oppløsning til injeksjon er en fortynnet sammensetning, ytterligere fortynning er dermed ikke nødvendig. Den anbefalte dosen er 0,125 mg i 0,1 ml av oppløsningen administrert ved intravitreal injeksjon i det rammede øyet med én enkel dose én gang. Hvert hetteglass skal kun brukes én gang og for behandling av ett øye. Det anbefales ikke behandling med Jetrea i det andre øyet samtidig eller innen 7 dager etter den første injeksjonen, for å kunne overvåke utviklingen i dagene etter injeksjonen, herunder potensialet for redusert syn i det injiserte øyet. Gjentatt administrering i det samme øyet anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Se pkt. 4.4 for instruksjoner om overvåking etter injeksjon.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen formelle studier er blitt gjennomført med Jetrea hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering eller spesielle hensyn forventes for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen formelle studier har blitt gjennomført med Jetrea hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering eller spesielle hensyn forventes for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### *Eldre*

Den eldre befolkningen er blitt studert i kliniske studier. Ingen dosejustering kreves.

### *Pediatrik populasjon*

Det finnes ingen relevant bruk av Jetrea hos barn under 18 år for indikasjon på vitreomakulær traksjon (VMT), herunder også i tilknytning til makulahull med en diameter som er mindre enn eller lik 400 mikrometer. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### Administrasjonsmåte

Engangshetteglass kun for intravitrealt bruk.

Antibiotikadråper kan administreres preoperativt etter vurdering fra behandlende øyelege.

### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Den intravitreale injeksjonsprosedyren skal utføres under kontrollerte, sterile forhold, som inkluderer bruk av kirurgisk hånd desinfeksjon, sterile hansker, en steril drapering, et sterilt øyelokk-spekulum (eller lignende) og nærvær av steril paracentese (ved behov). Den periokulære huden, øyelokket og den okulære overflaten skal desinfiseres og adekvat anestesi og et bredt spektret, topikalt antibiotikum skal administreres før injeksjonen i henhold til standard medisinsk praksis.

Kun 0,1 ml av totalt 0,3 ml oppløsning i hetteglasset skal administreres. Press forsiktig ut overflødig oppløsning før injeksjon, slik at det kun gis én enkel dose med 0,1 ml oppløsning inneholdende 0,125 mg okriplasmin. For håndtering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Injeksjonsnålen skal settes inn 3,5 til 4,0 mm bak limbus rettet mot senteret av glasslegemet. Unngå den horisontale meridianen. Injeksjonsvolumet på 0,1 ml blir da administrert inn i det midtre glasslegemet.

## **4.3. Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Aktive eller mistenkt okulære eller periokulære infeksjoner.

## **4.4. Advarsler og forsiktighetsregler**

### Overvåking etter injeksjon

Jetrea administreres kun med intravitreal injeksjon. Intravitreale injeksjoner er knyttet til intraokulær inflammasjon/infeksjon, intraokulær blødning og økt intraokulært trykk (IOP). Korrekte sterile injeksjonsteknikker skal alltid brukes. Etter den intravitreale injeksjonen, skal pasienter overvåkes for bivirkninger som (men ikke begrenset til) intraokulær inflammasjon/infeksjon og stigning i IOP. Forbigående stigninger i IOP inkludert forbigående blindhet og perfusjonssvikt av synsnerven er blitt observert innen 60 minutter etter injeksjon med Jetrea. Overvåking for stigning i IOP kan bestå av kontroll av perfusjon i synsnerven umiddelbart etter injeksjonen og tonometri innen 30 minutter etter injeksjonen. Intraokulær inflammasjon/infeksjon kan evalueres ved å biomikroskopi mellom 2 og 7 dager etter injeksjonen. Pasienter skal instrueres om umiddelbart å rapportere symptomer som tyder på intraokulær inflammasjon/infeksjon eller andre visuelle eller okulære symptomer. Hvis noen av hendelsene ovenfor forekommer, skal pasienten behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

### Bilateral behandling

Sikkerhet og effekt av Jetrea administrert i begge øynene samtidig har ikke blitt studert. Derfor anbefales ikke administrering i begge øynene samtidig.

### Gjentatt administrering

Gjentatt administrering av Jetrea i samme øye har ikke blitt godt nok studert og anbefales derfor ikke.

### Populasjon med ingen eller begrenset data

Jetrea er ikke blitt studert hos pasienter med makulahull med stor diameter (> 400 mikrometer), høy nærsynthet (> 8 dioptri sfærisk korreksjon eller aksial lengde > 28 mm), afaki, historie med rheimatogen netthinnelesning, zonulatråd-problematikk, nylig okulær kirurgi eller intraokulær injeksjon (inkludert laserbehandling), proliferativ diabetes retinopati, iskemiske retinopati, netthinneveneokklusjoner, eksudativ aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) og glasslegemeblødning. Behandling anbefales ikke til slike pasienter.

Det er begrenset erfaring med pasienter med ikke-proliferativ diabetes retinopati eller historie med uveitis (inkludert aktiv, alvorlig inflammasjon) eller signifikant øyetraume. Forsiktighet skal utvises ved behandling av slike pasienter.

### Annet

Potensialet for linsesublukasjon eller fakodonese kan ikke utelukkes (se pkt. 4.8 og 5.3). Dersom denne tilstanden oppstår, skal den behandles i samsvar med standard medisinsk praksis. Pasientene skal overvåkes med egnet metode (se pkt. 4.8 og 5.3).

Effekten av okriplasmin (især om den fremkaller en normalisering av vitreomakulær adherens eller å forårsake total bakre glasslegemeløsning [PVD]), er redusert hos forsøkspersoner med epiretinal membran (ERM) eller en VMA-diameter på > 1500 mikrometer (se pkt. 5.1).

Det er en risiko for en signifikant reduksjon av synsskarphet under den første uken etter injeksjonen. Pasientene må overvåkes på egnet måte (se pkt. 4.8).

Oftalmologiske undersøkelser kan vise unormale resultater etter Jetrea-administrasjon. Dette omfatter optisk koherens tomografi (OTC), oftalmoskopi (fovearefleks), test av fargesyn (Roth 28-hue) og ERG med fullt felt. Dette må tas hensyn til når du bruker testene til diagnostisering eller monitorering av andre tilstander (se pkt. 4.8).

## **4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

Okriplasmin er et proteolytisk enzym med aktiv serinprotease som kan være tilstede i øyet i flere dager etter den intravitreale injeksjonen (se pkt. 5.2). Administrering i nær tidsmessig tilknytning til andre legemidler i samme øye, kan påvirke aktiviteten av begge legemidlene og anbefales derfor ikke.

Det foreligger ingen kliniske data om samtidig bruk av okriplasmin med VEGF-hemmere (vaskulær endotelial vekstfaktor) og det er derfor ikke anbefalt.

Ingen systemiske interaksjoner forventes.

## **4.6. Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det finnes ingen data for bruk av Jetrea hos gravide kvinner. Ingen toksikologiske reproduksjonsstudier har blitt utført. Den systemiske risikoen ved Jetrea er forventet å være veldig lav etter intravitreal injeksjon. Jetrea skal kun brukes under graviditet dersom den kliniske fordelene veier opp for den potensielle risikoen.

### Amming

Det er ukjent om Jetrea utskilles i morsmelk hos mennesker. Jetrea skal kun brukes under amming dersom den kliniske fordelene veier opp for den potensielle risikoen.

## Fertilitet

Det finnes ingen data på Jetreas effekt på fertiliteten.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Den intravitreale injeksjon med Jetrea kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner på grunn av mulige midlertidige visuelle forstyrrelser (se pkt. 4.8). I slike tilfeller skal ikke pasienten kjøre eller føre maskiner frem til den visuelle forstyrrelsen har forsvunnet.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammenfatning av sikkerhetsprofilen

Mer enn 1400 pasienter er behandlet med anbefalt dose på 0,125 mg Jetrea i kliniske intervensjonsstudier.

Alle bivirkninger var okulære. I 3 kliniske studier med oppfølging fra 6 måneder (TG-MV-006 og TG-MV-007) til 24 måneder (TG-MV-014), var de vanligste rapporterte bivirkningene floaters i glasslegemet, øyesmerter, fotopsi og kromatopsi samt konjunktivalblødning som følge av injeksjonsprosedyren. De fleste bivirkningene forekom i den første uken etter injeksjon. Flertallet av disse reaksjonene var ikke alvorlige, med mild til moderat intensitet og opphørte innen 2 til 3 uker. Informasjon om normalisering av spesifikke hendelser som kromatopsi og ERG-endringer er gitt i den relevante delen i avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

De mest kliniske relevante bivirkningene omfattet forbigående blindhet, netthinnerift, netthinneløsning, linsesubluksasjon og utvikling av makulahull.

#### Tabell med bivirkninger

Følgende tabell oppsummerer bivirkningene som ble rapportert i det behandlede øyet i kliniske studier og/eller gjennom erfaringer etter markedsføring.

Synssymptomer opplevd i det kontralaterale øyet eller bilateralt, er også rapportert.

Bivirkninger med en rimelig mulighet for årsaksmessig sammenheng med injeksjonsprosedyren eller Jetrea, er angitt etter MedDRA-systemets organklasse og frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). I hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge etter alvorlighetsgrad.

Øyesykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Floaters glasslegeme, øyesmerter, konjunktival blødning, kromatopsi*</p> <p><u>Vanlige</u> Redusert synsskarphet*, visuell svekkelse<sup>1)</sup>, synsfeltdefekt<sup>2)</sup>, sløret syn, netthinneblødning, blødning i glasslegemet, makulahull*, makuladegenerasjon, netthinne degenerasjon, makulaødem<sup>3)</sup>, netthinneødem<sup>4)</sup>, netthinnepigment-epiteliopati, metamorfopsier, konjunktivalt ødem, øyelokkødem, vitritt, celler i fremre kammer, lysvei i fremre kammer, iritt, fotopsi, konjunktival hyperemi, okulær hyperemi, glasslegemeløsning, øyeirritasjon, tørt øye, følelse av fremmedlegeme i øyne, kløe i øyet, okulært ubehag, fotofobi, økt tåreproduksjon</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Forbigående synstap, linsesubluksasjon*, netthinnerift<sup>5)</sup>, netthinneløsning<sup>5)</sup>, nattblindhet, svekket pupillrefleks, dobbeltsyn, hyfemi, miose, ulike pupiller, hornhinnabrasjon, inflammasjon i fremre kammer, øyeinflammasjon, konjunktival irritasjon</p>
Undersøkelser	<p><u>Svært vanlige</u> Unormalt retinogram*, unormal test av fargesyn†</p> <p><u>Vanlige</u> Økt intraokulært trykk, unormal makularefleks, unormal optisk koherens tomografi (OCT)*</p>

\* se "Beskrivelse av valgte bivirkninger"

<sup>1)</sup> inkludert uklart syn

<sup>2)</sup> inkludert skotom

<sup>3)</sup> inkludert cystoid makulaødem

<sup>4)</sup> inkludert subretinal væske

<sup>5)</sup> hendelser som forekommer før vitrektomi

† bruker test av fargesyn, Roth 28. Se også pkt. 4.4.

### Beskrivelse av valgte bivirkninger

#### *Redusert synsskarphet*

I de placebokontrollerte sentrale fase III-studiene (TG-MV-006 og TG-MV-007), hadde 7,7 % av Jetrea-pasientene og 1,6 % av placebopasientene akutt  $\geq 2$ -linjetap ( $\geq 10$  ETDRS-bokstaver) med beste korreksjon (BCVA) i de første ukene etter injeksjonen, uten alternative forklaringer til endringen. Reduksjonen av synsskarpheten forsvant på slutten av studiene for de fleste Jetrea-pasientene (80,6 %), men det var noen pasienter som ikke hadde bedring til tross for vitrektomi. Mediantid til bedring var 22 dager.

I studien TG-MV-014 hadde 2,8 % av Jetrea-pasientene og 1,4 % av placebopasientene akutt  $\geq 2$ -linjetap i BCVA i løpet av den første uken etter injeksjon. Av de 4 Jetrea-pasientene med akutt nedsatt synsskarphet, opplevde 3 bedring etter vitrektomi. Se pkt. 4.4 mht. anbefalinger for overvåking.

#### *Kromatopsi (inkludert dyskromatopsi og unormal fargesynstest)*

Endringer i fargesynet (vanligvis beskrevet som gulaktig syn eller unormal fargesynstest med Roth 28) er rapportert som en svært vanlig bivirkning hos pasienter som har fått injisert Jetrea. Majoriteten av hendelser var ikke alvorlige, milde og forsvant vanligvis spontant. Mediantiden til normalisering var 3 måneder.

#### *Unormalt retinogram.*

Forandringer på elektoretinogram (ERG) (reduksjon i a- og b-bølge-amplitude) har blitt rapportert som en svært vanlig bivirkning hos pasienter som ble injisert med Jetrea: i majoriteten av tilfellene ble også dyskromatopsi rapportert. I studien TG-MV-014 ble en undergruppe bestående av 40 pasienter som fikk behandling med Jetrea, testet systematisk med ERG; ERG-endringer som utviklet seg hos 16 av 40 pasienter, opphørte hos de fleste pasientene (13 av 16). Mediantiden til opphør var 6 måneder. ERG-endringene var ikke prediktive for negative resultater i form av synsskarphet. Synsskarpheten ble forbedret eller ble opprettholdt hos 15 av 16 pasienter sammenlignet med baseline.

### *Retinaskader (rifter og netthinneløsninger)*

I de pivotale placebokontrollerte fase III-studiene (TG-MV-006 og TG-MV-007) ble retinaskader (rifter og netthinneløsninger) rapportert hos 1,9 % av pasientene som fikk injeksjon med Jetrea vs. 4,3 % hos pasienter som ble injisert med placebo. De fleste av disse hendelsene oppsto under eller etter vitrektomi i begge grupper. Forekomsten av netthinneløsning som oppsto før vitrektomi var 0,4 % i Jetrea-gruppen og ingen i placebogruppen mens forekomsten av retinaskader (uten netthinneløsning) som oppsto før vitrektomi var 0,2 % i Jetrea-gruppen og 0,5 % i placebogruppen. I studien TG-MV-014 ble retinaskade rapportert hos 1,4 % av pasientene som fikk injeksjon med Jetrea og 6,8 % av de som fikk placebo; forekomsten av netthinneløsning var 1,4 % i begge gruppene. I placebogruppen oppsto det ingen hendelser før vitrektomi. I Jetrea-gruppen utviklet 1 pasient (0,7 %) retinaskade og netthinneløsning mellom dag 0 og dag 7 etter injeksjon.

### *Makulahull*

I de placebokontrollerte sentrale fase III-studiene (TG-MV-006 og TG-MV-007) ble det rapportert om makulahull (både progresjon og debut) hos 6,7 % av alle pasienter som ble injisert med Jetrea versus 9,6 % som ble injisert med placebo i måned 6.

I studie TG-MV-014 ble det rapportert tilfeller av makulahull (både progresjon og debut) hos 15,8 % av pasientene som fikk Jetrea versus 13,5 % av pasientene som fikk placebo i måned 24.

Tidlige progresjonsrater av fullstendig makulahull (inntil dag 7 etter injeksjon) med nivåer av RPE (retinalt pigmentepitel) var høyere hos pasienter som var behandlet med Jetrea, sammenlignet med placebopasienter. Progresjonsratene etter måned 6 var imidlertid høyere hos placebogruppen enn hos de som var behandlet med Jetrea. Alle uforandrede eller progredierende makulahull bør behandles i henhold til vanlig praksis.

### *Linsesubluksasjon/fakodonese*

Det ble rapportert ett tilfelle av linsesubluksasjon/fakodonese hos voksne i kliniske studier, og dette viser seg å kunne være relatert til behandling med Jetrea. I en pediatrik studie hvor man vurderte Jetrea som et tillegg til vitrektomi, ble ett tilfelle av subluksasjon rapportert hos et for tidlig født spedbarn som fikk én intravitreal injeksjon med Jetrea 0,175 mg. Linsesubluksasjon ble observert hos 3 dyrearter ved okriplasminkonsentrasjoner over den tiltenkte kliniske konsentrasjonen (se pkt. 5.3).

Basert på den proteolytiske aktiviteten av okriplasmin, prekliniske og kliniske funn, kan ikke en risiko for linsesubluksasjon eller fakodonese utelukkes. Hvis denne situasjonen oppstår, skal den behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

### *Unormal optisk koherens tomografi*

I studien TG-MV-014 var ufullstendig bånd i indre segment / ytre segment (IS/YS), også kalt ellipsoidesone i sentralområdet svært vanlig ved baseline (65,8 % i Jetrea-gruppen og 62,2 % i placebogruppen). Etter behandling hadde imidlertid en høyere andel av pasientene i Jetrea-gruppen en endring fra et definitivt fullt intakt bånd i IS/YS ved baseline til sannsynlige eller definitive områder av ufullstendig bånd i IS/YS på et senere tidspunkt i Jetrea-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 7,7 % og 2,8 % på dag 28). Utenfor sentralområdet er unormale sider av IS/YS-båndet som kan tilskrives Jetrea observert hos opptil 10 % av pasientene.

Forstyrrelser i ellipsoidesonen innenfor og utenfor sentralområdet er rapportert i ikke-intervensjonsstudier og rapporter etter markedsføring. I de fleste tilfellene ble bedring oppnådd i løpet av 6 måneder. Subretinal væske samt tegn og symptomer på nedsatt fotoreseptorfunksjon, inkludert redusert synsskarphet (i noen tilfeller alvorlig) ble rapportert i forbindelse med disse tilfellene.

Se pkt. 4.4 for overvåkningsanbefalinger. Rutinekontroller anbefales for alle situasjonene som er nevnt ovenfor.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9. Overdosering**

Det er begrensede kliniske data på effektene av overdose med Jetrea. Ett tilfelle med en tilfeldig overdose med 0,250 mg okriplasmin (to ganger den anbefalte dosen) har blitt rapportert. Pasienten hadde en reduksjon i BCVA på 21 bokstaver (ETDRS-score) fra baseline, og endte tilbake på 9 bokstaver fra baseline på slutten av studien. Pasienten utviklet mild konjunktival hyperemi, øyeinflammasjon og miose som ble behandlet med kortikosteroid-øyedråper.

Hvis en overdose forekommer anbefales nøye overvåking. Hvis en bivirkning oppstår skal den behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: oftalmologiske preparater, andre oftalmologiske preparater,  
ATC-kode: S01XA22

#### Virkningsmekanisme

Okriplasmin har en proteolytisk aktivitet mot proteinkomponenter i glasslegemet og den vitreoretinale grenseflaten (VRI) (f.eks. laminin, fibronektin og kollagen), og skal løse opp proteinmatrix som er ansvarlig for den unormale vitreomakulære sammenvoksingen (VMA). Den tette bindingen av proteinkomponentene innenfor det makulære området av VRI-en, bidrar til vitreomakulær traksjon (VMT), som leder til visuell svekkelse og/eller makulahull.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av Jetrea ved behandling av vitreomakulært traksjonssyndrom (VMT) ble vurdert i 3 dobbeltblinde studier.

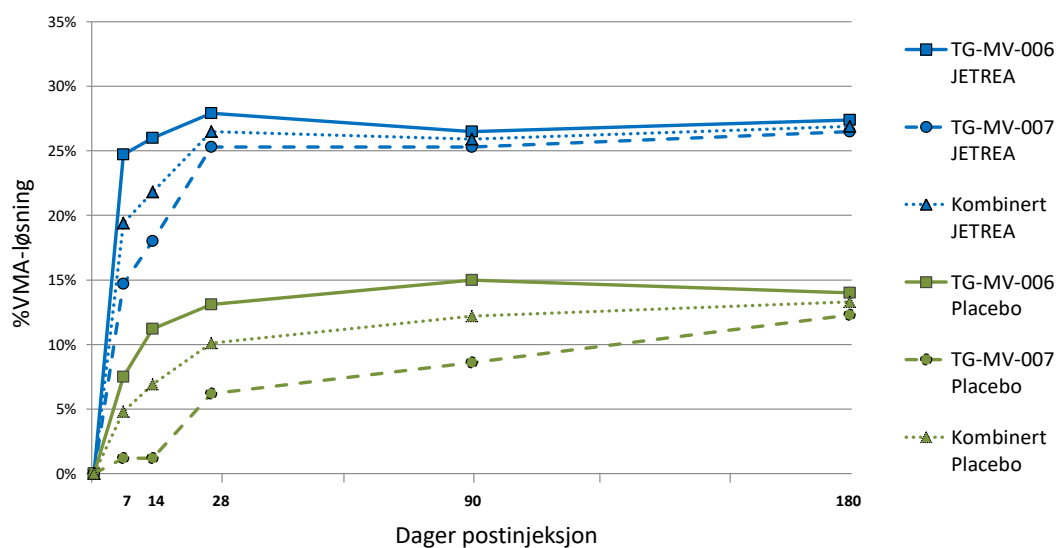
#### *Studiene TG-MV-006 og TG MV-007*

Effekten av Jetrea ble vist i 2 sentrale multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, 6-måneders studier med pasienter med VMT. Totalt 652 pasienter (Jetrea 464, placebo 188) ble randomisert i disse to studiene.

I begge sentrale studier var andelen pasienter som oppnådde VMA-resolusjon på dag 28 (primært endepunkt) signifikant ( $p \leq 0,003$ ) høyere i Jetrea-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Forskjellen fortsatte å være statistisk signifikant gjennom måned 6 i hver studie ( $p \leq 0,024$ ). I de integrerte dataene oppnådde 26,5 % i Jetrea-gruppen sammenlignet med 10,1 % i placebo-gruppen VMA-resolusjon ved dag 28 ( $p < 0,001$ ). Differansen ble opprettholdt fra dag 7 til måned 6 (**figur 1**).



**Figur 1: Andel av pasientene med normalisering av VMA frem til dag 180 (måned 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 og integrerte data)**



Ved alle dager postinjeksjon,  $p \leq 0,024$  i TG-MV-006,  $p \leq 0,009$  i TG-MV-007,  $p < 0,001$  i integrert data

Pasienter som ikke hadde ERM ved baseline, hadde større sannsynlighet for å få normalisering av VMA ved dag 28 sammenlignet med de som hadde ERM ved baseline. I de integrerte dataene var forekomsten av normalisering av VMA på dag 28 høyere hos pasienter behandlet med Jetrea sammenlignet med placebo, både i undergruppen uten ERM (37,4 % mot 14,3 %,  $p < 0,001$ ) og i undergruppen med ERM (8,7 % mot 1,5 %,  $p = 0,046$ ).

Pasienter med en mindre VMA-diameter ved baseline ( $\leq 1500$  mikrometer) hadde større sannsynlighet for å oppleve normalisering av VMA ved dag 28 sammenlignet med de som hadde en diameter  $>1500$  mikrometer. I de integrerte dataene var forekomsten av normalisering av VMA på dag 28 høyere hos pasienter behandlet med Jetrea sammenlignet med placebo både i undergruppen med VMA  $\leq 1500$  mikrometer ved baseline (34,7 % mot 14,6 %,  $p < 0,001$ ) og i undergruppen med VMA  $>1500$  mikrometer ved baseline (5,9 % mot 0 %,  $p = 0,113$ ).

I integrerte data fra de 2 sentrale studiene var makulahull med full tykkelse (FTMH) til stede ved baseline hos 106/464 (22,8 %) pasienter og 47/188 (25 %) pasienter i henholdsvis Jetrea- og placebo-gruppene. Av disse var andelen pasienter som oppnådde FTMH-lukking uten vitrektomi ved dag 28 høyere i Jetrea-gruppen enn placebo-gruppen (40,6 % mot 10,6 %,  $p < 0,001$ ). Differansen fortsatte gjennom hele studien (måned 6).

En signifikant høyere prosentandel av pasienter behandlet med Jetrea opplevde total PVD ved dag 28 sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (integrerte data: hhv. 13,4 % mot 3,7 %,  $p < 0,001$ ).

Under studiene kunne vitrektomi utføres der forskerne fant det hensiktsmessig. For pasienter behandlet med Jetrea, var det mindre sannsynlig at vitrektomi var gjennomført i slutten av studien (måned 6) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (integrerte data: hhv. 17,7 % mot 26,6 %,  $p < 0,016$ ).

En høyere andel av pasienter behandlet med Jetrea vant  $\geq 2$  eller  $\geq 3$  linjer i BCVA (uavhengig av vitrektomi) ved måned 6 (respektive 28,0 % og 12,3 %) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (17,1 % og 6,4 %) (respektive  $p = 0,003$  og  $p = 0,024$ ). Også hos andelen pasienter som vant  $\geq 2$  eller  $\geq 3$  linjer i BCVA uten vitrektomi, var Jetrea i favør ved måned 6 (23,7 % mot 11,2 %,  $p < 0,001$  som vant  $\geq 2$  linjer og 9,7 % mot 3,7 %,  $p = 0,008$  som vant  $\geq 3$  linjer).

I den integrerte analysen fra National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25), ble det påvist en numerisk forskjell med fordel for Jetrea-gruppen sammenlignet med placebo i hver subskala-score så vel som sammensatt-score. Differansen for forbedring i den generelle visuelle subskala-score var statistisk signifikant (6,1 Jetrea mot 2,1 placebo,  $p = 0,024$ ).

#### *Studie TG-MV-014*

Effekten av Jetrea er ytterligere bekreftet i 1 randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, 24-måneders studie av pasienter med VMT som ble avsluttet etter godkjent markedsføring. Totalt 220 pasienter (Jetrea 146, placebo 74) ble randomisert i denne studien.

Andelen av pasienter som hadde tilbakegang av VMA ved dag 28 (primært endepunkt) var 41,7 % i Jetrea-gruppen, sammenlignet med 6,2 % i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Denne effekten ble opprettholdt over tid, og tilbakegang av VMA var gjennomgående større i Jetrea-gruppen ved hver kontroll etter injeksjon, sammenlignet med placebogruppen.

I denne studien var FTMH til stede ved baseline hos henholdsvis 50/145 (34,5 %) og 26/73 (35,6 %) av pasientene i Jetrea-gruppen og placebogruppene. Av disse opplevde 30 % av pasientene som ble behandlet med Jetrea og 15,4 % i placebogruppen ikke-kirurgisk FTMH-lukking ved måned 24. Alle hadde gjort det ved måned 3.

Andelen av pasienter som gjennomgikk vitrektomi var mindre i Jetrea-gruppen enn i placebogruppen ved alle besøkene. Ved måned 24 var andelen henholdsvis 48/145 (33,3 %) og 32/73 (43 %). Den vanligste årsaken for å utføre vitrektomi var FTMH (hos 24,8 % av pasienter behandlet med Jetrea og 23,3 % placebopasienter). Andelen av pasienter som gjennomgikk vitrektomi for et tilfelle av VMA/VMT var 8,3 % i Jetrea-gruppen, sammenlignet med 19,2 % i placebogruppen.

Andelen av pasienter som økte til  $\geq 2$  eller  $\geq 3$  linjer i BCVA ved måned 6, uansett vitrektomi, var litt høyere i Jetrea-gruppen (36,2 %, 18,6 %) enn i placebogruppen (28,6 %, 13,1 %). Ved måned 24 var andelen av pasienter med  $\geq 2$  linjers forbedring fra baseline i BCVA større i Jetrea-gruppen enn i placebogruppen (50,5 % vs. 39,1 %). Andelen av pasienter med  $\geq 3$  linjers forbedring fra baseline var bare større i Jetrea-gruppen (henholdsvis 23,4 % vs. 12,8 %) i undergruppen som ikke hadde noen FTMH ved baseline. Økningen på  $\geq 2$  eller  $\geq 3$  linjer i BCVA uten vitrektomi var større med Jetrea enn med placebo både ved måned 6 (henholdsvis 26,8 %, 14,0 %, vs. 15,62 %, 6,2 %) og måned 24 (henholdsvis 31,9 %, 16,8 %, vs. 11,7 %, 4,1 %).

En større andel av pasientene i Jetrea-gruppen hadde en  $\geq 5$  poengs forbedring av VFQ-25 sammensatte og underskala skår, uansett vitrektomi, ved alle besøkene. Ved måned 24 hadde 51,4 % av Jetrea-pasientene en  $\geq 5$  poengs forbedring i VFQ-25 sammensatt skår, sammenlignet med 30,1 % i placebogruppen.

#### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jetrea i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av vitreomakulær traksjon (VMT), herunder også når det er tilknyttet makulahull med en diameter som er lik eller mindre enn 400 mikrometer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Sikkerhet og effekt av okriplasmin hos pediatriiske pasienter som skal få utført vitrektomi ble undersøkt i studien TG-MV-009. En enkelt intravitreal injeksjon på 0,175 mg (over den anbefalte dosen) eller placebo ble injisert i det midtre glasslegemet hos 24 barn fra 0 til 16 år mellom 30 og 60 minutter før planlagt oppstart av vitrektomi. Hovedårsakene til utføring av vitrektomi var netthinneløsning og prematur retinopati. Okriplasminbehandling viste ingen effekt på bakre glasslegemeløsning (PVD), graden av likvifisering av glasslegemet, forekomsten av umiddelbar posterior gjenninnfesting av netthinnen, utvikling av proliferativ vitreoretinopati eller stadium av prematur retinopati. Sikkerhetsfunnene fra studien TG-MV-009 samsvarer med den kjente sikkerhetsprofilen for Jetrea. Basert på resultatene i denne studien anbefales ikke Jetrea som et tillegg til vitrektomi hos barn for å gjøre det lettere å løse og fjerne glasslegemet.

## Etnisitet

Erfaringen er begrenset i andre grupper enn kaukasiere.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Okriplasminnivået i glasslegemet minsker raskt etter intravitreal administrasjon. I en klinisk studie med pasienter som var oppsatt til vitrektomi og fikk 0,125 mg Jetrea (tilsvarende en teoretisk startkonsentrasjon på 29 mikrog/ml i glasslegemet), var gjennomsnittlig okriplasmin-aktivitet 9 % av teoretisk startkonsentrasjon 2-4 timer etter injeksjon og under det laveste nivået av kvantifisering ved 7 dager.

På grunn av den lave dosen administrert (0,125 mg), forventes ikke påviselige nivåer av okriplasmin i systemisk sirkulasjon etter intravitreal injeksjon.

Når okriplasmin administreres intravenøst vil det gå inn i den endogene proteinkatabolismen hvor det raskt inaktiveres via dets interaksjon med proteasehemmer alfa<sub>2</sub>-antiplasmin eller alfa<sub>2</sub>-makroglobulin. Det inaktive okriplasmin/alfa<sub>2</sub>-antiplasmin-komplekset forsvinner fra sirkulasjonen med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på flere timer.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen studier har blitt gjennomført for å undersøke farmakokinetikken til okriplasmin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, siden den systemiske eksponeringen er forventet å være veldig lav etter intravitreal administrasjon.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen studier har blitt gjennomført for å undersøke farmakokinetikken til okriplasmin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, siden den systemiske eksponeringen er forventet å være veldig lav etter intravitreal administrasjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den intravitreale toksisiteten av okriplasmin er blitt vurdert hos kaniner, aper og mini-griser. Okriplasmin induerte en inflammatorisk respons og forbigående ERG-forandringer hos kaniner og aper, mens ingen inflammasjon eller ERG-forandringer ble observert hos minigriser. Hos kaniner og aper hadde insidensen av glasslegeme-celleinfiltrater tendens til å forsvinne over tid. Hos aper var ERG fullstendig gjenvunnet etter administrering med 125 mikrog/øye (68 mikrog/ml glasslegeme) på dag 55. Linsesubluksasjon ble observert hos 3 arter ved okriplasminkonsentrasjoner på eller over 41 mikrog/ml glasslegeme, en konsentrasjon over den tiltenkte kliniske konsentrasjonen på 29 mikrog/ml. Denne effekten ble antatt å være doserelatert og ble observert hos alle dyr som fikk administrert okriplasmin intravitrealt mer enn én gang. Patologiske forandringer relatert til intraokulær blødning ble observert hos kaniner og aper. Det er fortsatt uklart om denne blødningen er relatert til selve injeksjonsprosedyren eller administreringen av okriplasmin. Ingen systemisk toksisitet ble observert etter intravitreal administrering av okriplasmin.

Den systemiske toksisiteten av okriplasmin er blitt vurdert hos både rotter og hunder. Intravenøs administrering av 10 mg/kg ble generelt godt tolerert hos både rotter og hunder enten det ble administrert som en enkeltdose eller som gjentatt dose.

Ingen data for karsinogenitet, mutagenitet eller reproduksjonstoksisitet og utviklingsmessig toksisitet er tilgjengelig.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid (NaCl)  
Mannitol  
Sitronsyre  
Natriumhydroksid (NaOH) (til pH-justering)  
Saltsyre (HCl) (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2. Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år ved oppbevaring i fryser ( $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ).

#### Etter tining

Det uåpnede hetteglasset i originalpakningen beskyttet mot lys, kan oppbevares i opptil 1 uke i kjøleskap ( $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ ). Den nye utløpsdatoen etter åpning skal beregnes og noteres på pakningen før pakningen plasseres til oppbevaring i kjøleskapet.

Når legemidlet er tatt ut av fryseren eller kjøleskapet, kan det oppbevares i en temperatur under  $25\text{ °C}$  i opptil 8 timer. Ved endt 8-timers periode må preparatet enten brukes eller kastes.

Hetteglasset skal ikke fryses på nytt etter tining.

#### Etter åpning

Av mikrobiologiske hensyn må legemidlet brukes umiddelbart etter at det er åpnet. Hetteglasset og rester av oppløsningen må kastes etter én gangs bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i fryser ( $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ).  
Oppbevaringsbetingelser etter tining/åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,3 ml oppløsning i et hetteglass (type I-glass) forseglet med en klorobutyl-gummikork og en blå polypropylen-beskyttelseshette. En pakning inneholder ett hetteglass.

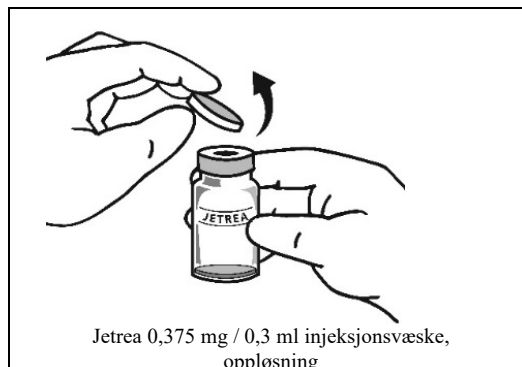
### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hetteglassene er kun for én gangs bruk.

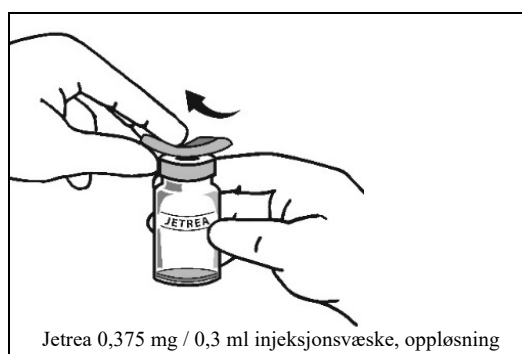
Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml oppløsning til injeksjon er en fortynnet sammensetning, så ytterligere fortynning er dermed ikke nødvendig. Kun 0,1 ml av totalt 0,3 ml oppløsning i hetteglasset skal administreres. Press forsiktig ut overflødig oppløsning før injeksjon, slik at det kun gis én enkel dose med 0,1 ml oppløsning inneholdende 0,125 mg okriplasmin.

## Bruksanvisning

1. Ta ut hetteglasset fra fryseren og la oppløsningen tine ved romtemperatur (tar omtrent 2 minutter).
2. Når den er helt tint, fjern den blå polypropylenbeskyttelseshetten fra hetteglasset.

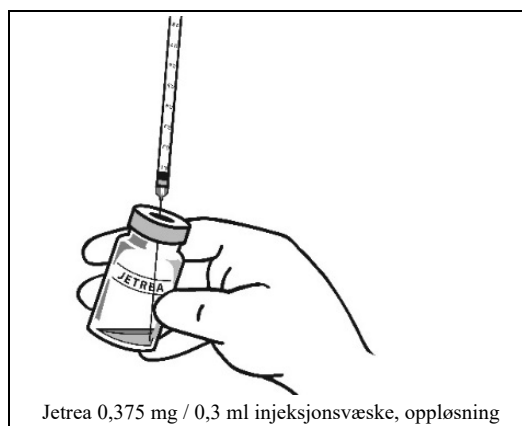


3. Desinfiser toppen av hetteglasset med en alkoholserviett.

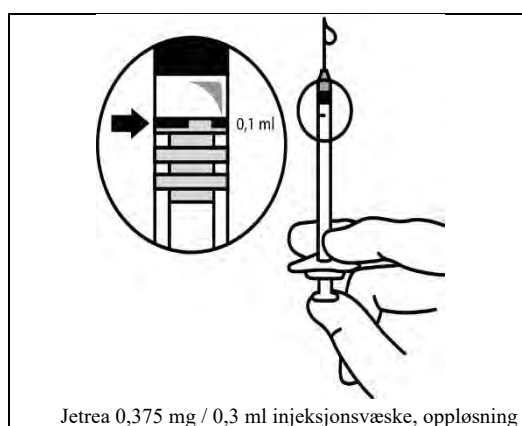


4. Sjekk hetteglasset visuelt for partikler. Kun en klar, fargeløs løsning uten synlige partikler skal brukes.

5. Bruk aseptisk teknikk, trekk opp all oppløsningen ved å bruke en egnet steril nål (still hetteglasset litt på skrå for å forenkle uttrekkingen) og kast nålen etter uttrekking av innholdet i hetteglasset. Bruk ikke denne nålen for den intravitreale injeksjonen



6. Erstatt nålen med en egnet steril nål, og press forsiktig ut overflødig løsning fra sprøyten. Stempelspissen skal stå i flukt med 0,1 ml-markeringen på sprøyten (tilsvarende 0,125 mg okriplasmin).



7. Injiser 0,1 ml av oppløsningen umiddelbart i det midtre glasslegemet.
8. Hetteglasset og alle ubrukte rester av oppløsningen skal kastes etter én gangs bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/819/002

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2013

Dato for siste fornyelse: 8. desember 2017

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Oxurion NV  
Gaston Geenslaan 1  
B-3001 Leuven  
BELGIA

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen være enig med ansvarlige nasjonale myndighet om et opplæringsprogram.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at, etter diskusjoner og avtaler med de nasjonale kompetente myndigheter i hvert medlemsland der Jetrea vil bli markedsført, ved lansering og etter lansering, alt helsepersonell som forventes å bruke Jetrea, får forelagt følgende:



- Preparatomtale
- Informasjonspakker til pasientene

Informasjonspakkene til pasientene skal leveres både i skriftlig format og audioformat og inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjonsbrosjyre til pasient
- Hvordan klargjøre for Jetrea-behandling
- Hvordan Jetrea-behandlingen administreres
- Hvilke trinn følger med i behandlingen med Jetrea
- Hovedtegn og symptomer på alvorlige bivirkninger
- Når skal man be om akutt hjelp fra helsepersonell

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
okriplasmin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 0,375 mg okriplasmin i 0,3 ml oppløsning (1,25 mg/ml). Dette gir et  
anvendbar volum som gir én enkel dose på 0,1 ml som inneholder 0,125 mg okriplasmin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, mannitol, sitronsyre, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Fortynnet  
Kun til engangsbruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravitreal bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i fryser.  
Etter tining kan uåpnede hetteglass oppbevares i opptil én uke i kjøleskap. Tint oppløsning skal brukes  
innen: ---- / ---- / ----

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/819/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml injeksjonsvæske  
okriplasmin  
Intravitreal bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning** Okriplasmin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Jetrea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Jetrea blir gitt
3. Hvordan Jetrea blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jetrea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Jetrea er og hva det brukes mot**

Jetrea inneholder virkestoffet okriplasmin (ocriplasminum).

Jetrea brukes for å behandle voksne med en øyesykdom som kalles vitreomakulær traksjon (VMT), inkludert når den er forbundet med et lite hull i makula (sentral del av det lyssensitive laget bak i øyet).

VMT forårsakes av traksjon (trekking) som er et resultat av at glasslegemet (gelé-lignende materiale bak i øyet) er festet permanent til makula. Makula gir sentralsyn som behøves for dagligdagse oppgaver som å kjøre, lese og gjenkjenne ansikter. VMT kan forårsake symptomer som forvrengt eller redusert syn. Når sykdommen utvikles, kan traksjonen til slutt lede til dannelse av hull i makula (kalt et makulahull).

Jetrea virker ved å skille glasslegemet fra makula og bidrar til å stenge eventuelt makulahull, noe som kan redusere symptomene forårsaket av VMT.

#### **2. Hva du må vite før Jetrea blir gitt**

##### **Du må ikke bli gitt Jetrea dersom**

- dersom du er allergisk overfor okriplasmin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har (eller mistenker at du kan ha) en infeksjon i eller rundt øyet.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege/oftalmolog før du blir gitt Jetrea.

Jetrea gis som en enkel injeksjon i øyet. Legen/øyelegen vil kontrollere deg dersom du utvikler en infeksjon eller noen komplikasjoner etter injeksjonen. Du bør kontakte lege/øyelege umiddelbart dersom du utvikler noen av øyesymptomene som er beskrevet i pkt. 4 etter en injeksjon med Jetrea.

Du vil ikke få Jetrea i begge øynene samtidig.

Du vil ikke få Jetrea i samme øye mer enn én gang.



Fortell legen/øyelegen om du har eller har hatt øyelidelser eller øyebehandlinger. Legen/øyelegen vil bestemme om behandling med Jetrea er riktig for deg.

### **Barn og ungdom**

Det er ikke relevant å bruke Jetrea til barn og ungdom under 18 år. Bruk av Jetrea er derfor ikke anbefalt i denne pasientgruppen.

### **Andre legemidler og Jetrea**

Rådfør deg med lege/øyelegen dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer legen/oftalmologen dersom du nylig har fått en legemiddel injeksjon i øyet. Denne informasjonen vil bli tatt i betraktning for å evaluere om og når Jetrea kan injiseres i samme øye.

### **Graviditet og amming**

Det er ingen erfaring med bruk av Jetrea hos gravide kvinner eller under amming. Jetrea skal ikke brukes under graviditet eller amming med mindre legen/øyelegen synes det er helt nødvendig. Rådfør deg med lege/oftalmolog før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Etter Jetrea-behandling kan du oppleve en viss synsreduksjon i en begrenset tidsperiode. Hvis dette skjer, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner til synet ditt forbedres.

## **3. Hvordan Jetrea blir gitt**

Jetrea må gis av en kvalifisert oftalmolog (øyespesialist) som har erfaring med å gi injeksjoner i øyet.

Jetrea gis som en enkelt injeksjon i det berørte øyet. Den anbefalte dosen er 0,125 mg.

Legen/øyelegen kan be deg bruke antibiotika-øyedråper før og etter injeksjonen for å unngå mulig øyeinfeksjon.

På dagen for injeksjonen vil legen/øyelegen bruke antimikrobielle øyedråper og forsiktig rense øyet og øyelokket for å unngå infeksjon. Legen/øyelegen vil også gi deg lokalbedøvelse for å unngå smerte under injeksjonen.

Etter injeksjonen vil legen/oftalmologen kontrollere synet ditt.

Spør lege/øyelege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Kontakt legen/oftalmologen umiddelbart** dersom du utvikler **noen av følgende symptomer** etter injeksjon med Jetrea. Legen/øyelege vil kontrollere deg og ta forholdsregler hvis det behøves.

- **Alvorlig** synsreduksjon har blitt rapportert hos opptil 1 av 10 pasienter innen én uke etter Jetrea-behandling. Dette går vanligvis tilbake og vil vanligvis forsvinne uten behandling.
- Symptomer som øyesmerte, **forverring** av røde øyne, **alvorlig** uskarpt eller nedsatt syn, **økt** følsomhet mot lys eller **økt** antall mørke flytende flekker i synsfeltet (flytere) har også blitt observert hos opptil 1 av 10 pasienter og kan være tegn på en infeksjon, blødning, løsning av eller rift i netthinnen eller en økning i trykket inne i det behandlede øyet.
- Symptomer som synsfluktuasjoner, dobbeltsyn, hodepine, glories rundt lys, kvalme og oppkast har blitt rapportert hos opptil 1 av 100 pasienter og kan være tegn på forskyvning av linsen i øyet fra sin vanlige posisjon eller en skjelving/dirring i denne.

**Kontakt lege/øyelege** dersom du får noen andre bivirkninger enn de som er oppført nedenfor:

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter):

- mørke, flytende flekker i synsfeltet (floaters)
- øyesmerter
- blødning på øyeoverflaten
- endringer i fargesynet

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter):

- nedsatt syn som kan være alvorlig
- synsforstyrrelser
- nedsatt syn eller blinde flekker i deler av synsfeltet
- tåkesyn
- blødning i øyet
- blind flekk eller blindt område i midten av synsfeltet
- forvrengt syn
- hevelse i øyeoverflaten
- hevelse i øyelokket
- inflammasjon i øyet
- lysglimt i øyet
- rødhet i øyet
- irritasjon på øyets overflate
- tørt øye
- en følelse av å ha noe i øyet
- kløe i øyet
- ubehag i øyet
- følsomhet mot lys
- økt tåreproduksjon

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter):

- forbigående alvorlig redusert syn
- problemer med å se godt om natten eller i dempet lys
- forstyrrelse i øyets reaksjon overfor lys som kan øke lyssensitiviteten (svakket pupillrefleks)
- dobbeltsyn
- akkumulering av blod i den fremre delen av øyet
- unormal innsnevring av pupillen (svart del i sentrum av øyet)
- pupiller i ulik størrelse
- en ripe eller avskrapning på hornhinnen (transparent lag som dekker den fremre delen av øyet)

Enkelte tester og avbildning av baksiden av øyet (netthinnen) har gitt unormale funn etter Jetrea-administrering. Legen din vil være oppmerksom på dette og ta det med i vurderingen når han kontrollerer øyet ditt.

Enkelte virkninger (som blinkende lys, flekker i synsfeltet) kan også i enkelte tilfeller oppfattes fra det ubehandlede øyet.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller oftalmolog dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Jetrea**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Informasjon om oppbevaring og over hvor lang tid Jetrea kan brukes etter at det er tint, er beskrevet i avsnittet som kun er beregnet på helsepersonell.

Øyelegen/legen eller apoteket er ansvarlig for oppbevaringen av dette legemidlet og å kaste eventuell ubrukt oppløsning på forsvarlig måte.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Jetrea

- Virkestoff er okriplasmin (ocriplasminum). Ett hetteglass med Jetrea inneholder 0,375 mg okriplasmin i 0,3 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid (natrii chloridum) (NaCl), mannitol (mannitolum), sitronsyre (acidum citricum), natriumhydroksid (natrii hydroxidum) (NaOH) (til av pH-justering), saltsyre (acidum hydrochloridum) (HCl) (for å justere pH) og vann til injeksjonsvæske (aqua ad iniectabile).

### Hvordan Jetrea ser ut og innholdet i pakningen

Jetrea er en injeksjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass. Oppløsningen er klar og fargeløs. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

### Tilvirker

Oxurion NV  
Gaston Geenslaan 1  
B-3001 Leuven  
Belgia

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Jetrea må administreres av en kvalifisert oftalmolog med erfaring innen intravitreale injeksjoner. Diagnostiseringen av vitreomakulær traksjon (VMT) bør inneholde en fullstendig klinisk oversikt, inkludert pasientjournal, klinisk undersøkelse og utredning ved bruk av gjeldende godkjente diagnoseverktøy som optisk koherenstomografi (OCT).

Jetrea 0,375 mg / 0,3 ml oppløsning til injeksjon er en fortdynnet sammensetning, så ytterligere fortdynning er dermed ikke nødvendig. Den anbefalte dosen er 0,125 mg 0,1 ml av oppløsningen administrert ved intravitreal injeksjon i det rammede øyet i én enkel dose én gang. Hvert hetteglass skal kun brukes én gang og for behandling av ett øye. Behandling med Jetrea i det andre øyet anbefales ikke samtidig eller innen 7 dager etter den første injeksjonen, for å overvåke utviklingen etter injeksjon, herunder potensialet for redusert syn i det injiserte øyet. Gjentatt administrering i det samme øyet anbefales ikke.

Se pkt. 4.4 i Preparatomtale for instruksjoner om overvåking etter injeksjon.

Éngangshetteglass kun for intravitrealt bruk.

Antibiotikadråper kan administreres preoperativt etter behandlende øyeleges skjønn.

Den intravitreale injeksjonsprosedyren skal utføres under kontrollerte sterile forhold, som inkluderer bruk av kirurgisk hånd desinfeksjon, sterile hansker, en steril drapering, et sterilt øyelokk-spekulum (eller lignende) og nærvær av steril paracentese (ved behov). Den periokulære huden, øyelokket og den okulære overflaten skal desinfiseres og adekvat anestesi og et bredt spektrum, topikalt antibiotikum skal administreres før injeksjonen, i henhold til standard medisinsk praksis.

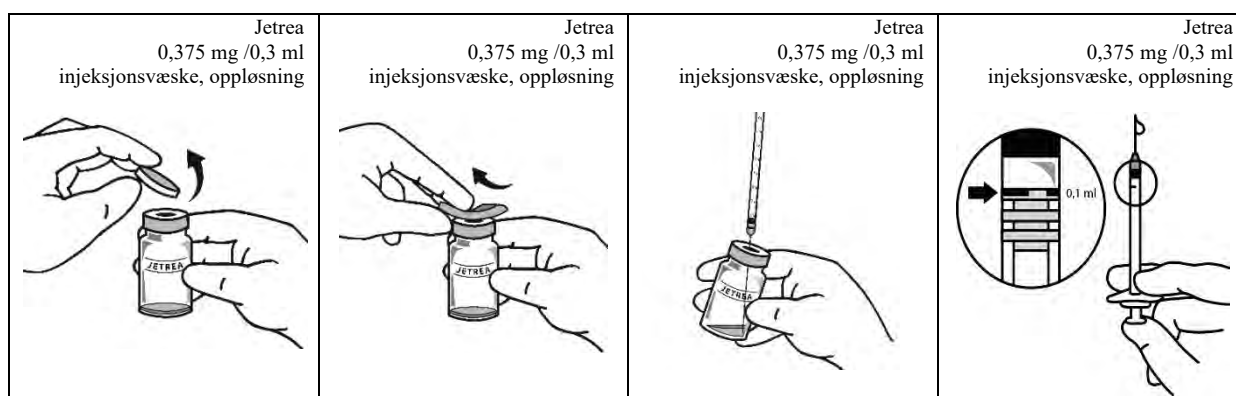
Kun 0,1 ml av totalt 0,3 ml oppløsning i hetteglasset skal administreres. Press forsiktig ut eventuell overflødig oppløsning før injeksjon, slik at det kun gis én enkel dose med 0,1 ml oppløsning inneholdende 0,125 mg okriplasmin.

Injeksjonsnålen skal settes inn 3,5 til 4,0 mm bak limbus med sikte på senteret av glasslegemet. Den horisontale meridianen må unngås. Injeksjonsvolumet på 0,1 ml blir da ført inn i det midtre glasslegemet.

### Bruksanvisning

1. Fjern hetteglasset fra fryseren og la det tine ved romtemperatur (tar omtrent 2 minutter).
2. Når det er helt tinet, fjern den beskyttende blå polypropylen-beskyttelseshetten fra hetteglasset (**figur 1**).
3. Desinfiser toppen av hetteglasset med en alkoholserviett (**figur 2**).
4. Sjekk hetteglasset visuelt for partikkelstoffer. Kun en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler skal brukes.
5. Bruk aseptisk teknikk, trekk opp all oppløsningen ved å bruke en egnet steril nål (still hetteglasset litt på skrå for å forenkle uttrekkingen) (**figur 3**) og kast nålen etter uttrekking av innholdet i hetteglasset. Bruk ikke denne nålen for den intravitreale injeksjonen.
6. Erstatt nålen med en egnet steril nål, og press forsiktig ut overflødig løsning fra sprøyten. Stempelspissen skal stå i flukt med 0,1 ml-markeringen på sprøyten (tilsvarende 0,125 mg okriplasmin) (**figur 4**).
7. Injisér 0,1 ml av oppløsningen umiddelbart i det midtre glasslegemet.
8. Hetteglasset og alle ubrukte rester av oppløsningen skal kastes etter én gang bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



Figur 1

Figur 2

Figur 3

Figur 4

### Informasjon om oppbevaring

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen, som er angitt på etiketten og på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i fryser ( $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ).

Etter tining

Det uåpnede hetteglasset i originalpakningen beskyttet mot lys, kan oppbevares i opptil 1 uke i kjøleskap ( $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ ). Den nye utløpsdatoen etter åpning skal beregnes og noteres på pakningen før pakningen plasseres til oppbevaring i kjøleskapet.

Når legemidlet er tatt ut av fryseren eller kjøleskapet, kan det oppbevares i en temperatur under  $25\text{ °C}$  i opptil 8 timer. Ved endt 8-timers periode må produktet enten brukes eller kastes.

Hetteglasset skal ikke frys på nytt etter tining.

Etter åpning

Av mikrobiologiske hensyn må legemidlet brukes umiddelbart etter at det er åpnet. Hetteglasset og rester av oppløsningen må kastes etter én gangs bruk.