

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,375 mg okriplazmínu* v 0,3 ml roztoku (1,25 mg/ml). To poskytuje použiteľné množstvo na jednu dávku 0,1 ml obsahujúcu 0,125 mg okriplazmínu.

*Okriplazmín je skrátaná forma ľudského plazmínu vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v exprimačnom systéme *Pichia pastoris*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).
Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

JETREA je liek indikovaný u dospelých na liečbu vitreomakulárnej trakcie (VMT) vrátane prípadov, keď je spojená s dierou makuly s priemerom menším ako alebo rovným 400 mikrónov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

JETREA sa môže podávať iba kvalifikovaným očným lekárom, ktorý má skúsenosti s intravitreálnymi injekciami. Diagnóza vitreomakulárnej trakcie (VMT) má zahŕňať úplný klinický obraz vrátane anamnézy pacienta, klinického vyšetrenia a vyšetrenia pomocou v súčasnosti schválených diagnostických metód, ako je optická koherentná tomografia (OKT).

Dávkovanie

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekčný roztok je pripravený na použitie a ďalšie riadenie nie je potrebné. Odporúčaná dávka je 0,125 mg v 0,1 ml roztoku, ktorá sa podáva prostredníctvom intravitreálnej injekcie do postihnutého oka jednorazovo ako jedna dávka. Každá injekčná liekovka sa má použiť iba raz a na liečbu iba jedného oka. Liečba liekom JETREA v druhom oku sa neodporúča súbežne alebo v priebehu 7 dní od počiatočnej injekcie kvôli sledovaniu liečby po injekcii vrátane možného zhoršeného videnia okom, do ktorého sa podala injekcia. Opakované podávanie do rovnakého oka sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pokyny na sledovanie po podaní injekcie, pozri časť 4.4.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne formálne štúdie s liekom JETREA.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá žiadna úprava dávky ani žiadne osobitné zváženia (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne formálne štúdie s liekom JETREA. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nepredpokladá žiadna úprava dávky ani žiadne osobitné úvahy (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

Staršie osoby sa skúmali v klinických štúdiách. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Nepredpokladá sa význam pri použití lieku JETREA u detí mladších ako 18 rokov pre indikáciu vitreomakulárna trakcia (VMT) vrátane prípadov, kedy je spojená s dierou makuly s priemerom menším ako alebo rovným 400 mikrónov. V súčasnosti dostupné údaje o použití u pediatrickej populácie sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Jednorazová injekčná liekovka iba na intravitreálne použitie.

Podľa uváženia ošetrojúceho očnému lekárovi sa môžu podať predoperačné antibiotické kvapky.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Podanie intravitreálnej injekcie sa má vykonať v kontrolovaných aseptických podmienkach, čo zahŕňa použitie chirurgickej dezinfekcie rúk, sterilných rukavíc, sterilného rúška, sterilného rozvierača očnému viečka (alebo jeho ekvivalentu) a dostupnosť sterilnej paracentézy (ak sa vyžaduje). Pred podaním injekcie sa má dezinfikovať koža v okolí oka, očné viečko a povrch oka a má sa podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok v súlade so štandardnou lekárskou praxou.

Podat' sa má len 0,1 ml z celkového objemu 0,3 ml roztoku v injekčnej liekovke. Nadbytočný objem sa má pred podaním injekcie vytlačiť, aby bola podaná jedna dávka 0,1 ml obsahujúca 0,125 mg okriplazmínu. Informácie o zaobchádzaní s liekom, pozri časť 6.6.

Injekčná ihla sa má vpichnúť 3,5 – 4,0 mm posteriórne vzhľadom na limbus smerom k stredu dutiny sklovca tak, aby ste sa vyhli horizontálnemu meridiánu. Injekčný objem 0,1 ml sa potom vstrekuje do stredu sklovca.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Aktívne alebo predpokladané očné alebo periokulárne infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie po podaní injekcie

JETREA sa podáva iba prostredníctvom intravitreálnej injekcie. Intravitreálne injekcie sa používajú pri vnútroočnom zápale/infekcii, vnútroočnom krvácaní a zvýšenom vnútroočnom tlaku (IOP). Vždy je nutné použiť vhodné aseptické techniky podania injekcie. Po podaní intravitreálnej injekcie treba pacientov sledovať, či sa u nich nevyskytnú nejaké vedľajšie účinky, ako napríklad (okrem iného) vnútroočný zápal/infekcia a zvýšenie IOP. Do 60 minút po injekčnom podaní lieku JETREA sa pozorovali dočasné zvýšenia IOP vrátane prechodnej slepoty a nedostatočnej perfúzie zrkovitého nervu. Sledovanie zvýšenia IOP môže pozostávať z kontroly perfúzie hlavy zrkovitého nervu hneď po podaní injekcie a tonometrie do 30 minút po podaní injekcie. Vnútroočný zápal/infekciu možno vyhodnotiť pomocou biomikroskopie od 2 do 7 dní po podaní injekcie. Pacientov treba poučiť, aby okamžite hlásili príznaky naznačujúce vnútroočný zápal/infekciu alebo akékoľvek iné zrkovité alebo očné príznaky. Ak sa vyskytnú ktorékoľvek z vyššie uvedených udalostí, pacienta treba liečiť v súlade so štandardnou lekárskou praxou.

Bilaterálna liečba

Bezpečnosť a účinnosť lieku JETREA podaného do oboch očí naraz sa neskúmali. Preto sa podanie do oboch očí naraz neodporúča.

Opakované podávanie

Opakované podávanie lieku JETREA do toho istého oka nebolo dostatočne preskúmané, a preto sa neodporúča.

Populácia so žiadnymi alebo s obmedzenými údajmi

Liek JETREA sa neskúmal u pacientov s dierami makuly s veľkým priemerom (> 400 mikrónov), s vysokou myopiou (sférická korekcia > 8 dioptrií alebo axiálna dĺžka > 28 mm), u pacientov bez očnej šošovky (afakia), s regmatogénnym odlupovaním sietnice v anamnéze, s nestabilnou zonulou šošovky, s nedávno vykonaným očným chirurgickým zákrokom alebo podaním vnútroočnej injekcie (vrátane laserovej liečby), s proliferatívnou diabetickou retinopatiou, ischemickými retinopatiami, retinálnymi žilovými oklúziami, exsudatívnou vekom podmienenou degeneráciou makuly (AMD) a krvácaním do sklovca. Liečba sa u takýchto pacientov neodporúča.

Skúsenosti s pacientmi s neproliferatívnou diabetickou retinopatiou, závažným úrazom oka alebo uveitídou v anamnéze (vrátane aktívneho závažného zápalu) sú obmedzené. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať obozretne.

Iné

Možnosť sublúxie šošovky alebo fakodonézy sa nemôže vylúčiť. Ak sa vyskytne takáto udalosť, má sa liečiť podľa štandardnej lekárskej praxe. Pacienti majú byť náležite monitorovaní (pozri časť 4.8 a 5.3).

U pacientov s epiretinálnou membránou (ERM) alebo s priemerom VMA > 1500 mikrónov je účinok okriplazmínu (najmä vo vyvolaní odpuchnutia vitreomakulárnej adhézie alebo docielenia celkového odlúčenia zadnej plochy sklovca [posterior vitreous detachment, PVD]) znížený (pozri časť 5.1).

Počas prvého týždňa po injekcii existuje riziko signifikantného zhoršenia zrakovej ostrosti. Pacienti sa majú primerane sledovať (pozri časť 4.8).

Očné vyšetrenia môžu byť po podaní lieku JETREA abnormálne. K týmto vyšetreniam patrí optická koherenčná tomografia (OCT), oftalmoskopia (foveolárny reflex), test farebného videnia (Roth 28-hue) a plné pole ERG. Treba to vziať na vedomie pri použití týchto testov na diagnostiku alebo monitorovanie iných stavov (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie.

Okriplazmín je proteolytický enzým s aktivitou serínovej proteázy, ktorý môže byť prítomný v oku po dobu niekoľkých dní po podaní intravitreálnej injekcie (pozri časť 5.2). Podávanie s inými liekmi do rovnakého oka s krátkym časovým odstupom môže ovplyvniť aktivitu oboch liekov, a preto sa neodporúča.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o súbežnom používaní okriplazmínu s inhibítormi VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor), a preto sa neodporúča.

Nepredpokladajú sa žiadne systémové interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o použití lieku JETREA u gravidných žien. Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity. Po podaní intravitreálnej injekcie sa predpokladá veľmi nízka systémová

expozícia lieku JETREA. JETREA sa má použiť počas tehotenstva iba vtedy, ak klinický prínos preváži potenciálne riziká.

Dojčenie

Nie je známe, či sa JETREA vylučuje do ľudského materského mlieka. JETREA sa má použiť počas dojčenia iba vtedy, ak klinický prínos preváži potenciálne riziká.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch lieku JETREA na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Podanie intravitrealnej injekcie lieku JETREA môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje kvôli prechodným poruchám zraku (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, až kým neustúpia poruchy zraku.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Odporúčanou dávkou 0,125 mg lieku JETREA sa liečilo viac ako 1 400 pacientov v intervenčných klinických štúdiách.

Všetky nežiaduce reakcie boli očné. V 3 klinických štúdiách so sledovaním od 6 mesiacov (TG-MV-006 a TG-MV-007) do 24 mesiacov (TG-MV-014) medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie patrili zákaly sklovca, bolesť očí, fotopsia a chromatopsia, ako aj krvácanie do spojoviek v dôsledku podania injekcie. Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytovala počas prvého týždňa po podaní injekcie. Väčšina z týchto reakcií mala nezávažnú povahu, miernu až strednú intenzitu a ustúpila do 2 až 3 týždňov. Informácie o odznení konkrétnych udalostí, ako je chromatopsia a zmeny ERG, sa nachádzajú v príslušnom odseku v časti Popis vybraných nežiaducich reakcií.

Klinicky najvýznamnejšie nežiaduce reakcie zahŕňali prechodnú slepotu, trhliny sietnice, odlupovanie sietnice, subluxáciu šošovky a progresiu makulárnej diery.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka obsahuje súhrn nežiaducich reakcií, ktoré boli hlásené v liečenom oku v klinických štúdiách a/alebo v post-marketingových hláseniach.

Boli tiež hlásené zrakové symptómy pozorované v kontralaterálnom oku alebo bilaterálne.

Nežiaduce reakcie s primeranou možnosťou kauzality na podanie injekcie alebo liek JETREA sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v zostupnom poradí podľa závažnosti.

Poruchy oka	<p><u>Veľmi časté</u> Zákaly sklovca, bolesť očí, krvácanie do spojoviek, chromatopsia *</p> <p><u>Časté</u> Znížená zraková ostrosť*, zhoršenie zraku¹⁾, defekt vizuálneho poľa²⁾, rozmazané videnie, krvácanie do sietnice, krvácanie do sklovca, diera makuly*, makulárna degenerácia, degenerácia sietnice, makulárny edém³⁾, edém sietnice⁴⁾, epitelopatia pigmentu sietnice, metamorfopsia, edém spojoviek, edém očného viečka, vitritída, bunky v prednej očnej komore, odlesk v prednej komore, iritída, fotopsia, hyperémia spojoviek, očná hyperémia, odlupovanie sklovca, podráždenie oka, suché oko, pocit cudzieho telieska v oku, svrbenie oka, nepríjemný pocit v oku, fotofóbia, zvýšené slzenie</p> <p><u>Menej časté</u> Prechodná slepota, subluxácia šošovky*, trhliny sietnice⁵⁾, odlupovanie sietnice⁵⁾, šerosleposť, narušený pupilárny reflex, diplópia, hyféma, mióza, nerovnaké zreničky, abrázia rohovky, zápal prednej očnej komory, zápal oka, podráždenie spojoviek</p>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<p><u>Veľmi časté</u> Abnormálny retinogram*, abnormálny test farebného videnia†</p> <p><u>Časté</u> Zvýšený vnútroočný tlak, abnormálny makulárny reflex, abnormálna optická koherenčná tomografia (OCT)*</p>

* pozri časť "Popis vybraných nežiaducich reakcií"

1) vrátane nejasného videnia

2) vrátane skotómu

3) vrátane cystoidného makulárneho edému

4) vrátane subretinálnej tekutiny

5) udalosti vyskytujúce sa pred vitrektómiou

† na základe testu farebného videnia Roth 28-hue. Pozri tiež časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená zraková ostrosť

V placebom kontrolovaných pivotných štúdiách fázy III (TG-MV-006 a TG-MV-007) malo 7,7 % pacientov liečených liekom JETREA a 1,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo, akútnu ≥ 2 -riadkovú (≥ 10 písmen ETDRS) stratu najlepšie korigovanej zrakovkej ostrosti (BCVA) v priebehu prvého týždňa po injekcii bez iného vysvetlenia pre zmenu. Zhoršenie zrakovkej ostrosti odznelo do konca štúdií v prípade väčšiny pacientov liečených liekom JETREA (80,6 %), ale u niektorých pacientov nedošlo k zotaveniu napriek vitrektómii. Priemerný čas do odznenia bol 22 dní.

V štúdiu TG-MV-014 malo akútnu ≥ 2 -riadkovú stratu BCVA počas prvého týždňa po injekcii, 2,8 % pacientov liečených liekom JETREA a 1,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zo 4 pacientov liečených liekom JETREA s akútnym zhoršením zrakovkej ostrosti sa u 3 pacientov zraková ostrosť zlepšila po vitrektómii. Odporúčania pre sledovanie, pozri časť 4.4.

Chromatopsia (vrátane dyschromatopsie a abnormálneho testu farebného videnia)

U pacientov, ktorým bol injekčne podaný liek JETREA, boli hlásené zmeny farebného videnia (vrátane videnia so žltkastým nádychom a abnormálneho testu farebného videnia Roth 28-hue) ako veľmi častá nežiaduca reakcia. Väčšina udalostí bola nezávažná, mierna a zvyčajne sa vyriešili spontánne. Medián času do vyriešenia bol 3 mesiace.

Abnormálny retinogram

U pacientov, ktorým sa injekčne podal liek JETREA, boli hlásené zmeny na elektroretinografe (ERG) (pokles amplitúd vln a aj b) ako veľmi častá nežiaduca reakcia; vo väčšine prípadov boli hlásené aj porucha zraku a chromatopsia.

V štúdií TG-MV-014 podskupina 40 pacientov liečených liekom JETREA systematicky podstúpila testovanie ERG; zmeny ERG, ktoré sa vyvinuli u 16 zo 40 pacientov, odznali u väčšiny pacientov (13 zo 16). Medián času do vyriešenia bol 6 mesiacov. Zmeny ERG nenaznačovali prognózu negatívnych výsledkov v zmysle zrakovej ostrosti; zrková ostrosť sa zlepšila alebo zachovala u 15 zo 16 pacientov v porovnaní s východiskovým bodom.

Porušenia sietnice (trhliny a odlupovanie)

V placebom kontrolovaných kľúčových štúdiách fázy III (TG-MV-006 a TG-MV-007) boli porušenia sietnice (trhliny a odlupovanie) hlásené u 1,9 % pacientov, ktorým bol injekčne podaný liek JETREA, v porovnaní so 4,3 % pacientov, ktorým bolo injekčne podané placebo. Väčšina z týchto udalostí sa vyskytla v oboch skupinách počas vitrektómie alebo po nej. Miera výskytu odlupovania sietnice pred vitrektómiou bola v skupine s liekom JETREA na úrovni 0,4 % a v skupine s placebom nebola žiadna, kým výskyt trhlín sietnice (bez odlupovania) pred vitrektómiou bol v skupine s liekom JETREA na úrovni 0,2 % a v skupine s placebom 0,5 %.

V štúdií TG-MV-014 boli trhliny sietnice hlásené u 1,4 % pacientov, ktorí dostávali injekcie lieku JETREA a u 6,8 % príjemcov placeba; výskyt odlupovania sietnice bol 1,4 % v oboch skupinách. V skupine, ktorá dostávala placebo, sa nevyskytli žiadne udalosti pred vitrektómiou. V skupine liečenej liekom JETREA sa trhliny sietnice vyskytli u 1 pacienta (0,7 %) a odlupovanie sietnice na 0. až 7. deň po podaní injekcie.

Diera makuly

V placebom kontrolovaných pivotných štúdiách fázy III (TG-MV-006 a TG-MV-007) boli hlásené udalosti diery makuly (vrátane progresie aj nových prípadov) u 6,7 % zo všetkých pacientov, ktorým bol injekčne podaný liek JETREA, v porovnaní so 9,6 % pacientov, ktorým bolo injekčne podané placebo v 6. mesiaci.

V štúdií TG-MV-014 boli hlásené udalosti diery makuly (vrátane progresie aj nových prípadov) u 15,8 % pacientov liečených liekom JETREA v porovnaní s 13,5 % príjemcov placeba v 24. mesiaci. Miery skorej progresie diery makuly plnej hrúbky sietnice (až do 7. dňa po injekcii) na úrovni RPE (epitel retinálneho pigmentu) boli vyššie u pacientov liečených liekom JETREA v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo. Miery progresie po 6. mesiaci však boli vyššie v skupine liečenej placebom ako u pacientov liečených liekom JETREA. Každé pretrvávanie alebo progresia diery makuly sa majú liečiť podľa zvyčajnej praxe.

Subluxácia šošovky/fakodonéza

V klinických štúdiách u dospelých bol hlásený jeden prípad subluxácie šošovky/fakodonézy a zdá sa, že pravdepodobne súvisí s liečbou liekom JETREA. V pediatrickej štúdií vyhodnocujúcej liek JETREA ako doplnkovú liečbu k vitrektómii bol hlásený jeden prípad subluxácie u predčasne narodeného dieťaťa, ktoré dostalo jednorazovú intravitreálnu injekčnú dávku 0,175 mg lieku JETREA. Subluxácia šošovky bola pozorovaná u 3 živočíšnych druhov pri koncentráciách okriplazmínu nad stanovenou klinickou koncentráciou (pozri časť 5.3).

Na základe proteolytickej aktivity okriplazmínu z predklinických a klinických nálezov sa nedá vylúčiť možnosť subluxácie šošovky alebo fakodonézy. Ak sa vyskytne takýto prípad, musí sa liečiť v súlade so štandardnou lekárskou praxou.

Abnormálna optická koherenčná tomografia

V štúdií TG-MV-014 sa vo východiskovom bode veľmi často pozoroval neúplný pás vnútorného segmentu/vonkajšieho segmentu (IS/OS) v centrálnej oblasti, ktorý sa tiež nazýva elipsoidná zóna (65,8 % v skupine liečenej liekom JETREA a 62,2 % v skupine liečenej placebom). Po liečbe sa však pozorovala zmena z intaktného IS/OS pásu vo východiskovom bode na neúplný IS/OS pás v centrálnej oblasti u vyššieho počtu pacientov v skupine liečenej liekom JETREA v neskoršom časovom bode v porovnaní so skupinou liečenou placebom (7,7 %, respektíve 2,8 % na 28. deň). Mimo centrálnej

oblasti sa pozorovali abnormálne aspekty pásu IS/OS, ktoré sa pripisujú lieku JETREA, až u 10 % pacientov.

V neintervenčných štúdiách a v hláseniach po uvedení lieku na trh sa vyskytli prípady narušenia elipsoidnej zóny v centrálnej oblasti a mimo nej. Vo väčšine prípadov sa pozorovala obnova do 6 mesiacov. V súvislosti s týmito udalosťami bola hlásená subretinálna tekutina a prejavy a príznaky narušenej fotoreceptorovej funkcie vrátane zhoršenia zrakovej ostrosti (v niektorých prípadoch závažné).

Odporúčania týkajúce sa sledovania, pozri časť 4.4. Vo všetkých vyššie uvedených situáciách sa odporúča pravidelné sledovanie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické údaje o účinkoch predávkovania liekom JETREA sú obmedzené. Hlásený bol jeden prípad náhodného predávkovania 0,250 mg okriplazmínu (dvojnásobok odporúčanej dávky). Pacient mal zníženú BCVA o 21 písmen ETDRS od základnej hodnoty, ktorá sa na konci štúdie vrátila na 9 písmen od základnej hodnoty. U pacienta sa tiež rozvinuli mierna hyperémia spojoviek, zápal oka a mióza, ktoré sa vyriešili pomocou kortikosteroidových očných instilácií.

V prípade predávkovania sa odporúča dôkladné sledovanie. V prípade výskytu nežiaducej reakcie sa postupuje v súlade so štandardnou lekárskou praxou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, Iné oftalmologiká, ATC kód: S01XA22.

Spôsob účinku

Okriplazmín vykazuje proteolytickú aktivitu voči proteínovým zložkám tela sklovca a vitreoretinálnemu rozhraniu (VRI) (napr. laminín, fibronektín a kolagén) a snaží sa rozpustiť proteínovú maticu, ktorá je zodpovedná za abnormálnu vitreomakulárnu adhéziu (VMA). Tesná väzba proteínových zložiek v rámci makulárnej oblasti VRI prispieva k vitreomakulárnej trakkcii (VMT), čo vedie k zhoršeniu zraku alebo k vytvoreniu dier makuly.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

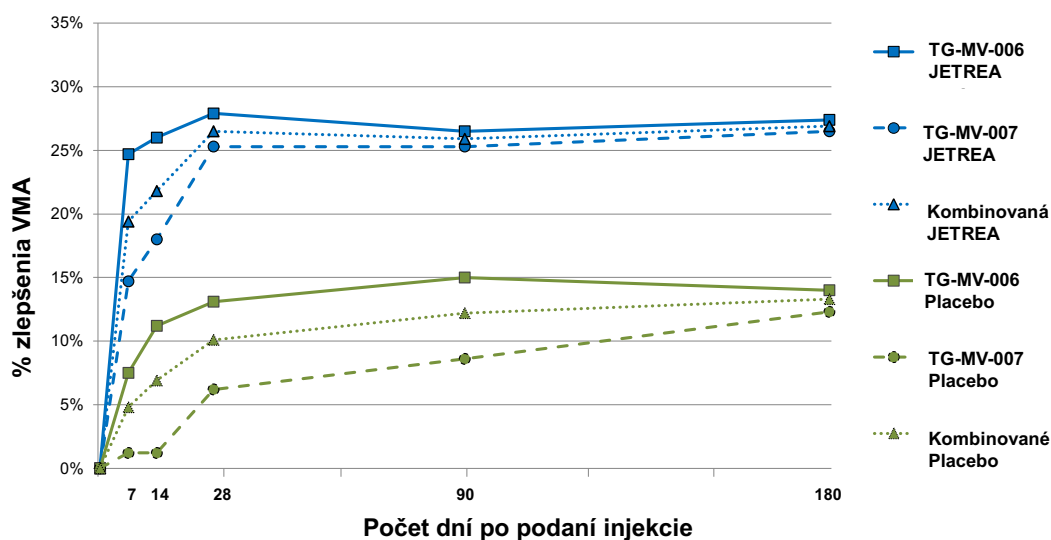
Klinická účinnosť a bezpečnosť lieku JETREA pri liečbe vitreomakulárnej trakkcie (VMT) sa posudzovala v 3 dvojito zaslepených štúdiách.

Štúdie TG-MV-006 a TG MV-007

Účinnosť lieku JETREA bola preukázaná v 2 kľúčových multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 6-mesačných štúdiách u pacientov s VMT. Spolu bolo randomizovaných do týchto dvoch štúdií 652 pacientov (JETREA 464, placebo 188).

V oboch kľúčových štúdiách bol podiel pacientov, u ktorých sa dosiahlo zlepšenie VMA na 28. deň (primárny ukazovateľ), výrazne ($p \leq 0,003$) vyšší v skupine s liekom JETREA než v skupine s placebom. Rozdiel bol naďalej štatisticky významný v 6. mesiaci v každej štúdií ($p \leq 0,024$). V integrovaných údajoch sa dosiahlo vyličenie VMA na 28. deň u 26,5 % pacientov v skupine s liekom JETREA v porovnaní s 10,1 % pacientov v skupine s placebom ($p < 0,001$). Rozdiel sa zachoval od 7. dňa až do 6. mesiaca (**obrázok 1**).

Obrázok 1: Podiel pacientov so zlepšením VMA do 180. dňa (6. mesiac) (TG-MV-006, TG-MV-007 a integrované údaje)



Počas všetkých dní po injekcii: $p \leq 0,024$ v TG-MV-006, $p \leq 0,009$ v TG-MV-007, $p < 0,001$ v integrovaných údajoch

U pacientov, ktorí vo východiskovom stave nemali ERM, bolo dosiahnutie zlepšenia VMA na 28. deň pravdepodobnejšie v porovnaní s pacientmi, ktorí mali vo východiskovom stave ERM. V integrovaných údajoch bola rýchlosť zlepšenia VMA na 28. deň vyššia u pacientov liečených liekom JETREA v porovnaní s placebom v oboch podskupinách bez ERM (37,4 % v porovnaní so 14,3 %, $p < 0,001$) aj s ERM (8,7 % v porovnaní s 1,5 %, $p = 0,046$).

U pacientov, ktorí mali vo východiskovom stave menší priemer VMA ($\leq 1\,500$ mikrónov) bolo dosiahnutie zlepšenia VMA na 28. deň pravdepodobnejšie v porovnaní s pacientmi, ktorí mali priemer $> 1\,500$ mikrónov. V integrovaných údajoch bola rýchlosť zlepšenia VMA na 28. deň vyššia u pacientov liečených liekom JETREA v porovnaní s placebom v oboch podskupinách vo východiskovom stave s VMA $\leq 1\,500$ mikrónov (34,7 % v porovnaní so 14,6 %, $p < 0,001$) aj vo východiskovom stave s VMA $> 1\,500$ mikrónov (5,9 % v porovnaní s 0 %, $p = 0,113$).

V integrovaných údajoch bola diera makuly v plnej hrúbke sietnice (FTMH) prítomná vo východiskovom bode u 106/464 (22,8 %) pacientov v skupine s liekom JETREA a u 47/188 (25 %) pacientov s placebom. Z týchto bol podiel pacientov, ktorí dosiahli zacelenie FTMH bez vitrektómie na 28. deň, vyšší v skupine s liekom JETREA než v skupine s placebom (40,6 % v porovnaní s 10,6 %, v uvedenom poradí; $p < 0,001$). Rozdiel sa zachoval až do konca štúdií (6. mesiac).

Výrazne vyšší percentuálny podiel pacientov liečených liekom JETREA dosiahol celkové PVD na 28. deň v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (integrované údaje: 13,4 % v porovnaní s 3,7 %, v uvedenom poradí; $p < 0,001$).

Počas štúdií sa môže vykonať vitrektómia podľa uváženia skúšajúceho lekára. U pacientov liečených liekom JETREA bola menšia pravdepodobnosť vitrektómie na konci štúdie (6. mesiac) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (integrované údaje: 17,7 % v porovnaní s 26,6 %, v uvedenom poradí; $p = 0,016$).

Vyšší podiel pacientov liečených liekom JETREA dosiahol zlepšenie BCVA o ≥ 2 alebo ≥ 3 riadky (bez ohľadu na vitrektómiu) v 6. mesiaci (28,0 % a 12,3 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (17,1 % a 6,4 %) ($p = 0,003$ a $p = 0,024$, v uvedenom poradí). Okrem toho podiel pacientov dosiahol zlepšenie BCVA o ≥ 2 alebo ≥ 3 riadky bez vitrektómie v prospech lieku JETREA v 6. mesiaci (23,7 % v porovnaní s 11,2 %, $p < 0,001$ pre dosiahnutie zlepšenia o ≥ 2 riadky a 9,7 % v porovnaní s 3,7 %, $p = 0,008$ pre dosiahnutie zlepšenia o ≥ 3 riadky).

Integrovaná analýza dotazníka č. 25 o zrakových funkciách (VFQ-25) podľa Národného oftalmologického inštitútu National Eye Institute preukázala numerický rozdiel v prospech lieku JETREA v porovnaní s placebom na každej podstupnici aj zlepšenia kombinovaného skóre. Rozdiel v prípade zlepšenia skóre na podstupnici všeobecného hodnotenia zrakovéj ostrosti bol štatisticky významný (6,1 JETREA v porovnaní s 2,1 v prípade placebo, $p = 0,024$).

Štúdia TG-MV-014

Účinnosť lieku JETREA sa tiež potvrdila v randomizovanej dvojito zaslepenej 24-mesačnej štúdií kontrolovanej placebom u pacientov s VMT, ktorá bola dokončená od schválenia prvého povolenia na uvedenie lieku na trh. V tejto štúdií bolo randomizovaných celkovo 220 pacientov (JETREA 146, placebo 74).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie VMA na 28. deň (primárny parameter), bol 41,7 % v skupine liečenej liekom JETREA v porovnaní s 6,2 % pacientov v skupine s placebom ($p < 0,001$). Tento účinok sa v priebehu času zachoval a zlepšenie VMA bolo konzistentne väčšie v skupine liečenej liekom JETREA pri každej návšteve za účelom podania injekcie v rámci štúdie v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo.

V tejto štúdií bolo FTMH prítomné vo východiskovom bode u 50/145 (34,5 %) a 26/73 (35,6 %) pacientov v skupine liečenej liekom JETREA, respektíve s placebom: z toho 30 % pacientov liečených liekom JETREA a 15,4 % pacientov v skupine s placebom malo uzavretie FTMH bez operácie v 24. mesiaci. Vo všetkých prípadoch sa to pozorovalo do 3. mesiaca.

Podiel pacientov, ktorí podstúpili vitrektómiu, bol menší v skupine liečenej liekom JETREA ako v skupine s placebom pri všetkých návštevách. V 24. mesiaci boli tieto podiely 48/145 (33,3 %), respektíve 32/73 (43 %). Najčastejším dôvodom vykonania vitrektómie bolo FTMH (u 24,8 % pacientov liečených liekom JETREA a u 23,3 % pacientov s placebom). Podiel pacientov, ktorí podstúpili vitrektómiu pre udalosť VMA/VMT, bol 8,3 % v skupine liečenej liekom JETREA v porovnaní s 19,2 % v skupine s placebom.

Podiel pacientov, u ktorých sa zlepšilo BCVA o ≥ 2 alebo ≥ 3 riadky v 6. mesiaci bez ohľadu na vitrektómiu, bol trochu vyšší v skupine liečenej liekom JETREA (36,2 %, 18,6 %) ako v skupine s placebom (28,6 %, 13,1 %). V 24. mesiaci bol podiel pacientov so zlepšením BCVA o ≥ 2 riadky oproti začiatku väčší v skupine liečenej liekom JETREA ako v skupine liečenej placebom (50,5 % vs. 39,1 %). Podiel pacientov so zlepšením o ≥ 3 riadky oproti začiatku bol väčší len v skupine liečenej liekom JETREA (23,4 % vs. 12,8 %) v podskupine bez FTMH vo východiskovom bode. Zlepšenie BCVA o ≥ 2 alebo ≥ 3 riadky bez vitrektómie bolo v prospech lieku JETREA v porovnaní s placebom v 6. mesiaci (26,8 %, 14,0 %, vs. 15,62 %, 6,2 %) a v 24. mesiaci (31,9 %, 16,8 %, vs. 11,7 %, 4,1 %).

Zlepšenie zloženého skóre na stupnici a podstupnici VFQ-25 o ≥ 5 bodov dosiahol bez ohľadu na vitrektómiu pri všetkých návštevách väčší podiel pacientov v skupine liečenej liekom JETREA. V 24. mesiaci dosiahlo zlepšenie zloženého skóre na stupnici VFQ-25 o ≥ 5 bodov 51,4 % pacientov liečených liekom JETREA v porovnaní s 30,1 % v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek JETREA vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pri liečbe vitreomakulárnej trakcie (VMT) vrátane prípadov, kedy je spojená s dierou makuly s priemerom menším ako alebo rovným 400 mikrónov (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť okriplazmínu u pediatrických pacientov s plánovanou vitrektómiou bola skúmaná v štúdií TG-MV-009. Jedna intravitreálna injekcia o dávke 0,175 mg (nad hranicou odporúčanej dávky), alebo placebo, bola injikovaná do stredu sklovca 24 očí u detí vo veku od 0 do 16 rokov, 30 až 60 minút pred plánovaným začiatkom vitrektómie. Hlavnými dôvodmi pre podstúpenie vitrektómie boli odlúpenie sietnice a retinopatia nedonosených detí. Liečba okriplazmínom nepreukázala vplyv na mieru odlúčenia zadnej plochy sklovca, stupeň skvapalnenia sklovca, mieru okamžitého pooperačného prichytenia sietnice, vývoj proliferatívnej vitreoretinopatie alebo stupeň

retinopatie nedonosených detí. Bezpečnostné nálezy získané zo štúdie TG-MV-009 boli v súlade so známym bezpečnostným profilom lieku JETREA. Na základe výsledkov z danej štúdie sa neodporúča použitie lieku JETREA ako doplnok vitrektómie u detí na uľahčenie oddelenia a odstránenia sklovca.

Etnicita

V skupinách inej než bielej rasy sú skúsenosti obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hladiny okriplazmínu v sklovci po intravitreálnom podaní rýchlo klesajú. V klinickej štúdiu u pacientov, u ktorých sa plánuje vykonať vitrektómia a ktorí dostali dávku 0,125 mg lieku JETREA (čo zodpovedá teoretickej počiatočnej koncentrácii 29 µg/ml v sklovci), dosahovala stredná aktivita okriplazmínu 2–4 hodiny po podaní injekcie 9 % z teoretickej počiatočnej koncentrácie a po 7. dňoch bola pod dolnou kvantifikačnou úrovňou.

Z dôvodu malej podanej dávky (0,125 mg) sa po intravitreálnom injekčnom podaní neočakávajú detekovateľné hladiny okriplazmínu v systémovom obeh.

Ak sa okriplazmín podá intravenózne, prechádza do endogénnej dráhy proteínového katabolizmu, počas ktorej sa rýchlo deaktivuje prostredníctvom jeho interakcií s inhibítormi proteázy α_2 -antiplazmínom alebo α_2 -makroglobulínom. Neaktívny komplex okriplazmínu/ α_2 -antiplazmínu sa eliminuje z obehu s polčasom ($t_{1/2}$) niekoľkých hodín.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na preskúmanie farmakokinetických vlastností okriplazmínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže po intravitreálnom podaní sa predpokladá veľmi nízka systémová expozícia.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na preskúmanie farmakokinetických vlastností okriplazmínu u pacientov s poruchou funkcie pečene, keďže po intravitreálnom podaní sa predpokladá veľmi nízka systémová expozícia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Intravitreálna toxicita okriplazmínu sa vyhodnocovala u králikov, opíc a malých ošípaných. Okriplazmín vyvolával vznik zápalovej reakcie a prechodných zmien ERG u králikov a opíc, zatiaľ čo u malých ošípaných sa nepozoroval žiadny zápal ani zmeny ERG. U králikov a opíc mal výskyt bunkových infiltrátov sklovca tendenciu postupom času vymiznúť. U opíc po podaní 125 µg do jedného oka (koncentrácia 68 µg/ml v sklovci) sa ERG úplne obnovil do 55. dňa. Subluxácia šošovky sa pozorovala u 3 druhov pri koncentráciách okriplazmínu v sklovci na úrovni 41 µg/ml alebo vyššej, čo je koncentrácia nad plánovanou klinickou koncentráciou 29 µg/ml. Tento účinok sa zdá byť závislý od dávky a bol pozorovaný u všetkých zvierat, ktorým sa okriplazmín podal intravitreálne viac ako jeden raz. U králikov a opíc sa pozorovali patologické zmeny súvisiace s vnútroočným krvácaním. Zostáva nejasné, či toto krvácanie súvisí so samotným podaním injekcie alebo s podaním okriplazmínu. Po intravitreálnom podaní okriplazmínu sa nepozorovala žiadna systémová toxicita.

Systémová toxicita okriplazmínu sa vyhodnocovala u potkanov aj psov. Intravenózne podanie dávky 10 mg/kg bolo vo všeobecnosti dobre znášané u potkanov aj psov, bez ohľadu na to, či išlo o jednorazovú dávku alebo opakovanú dávku.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o karcinogenosti, mutagenosti ani reprodukčnej a vývojovej toxicite.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný (NaCl)
Manitol
Kyselina citrónová
Hydroxid sodný (NaOH) (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (HCl) (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky pri uchovávaní v mrazničke ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Po rozmrazení

Neotvorená injekčná liekovka v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) až 1 týždeň. Je potrebné vypočítať nový dátum expirácie pri použití, ktorý má byť zaznamenaný na obale pred umiestnením do chladničky.

Keď je liek vybraný z mrazničky alebo chladničky, môže sa uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C až 8 hodín. Na konci tohto obdobia sa liek musí použiť alebo zlikvidovať.

Injekčnú liekovku neuchovávajú v mrazničke, ak už bola raz rozmrazená.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa tento liek musí použiť okamžite po otvorení. Injekčná liekovka a nepotrebovaná časť roztoku sa musia po jednorazovom použití zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v mrazničke ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).
Podmienky na uchovávanie po rozmrazení/otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,3 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklenená, typ I) uzavretej chlórbutylovou gumenou zátkou a modrým polypropylénovým odklápacím viečkom. Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

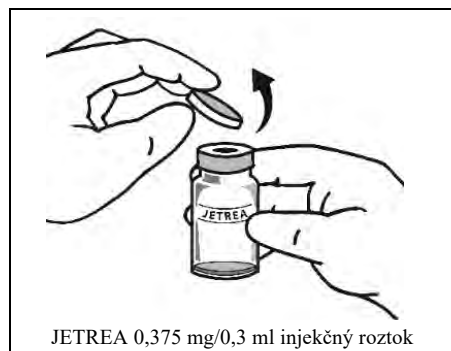
Injekčné liekovky sú určené iba na jedno použitie.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekčný roztok je pripravený na použitie a ďalšie riedenie nie je potrebné. Podat' sa má len 0,1 ml z celkového objemu 0,3 ml roztoku v injekčnej liekovke. Nadbytočný objem sa má pred podaním injekcie vytlačiť, aby bola podaná jedna dávka 0,1 ml obsahujúca 0,125 mg okriplazmínu.

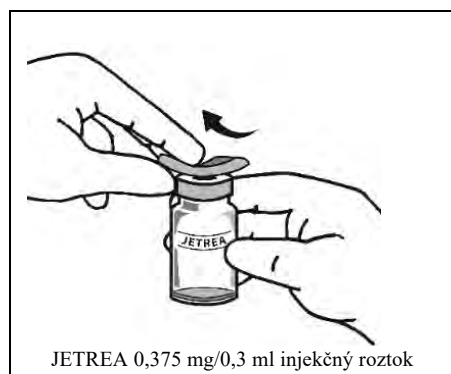
Pokyny na použitie

1. Vyberte injekčnú liekovku z mrazničky a nechajte ju rozmraziť pri izbovej teplote (trvá to približne 2 minúty).

2. Po úplnom rozmrazení odstráňte z injekčnej liekovky modré polypropylénové odklápacie viečko.

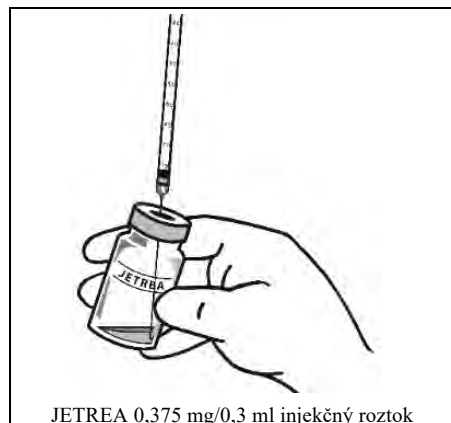


3. Vydezinfikujte vrchnú časť injekčnej liekovky pomocou tampónu navlhčeného v alkohole.

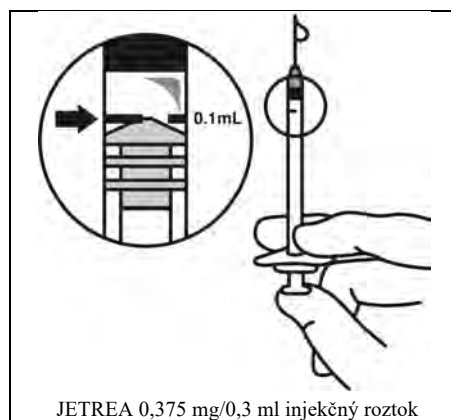


4. Vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku, či neobsahuje pevné častice. Použiť sa má len číry, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

5. Pomocou aseptickkej techniky natriahnite všetok zriedený roztok cez vhodnú sterilnú ihlu (injekčnú liekovku mierne nakloňte, aby sa uľahčilo natiehanie jej obsahu) a ihlu po natiehnutí obsahu injekčnej liekovky zlikvidujte. Túto ihlu nepoužite na podanie intravitrealnej injekcie.



6. Ihlu vymeňte za vhodnú sterilnú ihlu, opatrne vytlačte nadmerný objem z injekčnej striekačky pomalým stláčaním piestu tak, aby hrot piestu bol nastavený na značku 0,1 ml na injekčnej striekačke (čo zodpovedá 0,125 mg okriplazmínu).



7. Ihneď vstreknite do stredu sklovca 0,1 ml roztoku.

8. Injekčnú liekovku aj nespotrebovanú časť roztoku po jednorazovom použití zlikvidujte.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/13/819/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marca 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. decembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGICKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku odsúhlasí edukačný program s národným kompetentným správnym orgánom pred uvedením lieku na trh v každom členskom štáte.

Po diskusii a odsúhlasení národným kompetentným správnym orgánom má držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečiť v každom členskom štáte, kde bude liek JETREA na trhu, že pri a po uvedení lieku na trh poskytne všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa predpokladá, že budú používať liek JETREA, nasledujúce dokumenty:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)
- Informačné balíčky pre pacientov

Informačný balíček pre pacienta má byť poskytovaný v tlačenej a audio formáte a má obsahovať nasledujúce kľúčové časti:

- Písomná informácia pre používateľa
- Ako sa pripraviť na liečbu liekom JETREA
- Ako sa liek JETREA podáva
- Aké sú ďalšie kroky po liečbe liekom JETREA
- Kľúčové znaky a príznaky závažných nežiaducich udalostí
- Kedy vyhľadať okamžitú pomoc poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekčný roztok
okriplazmín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka obsahuje 0,375 mg okriplazmínu v 0,3 ml roztoku (1,25 mg/ml). To poskytuje použiteľné množstvo na jednu dávku 0,1 ml obsahujúcu 0,125 mg okriplazmínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, manitol, kyselina citrónová, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pripravené na použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravitreálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v mrazničke. Neotvorená injekčná liekovka sa po rozmrazení môže uchovávať až 1 týždeň v chladničke. Rozmrazený roztok použite do: ----- / ----- / -----

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/819/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcia
okriplazmín
Intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekčný roztok okriplazmín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jetrea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete liek Jetrea
3. Ako sa Jetrea používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Jetrea uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jetrea a na čo sa používa

Jetrea obsahuje liečivo okriplazmín.

Jetrea sa používa na liečbu dospelých s očným ochorením, ktoré sa nazýva vitreomakulárna trakcia (VMT), vrátane prípadov, keď je spojená s malou dierou v makule (stredná časť svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka).

VMT je spôsobená trakciou, ktorá vzniká z pretrvávajúceho priľnutia sklovca (gélový materiál v zadnej časti oka) k makule. Makula zabezpečuje centrálnu videnie, ktoré je potrebné na vykonávanie každodenných úloh, ako sú šoférovanie, čítanie a rozpoznávanie tvárí. VMT môže spôsobiť vznik príznakov, ako je skreslené alebo zhoršené videnie. Pri progresii ochorenia môže trakcia napokon spôsobiť vytvorenie diery v makule (nazýva sa diera makuly).

Jetrea funguje tak, že oddelí sklovec od makuly, a ak je prítomná diera makuly, túto pomôže zaceliť, čím môže znížiť výskyt príznakov spôsobených VMT.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete liek Jetrea

Jetrea vám nesmie byť podaná

- ak ste alergický na okriplazmín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte (alebo sa domnievate, že môžete mať) infekciu v oku alebo v jeho okolí.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára/očného lekára predtým, ako dostanete liek Jetrea.

Jetrea sa podáva injekčne do oka. Váš lekár/očný lekár vás bude sledovať v prípade, ak u vás po podaní injekcie dôjde k infekcii alebo výskytu iných komplikácií. Ak sa u vás po injekčnom podaní lieku Jetrea vyskytnú ktorékoľvek z očných príznakov uvedených v časti 4, okamžite kontaktujte svojho lekára/očného lekára.

Jetrea vám nebude podaná naraz do oboch očí.

Jetrea vám nebude podaná viac než raz do toho istého oka.

Ak máte alebo ste mali akékoľvek očné problémy alebo liečby očí, povedzte to svojmu lekárovi/očnému lekárovi. Váš lekár/očný lekár rozhodne o tom, či je pre vás vhodná liečba liekom Jetrea.

Deti a dospievajúci

Nepredpokladá sa význam pri použití lieku Jetrea u detí mladších ako 18 rokov. Použitie lieku Jetrea sa preto neodporúča v tejto skupine pacientov.

Iné lieky a Jetrea

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi/očnému lekárovi. Ak vám bol nedávno injekčne podaný liek do oka, informujte o tom svojho lekára/očného lekára. Tieto informácie sa zohľadnia pri vyhodnocovaní toho, či a kedy sa môže Jetrea podať injekčne do toho istého oka.

Tehotenstvo a dojčenie

Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním lieku Jetrea u tehotných ani dojčiacich žien. Jetrea sa nemá používať počas tehotenstva ani dojčenia, pokiaľ to váš lekár/očný lekár nebude považovať za jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom/očným lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po liečbe liekom Jetrea môže dôjsť k určitému dočasnému zhoršeniu zraku. V takomto prípade nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, až kým sa váš zrak nezlepší.

3. Ako sa Jetrea používa

Liek Jetrea musí podať kvalifikovaný očný lekár (očný špecialista), ktorý má skúsenosti s podávaním injekcií do oka.

Liek Jetrea sa podáva vo forme jednej injekcie do postihnutého oka. Odporúčaná dávka je 0,125 mg.

Váš lekár/očný lekár vás môže požiadať, aby ste používali antibiotické očné instilácie pred injekciou a po nej, aby sa zabránilo akejkoľvek nožnej infekcii oka.

V deň podania injekcie váš lekár/očný lekár použije antimikrobiálne očné kvapky a dôkladne vyčistí vaše oko, aby sa zabránilo infekcii. Váš lekár/očný lekár vám tiež podá lokálne anestetikum, aby sa zabránilo akejkoľvek bolesti pri podaní injekcie.

Po podaní injekcie bude váš lekár/očný lekár sledovať váš zrak.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára/očného lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás objavia po injekčnom podaní lieku Jetrea **ktorékoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára/očného lekára**. Váš lekár/očný lekár vás bude sledovať a v prípade potreby vykoná nápravné opatrenia.

- **Závažné** zhoršenie zraku bolo hlásené u najviac 1 z 10 pacientov do jedného týždňa po podaní lieku Jetrea. Toto je obvykle zvrätne a zvyčajne to ustúpi bez liečby.
- Príznaky ako bolesť oka, **zhoršujúce sa** sčervenania oka, **výrazne** neostrý alebo zhoršený zrak, **zvýšená** citlivosť na svetlo alebo **zvýšený** počet tmavých plávajúcich bodov v zornom poli

(plávajúce vložkové zákaly) sa tiež pozorovali u najviac 1 z 10 pacientov a môžu byť príznakmi infekcie, krvácania, odlúpnutia alebo pretrhnutia sietnice alebo zvýšenia tlaku vnútri liečeného oka.

- Príznaky ako kolísanie zrakovkej ostrosti, dvojité videnie, bolesť hlavy, žiara okolo svetla, nevoľnosť a vracanie boli hlásené u najviac 1 zo 100 pacientov a môžu byť príznakmi posunu (dislokácie) alebo nadmerného pohybu šošovky v oku z jej obvyklej polohy.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z ďalších vedľajších účinkov uvedených nižšie, **obráťte sa na svojho lekára/očného lekára:**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac než 1 z 10 pacientov):

- tmavé plávajúce škvrny v zornom poli
- bolesť oka
- krvácanie na povrchu oka
- zmena farebného videnia

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 pacientov):

- zhoršenie zraku, ktoré môže byť závažné
- poruchy videnia
- zhoršenie zraku alebo slepé škvrny v častiach zorného poľa
- rozmazané videnie
- krvácanie vnútri oka
- slepá škvrna alebo slepá oblasť v centre zorného poľa
- skreslené videnie
- opuch povrchu oka
- opuch očného viečka
- zápal oka
- záblesky svetla v oku
- sčervenanie oka
- podráždenie na povrchu oka
- suché oči
- pocit cudzieho telieska v oku
- svrbenie oka
- nepríjemný pocit v oku
- citlivosť na svetlo
- zvýšená tvorba slz

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100 pacientov):

- prechodné závažné zhoršenie zraku
- ťažkosti pri videní v noci, alebo pri tlmených svetlách
- nepokojná reakcia oka na osvetlenie, ktorá môže zvýšiť vašu citlivosť na svetlo (narušený pupilárny reflex)
- dvojité videnie
- nahromadenie krvi v prednej časti oka
- abnormálne zúženie zrenice (čierna časť v strede oka)
- zrenice s rôznymi veľkosťami
- poškrabaná alebo odškrabnutá rohovka (priehľadná vrstva, ktorá pokrýva prednú časť oka)

Zistilo sa, že výsledky niektorých testov a zobrazenie zadnej časti oka (sietnice) boli po podaní lieku Jetrea abnormálne. Váš lekár bude o tom informovaný a vezme túto skutočnosť do úvahy pri monitorovaní vášho oka.

Niektoré efekty (ako záblesky, sklovcové vločky) môžu byť v niektorých prípadoch pozorované pri neliečenom oku.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára/očného lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa Jetrea uchováva

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Informácia o uchovávaní a čase, za ktorý sa má Jetrea použiť, po tom ako bola rozmrazená sú popísané v časti určenej len pre zdravotníckych pracovníkov.

Váš očný lekár/lekár alebo lekárnik je zodpovedný za uchovávanie tohto lieku a za správnu likvidáciu nepoužitého roztoku.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jetrea obsahuje

- Liečivo je okriplazmín. Jedna injekčná liekovka s liekom Jetrea obsahuje 0,375 mg okriplazmínu v 0,3 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný (NaCl), manitol, kyselina citrónová, hydroxid sodný (NaOH) (na úpravu pH), kyselina chlorovodíková (HCl) (na úpravu pH) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Jetrea a obsah balenia

Jetrea je injekčný roztok v injekčnej liekovke. Roztok je číry a bezfarebný. Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

Výrobca

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgicko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liek Jetrea môže podávať iba kvalifikovaný očný lekár, ktorý má skúsenosti s intravitreálnymi injekciami. Diagnóza vitreomakulárnej trakcie (VMT) má zahŕňať úplný klinický obraz vrátane anamnézy pacienta, klinického vyšetrenia a vyšetrenia pomocou v súčasnosti schválených diagnostických nástrojov, ako je optická koherentná tomografia (OKT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekčný roztok je pripravený na použitie a žiadne ďalšie riedenie nie je potrebné. Odporúčaná dávka je 0,125 mg v 0,1 ml roztoku, ktorá sa podáva prostredníctvom intravitreálnej injekcie do postihnutého oka jednorazovo ako jedna dávka. Každá injekčná liekovka sa má použiť iba raz a na liečbu iba jedného oka. Liečba liekom JETREA v druhom oku sa neodporúča súbežne alebo v priebehu 7 dní od počiatočnej injekcie kvôli sledovaniu liečby po injekcii vrátane možného zhoršeného videnia okom, do ktorého sa podala injekcia. Opakované podávanie do rovnakého oka sa neodporúča.

Pokyny na sledovanie pacienta po podaní injekcie, pozri časť 4.4 Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Jednorazová injekčná liekovka iba na intravitreálne použitie.

Podľa uváženia ošetrojúceho očného lekára sa môžu podať predoperačné antibiotické instilácie.

Podanie intravitreálnej injekcie sa má vykonať v kontrolovaných aseptických podmienkach, čo zahŕňa použitie chirurgickej dezinfekcie rúk, sterilných rukavíc, sterilného rúška, sterilného rozvierača očného viečka (alebo jeho ekvivalentu) a dostupnosť sterilnej paracentézy (ak sa vyžaduje). Pred podaním injekcie sa má dezinfikovať koža v okolí oka, očné viečko a povrch oka a má sa podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok v súlade so štandardnou lekárskou praxou.

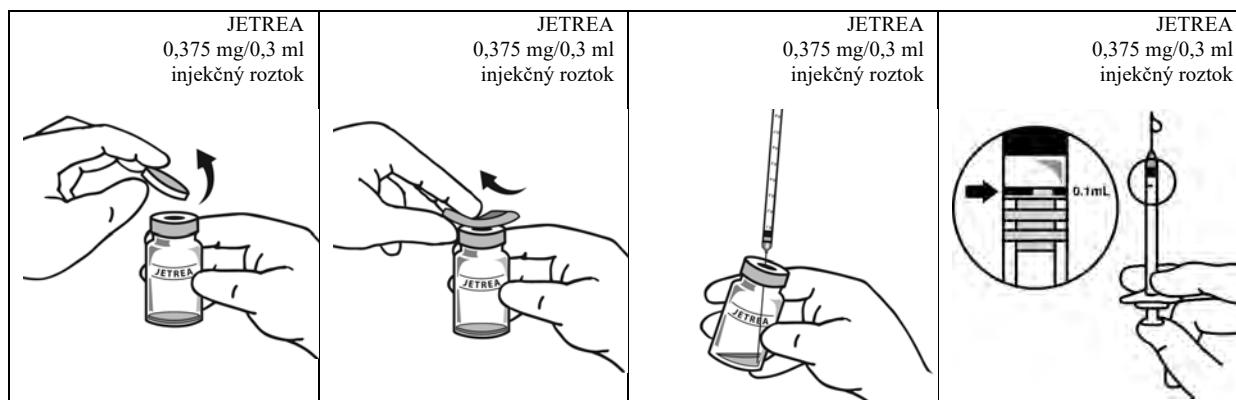
Podat' sa má len 0,1 ml z celkového objemu 0,3 ml roztoku v injekčnej liekovke. Nadbytočný objem sa má pred podaním injekcie vytlačiť, aby bola podaná jedna dávka 0,1 ml obsahujúca 0,125 mg okriplazmínu.

Injekčná ihla sa má vpichnúť 3,5 – 4,0 mm posteriórne vzhľadom na limbus smerom k stredu dutiny sklovca tak, aby ste sa vyhli horizontálnemu meridiánu. Injekčný objem 0,1 ml sa potom vstrekuje do stredu sklovca.

Pokyny na použitie

1. Vyberte injekčnú liekovku z mrazničky a nechajte ju rozmraziť pri izbovej teplote (trvá to približne 2 minúty).
2. Po úplnom rozmrazení odstráňte z injekčnej liekovky modré polypropylénové odklápacie viečko **(obrázok 1)**.
3. Vydezinfikujte vrchnú časť injekčnej liekovky pomocou tampónu navlhčeného v alkohole **(obrázok 2)**.
4. Vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku, či neobsahuje pevné častice. Použiť sa má len číry, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.
5. Pomocou aseptickkej techniky natiahnite všetok roztok cez vhodnú sterilnú ihlu (injekčnú liekovku mierne nakloňte, aby sa uľahčilo natiahnutie jej obsahu) **(obrázok 3)** a ihlu po natiahnutí obsahu injekčnej liekovky zlikvidujte. Túto ihlu nepoužite na podanie intravitreálnej injekcie.
6. Ihlu vymeňte za vhodnú sterilnú ihlu, opatrne vytlačte nadbytočný objem z injekčnej striekačky pomalým stláčaním piestu tak, aby bol hrot piestu nastavený na značku 0,1 ml na injekčnej striekačke (čo zodpovedá 0,125 mg okriplazmínu) **(obrázok 4)**.
7. Ihneď vstreknite do stredu sklovca 0,1 ml roztoku.
8. Injekčnú liekovku aj nespotrebovanú časť roztoku po jednorazovom použití zlikvidujte.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.



Obrázok 1

Obrázok 2

Obrázok 3

Obrázok 4

Informácia o uchovávaní

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v mrazničke ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Po rozmrazení

Neotvorená injekčná liekovka v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) až 1 týždeň. Je potrebné vypočítať nový dátum expirácie pri použití, ktorý má byť zaznamenaný na obale pred umiestnením do chladničky.

Keď je liek vybraný z mrazničky alebo chladničky, môže sa uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C až 8 hodín. Na konci tohto obdobia sa liek musí použiť alebo zlikvidovať.

Injekčnú liekovku neuchovávajúte v mrazničke, ak už bola raz rozmrazená.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa tento liek musí použiť okamžite po otvorení.

Injekčná liekovka a nespotrebovaná časť roztoku sa musia po jednorazovom použití zlikvidovať.