I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 0,375 mg okriplasmiini *(ocriplasminum)** 0,3 ml lahuses (1,25 mg/ml). See on käepärane kogus, et manustada üksikannus 0,1 ml, mis sisaldab 0,125 mg okriplasmiini.

*Okriplasmiin on inimese plasmiini kärbitud vorm, mis saadakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Pichia pastoris*'e ekspressioonisüsteemis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).
Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

JETREA on näidustatud täiskasvanutel vitreomakulaarse traktsiooni (ingl *vitreomacular traction*, VMT) raviks, sealhulgas juhtudel, kui kaasub maakula ümarauk, mille läbimõõt on väiksem või võrdne 400 mikroniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

JETREA't peab manustama kvalifitseeritud silmaarst, kellel on piisavalt kogemusi intravitreaalsete süstide tegemisel. Vitreomakulaarse traktsiooni (VMT) diagnoos peab hõlmama kogu kliinilist leidu, sh patsiendi anamnees, kliiniline läbivaatus ja uuringud tänapäevaste tunnustatud diagnostiliste vahenditega nagu optiline koherentstomograaf (OKT).

<u>Annustamine</u>
JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus on eelnevalt lahjendatud ravimvorm, mida ei ole tarvis edasi lahjendada. Soovitatav ühekordne annus on 0,125 mg 0,1 ml-s lahuses, mis tuleb manustada ravi vajavasse silma ühe intravitreaalse süstena. Ühte viaali tohib kasutada ainult üks kord ja ühe silma ravimiseks. Et oleks võimalik jälgida süstejärgset toimet, sh võimalikku nägemise langust süsti saanud silmas, ei ole soovitatav manustada JETREA't teise silma ei samaaegselt ega 7 päeva jooksul pärast esimest süstet. Korduv manustamine samasse silma ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Süstimisjärgse jälgimise juhised vt lõik 4.4.

<u>Patsientide eripopulatsioonid</u>
Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel ei ole JETREA'ga ühtegi nõuetekohast uuringut läbi viidud. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine ega erijuhised vajalikud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientidel ei ole JETREA'ga ühtegi nõuetekohast uuringut läbi viidud. Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine ega erijuhised vajalikud (vt lõik 5.2).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Eakad patsiendid
Eakate patsientide populatsiooniga on läbi viidud kliinilisi uuringuid. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed
JETREA kasutamine ei ole asjakohane alla 18-aastastel lastel vitreomakulaarse traktsiooni näidustusel, sealhulgas juhtudel, kui kaasub maakula ümarauk, mille läbimõõt on väiksem või võrdne 400 mikroniga. Praegu olemasolevad andmed ravimi kasutamise kohta lastel on esitatud lõigus 5.1.

Manustamisviis
Ühekordselt kasutatav viaal on mõeldud üksnes intravitreaalseks kasutamiseks.

Raviva silmaarsti otsusel võib enne operatsiooni manustada antibiootilisi silmatilku.

Enne ravimi käsitsemist või manustamist vajalikud ettevaatusabinõud
Intravitreaalne süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgiapuhust käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse operatsioonilina ja steriilse silmalaupeegli (või samaväärse instrumendi) kasutamist ning steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Standardsete meditsiiniliste tavade järgi tuleb enne süstet desinfitseerida silmaümbruse nahk, silmalaug ja silmapind ning manustada sobivat anesteetikumi ja laia toimespektriga lokaalset mikrobiotsiidi.

Viaalis olevast 0,3 ml lahusest manustatakse ainult 0,1 ml. Liigne kogus tuleb enne süstimist süstlast väljutada, et manustada üksikannus 0,1 ml, mis sisaldab 0,125 mg okriplasmiini. Ravimpreparaadi käsitsemise juhised vt lõik 6.6.

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha sisse limbusest 3,5...4,0 mm tagapool suunaga silmamuna keskosa poole, vältides horisontaalset meridiaani. Seejärel tuleb 0,1 ml lahust süstida klaaskeha keskossa.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Äge või võimalik silma- või silmaümbruse infektsioon.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süstimisjärgne jälgimine
JETREA't tohib manustada üksnes intravitreaalse süstena. Intravitreaalseid süsteid on seostatud silmasisese põletiku/infektsiooni, silmasisese hemorraagia ja silmasisese rõhu (*intraocular pressure*, IOP) tõusuga. Alati tuleb kasutada kohast aseptilist süstetehnikat. Intravitreaalse süste järel tuleb patsiente jälgida mis tahes kõrvaltoimete suhtes, nagu (kuid mitte ainult) silmasisene põletik/infektsioon ja kõrgenenud IOP. JETREA süstimisele järgnenud 60 minuti jooksul on täheldatud IOP ajutist tõusu, sealhulgas mööduvat pimedust ja nägemisnärvi perfusiooni puudumist. Silmasisese rõhu tõusu jälgimine võiks hõlmata nägemisnärvi pea perfusiooni kontrollimist vahetult pärast süsti ja tonomeetriat süstimisjärgse 30 minuti jooksul. Silmasisest põletikku/infektsiooni võiks hinnata biomikroskoopia abil 2. kuni 7. päeval pärast süstimist. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe silmasisesele põletikule/infektsioonile viitavatest sümptomitest või mis tahes muudest nägemis- või silmasümptomitest. Ükskõik millise ülalkirjeldatud seisundi esinemisel tuleb patsienti ravida standardsete meditsiiniliste tavade järgi.

Bilateraalne ravi
Korraga mõlemasse silma manustatava JETREA ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole samaaegne manustamine mõlemasse silma soovitatav.

Korduv manustamine
JETREA korduvat manustamist samasse silma ei ole piisavalt uuritud ja seetõttu ei ole see soovitatav.

Ravimi on müügiluba lõppenud

Väheste või puuduvate andmetega populatsioonid
JETREA't ei ole uuritud patsientidel, kellel on suure läbimõõduga maakula ümarauk (> 400 mikronit), tugev müoopia (sfääriline korrektsioon > 8 dioptriat või aksiaalne pikkus > 28 mm), afaakia, varasem võrkkesta regmatogeenne irdumine, läätse sidemete ebastabiilsus, hiljutine silmaoperatsioon või silmasisene süste (sealhulgas laserravi), proliferatiivne diabeetiline retinopaatia, isheemilised retinopaatiad, võrkkestaveeni sulgused, eksudatiivne ealine maakula degeneratsioon ehk kollatähni kärbumine (*age-related macular degeneration*, AMD) ja klaaskeha hemorraagia. Selliste patsientide ravi ei ole soovitatav.

Mitteproliferatiivse diabeetilise retinopaatia või varasema uveiidi (sh tugeva akuutse põletiku) või olulise silmatraumaga patsientide puhul on kogemused piiratud. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Muud
Ei saa välistada võimalikku läätse subluksatsiooni või fakodoneesi. Selle tüsistuse tekkimisel tuleb seda ravida tavapärase meditsiinilise praktika kohaselt. Patsiente tuleb adekvaatselt jälgida (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Okriplasmiini toime (eeskätt vitreomakulaarsete adhesioonide vabastamisel või täieliku posterioorse klaaskeha irdumise [*posterior vitreous detachment*, PVD] põhjustamisel) on väiksem uuringutes osalejatel, kellel on epiretinaalne membraan (*epiretinal membrane*, ERM) või vitreomakulaarne adhesioon (*vitreomacular adhesion*, VMA) läbimõõduga > 1500 mikroni (vt lõik 5.1).

Esimesel süstejärgsel nädalal esineb risk oluliseks nägemisteravuse languseks. Patsiente tuleb adekvaatselt jälgida (vt lõik 4.8).

Silmauuringute (optiline koherentstomograafia, oftalmoskoopia (foveaalrefleks), värvinägemise test (Roth 20-test) ja täisvälja ERG) tulemused ei pruugi pärast JETREA manustamist olla normipiires. Sellega tuleb arvestada, kui neid teste kasutatakse diagnostikas või teiste seisundite jälgimiseks (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole nõuetekohaselt uuritud.

Okriplasmiin on proteolüütiline ensüüm, millel on seriini proteaasi aktiivsus, mis võib pärast intravitreaalset süsti püsida silmas mitmeid päevi (vt lõik 5.2). Teiste ravimitega ajaliselt lähestikku manustamine samasse silma võib mõjutada mõlema ravimi toimet ega ole seetõttu soovitatav.

Puuduvad kliinilised andmed okriplasmiini samaaegse kasutamise kohta VEGF-inhibiitoritega (vaskulaarse endoteeli kasvufaktor) ega ole seetõttu soovitatav.

Süsteemsete koostoimete teke ei ole tõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
JETREA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud. JETREA süsteemne ekspositsioon intravitreaalse süste järgselt on arvatavasti äärmiselt väike. JETREA't võib raseduse ajal kasutada üksnes siis, kui ravistsaadav kasu ületab võimalikud riskid.

Imetamine
Ei ole teada, kas JETREA eritub rinnapiima. JETREA't võib imetamise ajal kasutada üksnes siis, kui ravist saadav kasu ületab võimalikud riskid.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Fertiilsus
Andmed JETREA toimest fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

JETREA intravitreaalne süst võib ajutiste nägemishäirete tõttu omada mõõdukat mõju sõidukite juhtimisele ja masinate kasutamisele (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel ei tohi patsiendid juhtida sõidukit ega kasutada masinaid enne, kui nägemishäired on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
JETREA soovitatud annustega 0,125 mg on sekkuvates kliinilistes uuringutes ravitud enam kui 1400 patsienti.

Kõik kõrvaltoimed on olnud okulaarsed. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kolmes kliinilises uuringus 6-kuulise jälgimisajaga (TG-MV-006 ja TG-MV-007) ja 24-kuulise jälgimisajaga (TG-MV-014) olid klaaskeha hõljumid, silmavalu, fotopsia ja kromatopsia ning konjunktiivi hemorraagia, mis oli tingitud süstimisprotseduurist. Enamik kõrvaltoimetest esines esimese süstimisjärgse nädala jooksul. Suurem osa neist kõrvaltoimetest olid mittetõsised, kerged kuni mõõdukad ja möödusid 2 kuni 3 nädala jooksul. Teave valitud juhtude, nagu kromatopsia ja ERG muutused, lahenemise kohta on toodud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Kliiniliselt kõige olulisemad kõrvaltoimed on mööduv pimedus, võrkkesta rebend, võrkkesta irdumine, läätse subluksatsioon ja maakula ümaraugu progresseerumine.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
Alljärgnev tabel sisaldab ülevaadet kõrvaltoimetest ravitud silmas, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja/või turustamisjärgse kogemuse käigus.

Teatatud on ka nägemissümptomitest, mida tajuti vastassilmas või bilateraalselt.

Kõrvaltoimed, millel on tõenäoliselt võimalik põhjuslik seos süsteprotseduuriga või JETREA kasutamisega on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside alusel ja esinemissagedus on toodud järgides järgmist konventsiooni: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Silma kahjustused	Väga sage Klaaskeha hõljumid, silmavalu, konjunktiivi hemorraagia, kromatopsia* Sage Nägemisteravuse vähenemine*, nägemishäire[1)], nägemisvälja defekt[2)], hägune nägemine, võrkkesta hemorraagia, klaaskeha hemorraagia, maakula ümarauk*, maakula degeneratsioon, võrkkesta degeneratsioon, maakula turse[3)], võrkkesta turse[4)], võrkkesta pigmentepiteliopaatia, metamorfopsia, konjunktiivi turse, silmalau turse, vitreiit, rakud eeskambris, eeskambri hägu, vikerkestapõletik, fotopsia, konjunktiivi hüpereemia, okulaarne hüpereemia, klaaskeha irdumine, silmaärritus, kuivsilmsus, võõrkehatunne silmades, silma sügelus, ebamugavustunne silmas, fotofoobia, pisaraerituse suurenemine Aeg-ajalt Mööduv pimedus, läätse subluksatsioon*, võrkkesta rebend[5)], võrkkesta irdumine[5)], öine pimedus, pupilli reflekside kahjustus, diploopia, hüfeem, mioos, pupillide ebavõrdsus, sarvkesta abrasioon, eeskambri põletik, silmapõletik, konjunktiivi ärritus

Ravimil on müügiluba lõppenud

Uuringud	<u>Väga sage</u> Retinogrammi normist kõrvalekalle*, värvinägemise testi kõrvalekalle† <u>Sage</u> Silmasisese rõhu tõus, maakula refleksi kõrvalekalle, optilise koherents-tomograafia normist kõrvalekalle*

* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“
1) sh ähmane nägemine
2) sh skotoom
3) sh tsüstoidne maakula turse
4) sh subretinaalne vedelik
5) tekivad enne viktrektoomiat
† Roth 28-hue värvinägemise testi kasutamisel. Vt ka lõik 4.4.

<u>Valitud kõrvaltoimete kirjeldus</u>
Nägemisteravuse vähenemine
Olulistes III faasi platseebokontrolliga uuringutes (TG-MV-006 ja TG-MV-007) esines 7,7% JETREA süsti saanud patsientidest ja 1,6% platseeborühma patsientidest akuutset parima korrigeeritud nägemisteravuse (*best corrected visual acuity*, BCVA) langust ≥ 2 rea võrra (≥ 10 ETDRS tähed) esimesel süstejärgsel nädalal, millel puudus alternatiivne põhjus.
Uuringute lõpuks möödus nägemisteravuse langus enamusel JETREA patsientidest (80,6%), kuid mõned patsiendid ei paranenud vaatamata vitrektoomiale. Paranemiseni aja mediaan oli 22 päeva. Uuringus TG-MV-014 esines 2,8% JETREA patsientidest ja 1,4% petteprotseduuri grupi patsientidest äge ≥ 2-rea kadu BCVA osas esimese nädala jooksul pärast süstet. Ägeda nägemisteravuse langusega JETREA 4 patsiendist 3 paranes vitrektoomia järgselt. Jälgimissoovitused vt lõik 4.4.

Kromatopsia (sh düskromatopsia ja värvinägemise testi kõrvalekalle)
Värvinägemise kõrvalekaldeid (sh kollakalt nägemine ja Roth 28-hue värvitesti kõrvalekalle) on kirjeldatud kui väga sagedasi kõrvaltoimeid JETREA süsti saanud patsientidel. Enamik juhtudest olid mittetõsised, kerged ning üldjuhul möödusid spontaanselt. Kõrvaltoime taandumisaja mediaan oli 3 kuud.

Atüüpiline retinogramm
Elektroretinograafilistest (*electroretinographic*, ERG) muutustest (a- ja b-laine amplituudi alanemine) on teatatud kui väga sagedasest kõrvaltoimest JETREA süsti saanud patsientidel; enamikul juhtudest kirjeldati ka nägemistervause langust ja kromatopsiat. Uuringus TG-MV-014 tehti 40 JETREAd saanud patsientide alagrupile süstemaatiselt ERG uuringut; ERG muutused, mis tekkisid 16 patsiendil 40st, lahenesid enamusel patsientidest (13 patsiendil 16st). Taandumisaja mediaan oli 6 kuud. ERG muutused ei prognoosinud nägemisteravusega seonduvaid negatiivseid tagajärgi: nägemisteravus paranes või säilis 15 patsiendil 16st võrreldes algtasemega.

Võrkkesta rebendid (rebend ja irdumine)
Platseebokontrolliga kesksetes III faasi uuringutes (TG-MV-006 ja TG-MV-007) kirjeldati võrkkesta rebendeid (rebestusi ja irdumist) 1,9%-l patsientidest, kes said JETREA süsti, ning 4,3%-l patsientidest, kellele süstiti platseebot. Enamik kõrvalnähtudest esines mõlemas uuritavate rühmas kas vitrektoomia ajal või pärast seda. Vitrektoomiaeelse võrkkesta irdumise esinemissagedus oli JETREA süsti saanud rühmas 0,4% ja puudus platseeborühmas, samas kui vitrektoomiaeelsete võrkkesta (irdumiseta) rebendite esinemissagedus oli JETREA rühmas 0,2% ja platseebo rühmas 0,5%. Uuringus TG-MV-014 teatati võrkkesta rebendist 1,4% JETREA süsti saanud patsientidest ja 6,8% petteprotseduuri grupi patsientidest; võrkkesta irdumise esinemissagedus oli mõlemas rühmas 1,4%. Petteprotseduuri grupis ei ilmnenud ühtki juhtu vitrektoomia eelselt. JETREA grupis tekkis süstejärgselt 0...7 päeva vahel 1 patsiendil (0,7%) võrkkesta rebend ja võrkkesta irdumine.

Ravimi müügiluba lõppenud

Maakula ümarauk
Olulistes platseebokontrolliga III faasi uuringutes (TG-MV-006 ja TG-MV-007) teatati 6ndal kuul maakula ümaraugu (sh nii progresseerumine kui uus) tekkest 6,7%-l kõigist patsientidest, kes said JETREA süsti ning 9,6 %-l patsientidest, kellele süstiti platseebot.
Uuringus TG-MV-014 teatati 24ndal kuul maakula ümaraugu (sh nii progresseerumine kui uus) tekkest 15,8% JETREA süsti saanutel ja 13,5% petteprotseduuri grupi patsientidest.
Läbiva maakula ümaraugu varajase (kuni 7 päeva pärast süsti) progresseerumise määr võrkkesta pigmentepiteelil (*retinal pigment epithelium,* RPE) oli kõrgem JETREAga ravitud patsientidel võrreldes petteprotseduuri grupi või platseebot saanutega. Maakula ümaraugu igasugust püsimist või progresseerumist tuleb ravida vastavalt tavapraktikale.

Läätse subluksatsioon/fakodonees
Täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute käigus teatati ühest läätse subluksatsiooni/fakodoneesi juhust, millel võis olla seos JETREA raviga. JETREA uuringus lastel, milles hinnati JETREA kasutamist lisaks vitrektoomiale, teatati ühest subluksatsiooni juhtumist enneaegsel imikul, kes sai ühe JETREA 0,175 mg intravitreaalse süsti. Läätse subluksatsiooni täheldati kolmel loomaliigil okriplasmiini ettenähtud kliinilisest kontsentratsioonist suurematel kontsentratsioonidel (vt lõik 5.3).

Toetudes okriplasmiini proteolüütilise aktiivsusele, prekliinilistele ja kliinilistele uuringutele, ei saa välistada läätse subluksatsiooni või fakodoneesi võimalust. Subluksatsiooni/fakodoneesi esinemisel tuleb patsienti ravida standardsete meditsiiniliste tavade järgi.

Optilise koherents-tomograafia kõrvalekalded
Uuringus TG-MV-014 oli tsentraalse piirkonna mittetäielik sisemise segmendi/välimise segmendi (*inner segment,* IS/*outer segment*, OS) side (nimetatakse ka Ellipsoid tsoon) algtasemel väga tavaline (65,8% JETREA grupis ja 62,2% petteprotseduuri grupis). Samas pärast ravi esines hilisemal ajahetkel suuremal osal JETREA grupi patsientidest võrreldes petteprotseduuripatsientidega erinevus algtaseme tsentraalse piirkonna intaktse IS/OS sideme muutumisest mittetäielikuks IS/OS sidemeks (28ndal päeval vastavalt 7,7% ja 2,8%). Tsentraalsest piirkonnast kaugemal täheldati JETREAga seostatavaid IS/OS sideme kõrvalekaldeid kuni 10% patsientidest.
Ellipsoid tsooni katkemisest tsentraalse piirkonna sees ja väljas on teatatud mittesekkuvates uuringutes ja turuletulekujärgselt. Enamusel juhtudest ilmnes paranemine 6 kuu jooksul. Nende juhtudega seoses teatati subretinaalse vedeliku ja fotoretseptori langenud funktsiooni nähtude ja sümptomite, sh nägemisteravuse languse (mõnel juhul raske) tekkest.

Jälgimissoovitusi vt lõik 4.4. Kõigi ülalkirjeldatud olukordade esinemisel on soovitatav patsiendi tavapärane jälgimine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilised andmed JETREA üleannustamise kohta on piiratud. Teatatud on ühest okriplasmiini 0,250 mg (kahekordne soovitatav annus) tahtmatust üleannustamise juhust. Patsiendi parim korrigeeritud nägemisteravus langes algväärtusest 21 ETDRS tähe võrra ja taastus uuringu lõpuks 9 tähe ulatuses võrreldes algväärtusega. Patsiendil tekkis ka kergekujuline konjunktiivi hüpereemia, silmapõletik ja mioos, mis möödusid kortikosteroide sisaldavate silmatilkade kasutamisel.

Üleannustamise korral on soovituslik patsiendi hoolikas jälgimine. Kõrvaltoime esinemisel tuleb seda ravida standardsete meditsiiniliste tavade järgi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, teised oftalmoloogias kasutatavad ained, ATC-kood: S01XA22.

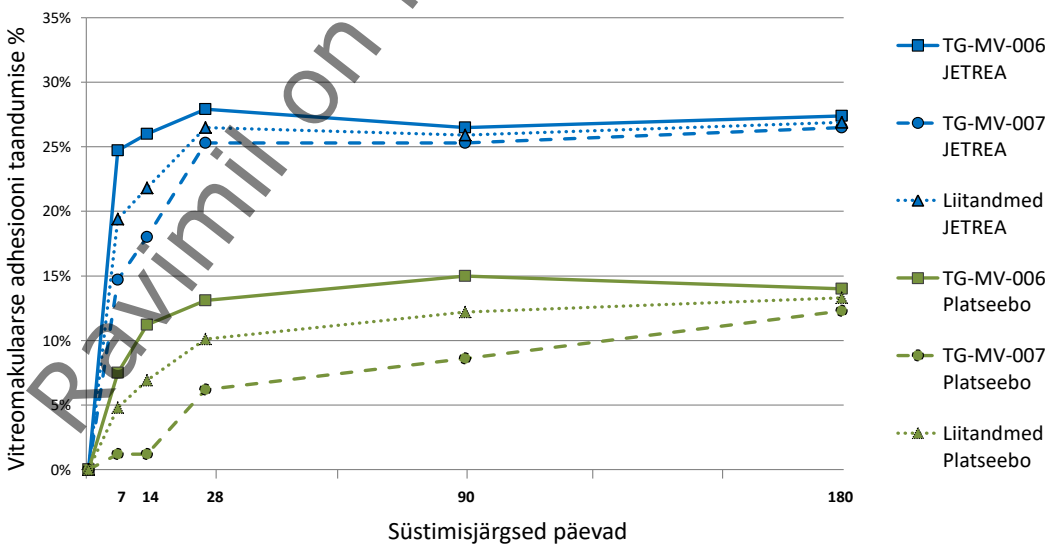
Toimemehhanism
Okriplasmiinil on proteolüütiline aktiivsus klaaskeha ja vitreoretinaalse pinna (*vitreoretinal interface*, VRI) valgukomponentide suhtes (näiteks laminiin, fibronektiin ja kollageen) ja see lahustab valgumaatriksit, mis põhjustab hälbinud vitreomakulaarset adhesiooni (*vitreomacular adhesion*, VMA). VRI makulaarses piirkonnas olevate valgukomponentide tugev seondumine põhjustab vitreomakulaarset traktsiooni (*vitreomacular traction,* VMT), millega kaasuvad nägemishäired ja/või maakula ümaraugud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
JETREA kliinilist efektiivsust ja ohutust vitreomakulaarse traktsiooni (VMT) ravis hinnati 3 topeltpimedas uuringus.

Uuringud TG-MV-006 ja TG-MV-007
JETREA efektiivsust hinnati kahes olulises mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, 6-kuulises uuringus VMT patsientidega. Nimetatud kahte uuringusserandomiseeriti kokku 652 patsienti (neist 464 said JETREA't, 188 platseebot).

Mõlemas keskses uuringus oli nende patsientide osakaal, kellel VMA taandus 28. päevaks (esmane tulemusnäitaja), oluliselt suurem JETREA rühmas kui platseeborühmas ($p \leq 0{,}003$). Erinevus oli mõlemas uuringus 6 kuu vältel statistiliselt oluline ($p \leq 0{,}024$).
Andmete koondanalüüsi alusel taandus VMA 28. päevaks JETREA rühmas 26,5%-l patsientidel võrreldes 10,1%-ga platseeborühmas ($p < 0{,}001$). See erinevus püsis 7. päevast kuni 6. kuu lõpuni **(joonis 1)**.

Joonis 1. 180. päevaks (6. kuu lõpuks) patsientide osakaal, kellel VMA taandus, (TG-MV-006, TG-MV-007 ja koondanalüüs)



Kõigil süstimisjärgsetel päevadel, $p \leq 0{,}024$ uuringus TG-MV-006, $p \leq 0{,}009$ uuringus TG-MV-007, $p < 0{,}001$ koondandmete korral

Ravieelselt ilma epiretinaalse membraanita (*epiretinal membrane*, ERM) patsientidel oli suurem tõenäosus VMA lahenemiseks 28. päevaks võrreldes patsientidega, kellel enne ravi esines ERM. Koondanalüüsi alusel oli VMA lahenenud 28. päevaks sagedamini JETREA rühmas võrreldes

Ravimil on müügiluba lõppenud

platseeborühmaga, seda nii patsientidel ilma ERM'ta (37,4% *vs.* 14,3%, p<0,001) kui ka ERM'i esinemisel (8,7% *vs.* 1,5%, p=0,046).

Ravieelselt väiksema VMA diameetriga (≤ 1500 mikronit) patsientidel oli suurem tõenäosus VMA lahenemiseks 28. päevaks võrreldes nendega, kellel VMA diameeter oli > 1500 mikronit. Koondanalüüsi alusel oli VMA lahenemine 28.päevaks sagedasem JETREA rühmas võrreldes platseeborühmaga mõlemas alarühmas - ravieelse VMA diameetriga ≤ 1500 mikronit (34,7% *vs.* 14,6%, p<0,001) ja ravieelse VMA diameetriga > 1500 mikronit (5,9% *vs.* 0%, p=0,113).

Koondanalüüsi alusel oli JETREA ja platseebo rühmades uuringu alguses läbiv ümarauk kollatähnis (*Full Thickness Macular Hole*, FTMH) vastavalt 106/464 (22,8%) ja 47/188 (25%) patsiendil. Uuringus osalejatest oli patsientide osakaal, kellel saavutati kollatähni läbiva ümaraugu sulgumine 28. päevaks ilma vitrektoomiata, JETREA rühmas suurem kui platseeborühmas (vastavalt 40,6% ja 10,6%; p < 0,001). Erinevus püsis kogu uuringu vältel (6. kuu).

Võrreldes platseebot saanud patsientidega esines oluliselt suuremal protsendil JETREA'ga ravitud patsientidest 28. päeval täielik tagumine klaaskeha irdumine (*posterior vitreous detachment*, PVD) (koondanalüüs: vastavalt 13,4% ja 3,7%; p < 0,001).

Uuringutes oli vitrektoomia lubatud uurija äranägemisel. JETREA'ga ravitud patsiendid vajasid uuringu lõpuks (6. kuu) väiksema tõenäosusega vitrektoomiat kui platseeboga ravitud patsiendid (koondanalüüs: vastavalt 17,7% ja 26,6%; p = 0,016).

Suuremal protsendil JETREA'ga ravitud patsientidest paranes parim korrigeeritud nägemisteravus (*best corrected visual acuity,* BCVA) (vitrektoomiast sõltumatult) 6. kuu lõpuks ≥ 2 või ≥ 3 rea võrra (vastavalt 28,0% ja 12,3%) võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (17,1% ja 6,4%) (vastavalt p = 0,003 ja p = 0,024). Ka nende patsientide osakaal, kelle BCVA ilma vitrektoomiata oli 6. kuul ≥ 2 või ≥ 3 rea võrra parem, oli JETREA't saanud rühmas suurem (paranemine ≥ 2 rida: 23,7% *vs.* 11,2%, p<0,001 ja paranemine ≥ 3 rida: 9,7% *vs.* 3,7%, p=0,008).

Riikliku Silmainstituudi (*National Eye Institute*) nägemisfunktsioonide küsimustiku (*Visual Function Questionnaire-25*, VFQ-25) integreeritud analüüs näitas arvulist erinevust paremuse osas JETREA rühmas võrreldes platseeboga nii igal alaskaalal kui ka koondskooris. Üldise nägemise alaskaala skoori paranemise erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline (6,1 JETREA ja 2,1 platseebo, p = 0,024).

Uuring TG-MV-014
JETREA efektiivsust kinnitati ka randomiseeritud, topeltpimedas, petteprotseduuri grupiga kontrollitud, 24-kuulises uuringus VMT patsientidel, mis lõppes pärast esmase müügiloa saamist. Kokku randomiseeriti sellesse uuringusse 220 patsienti (JETREA 146, petteprotseduuri grupp 47).

Patsientide osakaal, kellel VMA lahenes 28ndaks päevaks (esmane tulemusnäitaja), oli 41,7% JETREA grupis võrreldes 6,2% petteprotseduuri grupis (p<0,001). See toime säilis ajas ning JETREA grupis täheldati järjekindlat VMA paranemist igal süstijärgsel uuringuvisiidil võrreldes petteprotseduuri grupiga.

Selles uuringus esines algtasemel FTMH 50/145 (34,5%) JETREA grupi patsientidest ja 26/73 (35,6%) petteprotseduuri grupi patsientidest. Neist 30% JETREAga ravitud patsientidest ja 15,4% petteprotseduuri grupi patsientidest sulgus FTMH mitte-kirurgilisel teel 24ndaks kuuks. Kõigil esines see 3ndal kuul.

Kõigi visiitide ajal oli JETREA grupis võrreldes petteprotseduuri grupi patsientidega väiksem patsientide osakaal, kes vajasid vitrektoomiat. 24ndal kuul olid osakaalud vastavalt 48/145 (33,3%) ja 32/73 (43%). Kõige tavalisem vitrektoomia põhjus oli FTMH (24,8% JETREAga ravitud patsientidest ja 23,3% petteprotseduuri grupi patsientidest). VMA/VMT tõttu vitrektoomia läbinud patsientide osakaal oli 8,3% JETREA grupis võrreldes 19,2% petteprotseduuri grupis.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Patsientide osakaal, kes olenemata vitrektoomiast saavutasid 6ndal kuul ≥2 või ≥3 rida BCVAl, oli kergelt suurem JETREA grupis (36,2%, 18,6%) võrreldes petteprotseduuri grupiga (28,6%, 13,1%). 24ndal kuul oli patsientide osakaal, kellel võrreldes algtasemega oli BCVA paranemine ≥2 rida, suurem JETREA grupis võrreldes petteprotseduuri grupiga (50,5% *versus* 39,1%). Patsientide osakaal, kellel võrreldes algtasemega oli BCVA paranemine ≥3 rida, oli suurem ainult JETREA grupi (vastavalt 23,4% *versus* 12,8%) alagrupis, kellel ei olnud FTMHd algtasemel. ≥2 või ≥3 rea saavutamine BCVAl ilma vitrektoomiata esines rohkem JETREA grupis võrreldes petteprotseduuri grupiga 6ndal kuul (vastavalt 26,8%, 14,0%, *versus* 15,62%, 6,2%) ja 24ndal kuul (vastavalt 31,9%, 16,8%, *versus* 11,7%, 4,1%).

Suuremal osal JETREA grupi patsientidest esines kõigil visiitidel ≥5-punktiline paranemine VFQ-25 ühend- ja alaskaala skooris, olenemata vitrektoomiast. 24ndal kuul esines ≥5-punktiline paranemine VFQ-25 ühendskooris 51,4% JETREA patsientidest võrreldes 30,1% petteprotseduuriud grupi patsientidega.

Lapsed
Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama JETREA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta vitreomakulaarse traktsiooni ravimisel, sealhulgas juhtudel, mil sellega kaasub maakula ümarauk, mille läbimõõt on väiksem või võrdne 400 mikroniga (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Okriplasmiini ohutuse ja efektiivsuse kohta plaanilisele vitrektoomiale suunatud lapspatsientidel on läbi viidud uuring TG-MV-009. 0…16 aastastele lastele (24 silma) süstiti 30 kuni 60 minutit enne plaanilise vitrektoomia protseduuri alustamist klaaskeha keskossa ühekordse intravitreaalse süstega 0,175 mg ravimit (soovitatust suurem annus) või platseebot. Vitrektoomia peamisteks põhjusteks olid võrkkesta irdumine ja enneaegsusega kaasnev retinopaatia. Näidati, et ravi okriplasmiiniga ei avaldanud toimet posterioorse klaaskeha irdumise esinemissagedusele, klaaskeha veeldumise astmele, vahetu operatsioonijärgse võrkkesta irdumise esinemissagedusele, proliferatiivse vitreoretinopaatia arenemisele ega enneaegsusega kaasneva retinopaatia staadiumile. Uuringust TG-MV-009 saadud ohutusalane teave on kooskõlas JETREA teadaoleva ohutusprofiiliga. Selle uuringu tulemuste alusel ei ole JETREA kasutamine lisaks vitrektoomiale, eesmärgiga aidata kaasa klaaskeha separeerimisele ja eemaldamisele, laste ravis soovitatav.

Etniline kuuluvus
Muudel kui valge nahavärviga patsientidel on kasutamiskogemus piiratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Okriplasmiini kontsentratsioonid klaaskehas vähenevad intravitreaalse manustamise järel kiiresti. Kliinilises uuringus, mis viidi läbi patsientidega, kellele oli planeeritud vitrektoomia ja kes said 0,125 mg JETREA't (vastab teoreetilisele vitreaalsele algkontsentratsioonile 29 mikrogrammi/ml), oli keskmine okriplasmiini aktiivsus süstimisest 2 kuni 4 tunni möödumisel 9% teoreetilisest algkontsentratsioonist ning jäi 7 päeva möödumisel alumisest määramispiirist madalamale.

Väikesest manustatud annusest (0,125 mg) tingituna ei ole intravitreaalse süsti järel okriplasmiinisisalduse tuvastamine süsteemses vereringes tõenäoline.

Intravenoossel manustamisel inaktiveeritakse okriplasmiin kiiresti tingituna selle koostoimetest proteaasi inhibiitori $\alpha_2$antiplasmiiniga või $\alpha_2$makroglobuliiniga. Inaktiivse okriplasmiini/$\alpha_2$antiplasmiini kompleks kaob vereringest mitme tunni pikkuse poolestusajaga ($t_{1/2}$).

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel ei ole okriplasmiini farmakokineetika analüüsimiseks läbi viidud ühtegi uuringut, sest süsteemne plasmatase on pärast intravitreaalset manustamist arvatavasti äärmiselt väike.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientidel ei ole okriplasmiini farmakokineetika analüüsimiseks läbi viidud ühtegi uuringut, sest süsteemne plasmatase on pärast intravitreaalset manustamist arvatavasti äärmiselt väike.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Okriplasmiini intravitreaalset toksilisust on hinnatud küülikutel, ahvidel ja minisigadel. Okriplasmiin kutsus küülikutel ja ahvidel esile põletikulise reaktsiooni ja mööduvad elektroretinograafilised muutused, samas kui minisigadel ei täheldatud põletikku ega elektroretinograafilisi muudatusi. Küülikutel ja ahvidel taandus klaaskeha rakkude infiltraatide esinemine üldjuhul aja jooksul. Ahvidele pärast annuse 125 mikrogrammi manustamist silma kohta (68 mikrogrammi/ml vitreaalselt) taastus elektroretinogramm täielikult 55. päevaks. Läätse subluksatsiooni täheldati kolmel loomaliigil okriplasmiini vitreaalsetel kontsentratsioonidel vähemalt 41 mikrogrammi/ml, mis on suurem arvatavast kliinilisest kontsentratsioonist 29 mikrogrammi/ml. See toime oli ilmselt annusest sõltuv ja seda täheldati kõigil loomadel, kellele manustati okriplasmiini intravitreaalselt rohkem kui ühel korral. Küülikutel ja ahvidel täheldati patoloogilisi muudatusi, mis olid seotud silmasisese hemorraagiaga. Jääb ebaselgeks, kas see hemorraagia on seotud süstimisprotseduuri või okriplasmiini manustamisega. Pärast okriplasmiini intravitreaalset manustamist ei täheldatud süsteemset toksilisust.

Okriplasmiini süsteemset toksilisust on hinnatud nii rottidel kui ka koertel. Rotid ja koerad talusid annuse 10 mg/kg intravenoosset manustamist üldjuhul hästi, sõltumata sellest, kas ravim manustati üksikannusena või korduva annusena.

Andmed kartsinogeensuse, mutageensuse või reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse kohta puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid *(natrii chloridum)* (NaCl)
Mannitool *(mannitolum)*
Sidrunhape *(acidum citricum)*
Naatriumhüdroksiid *(natrii hydroxidum)* (NaOH) (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape *(acidum hydrochloridum)* (HCl) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi *(aqua ad iniectabile)*

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat, kui on hoitud sügavkülmas (-20 °C ± 5 °C).

<u>Pärast ülessulamist</u>
Avamata originaalpakendis valguse eest kaitstud viaali võib hoida kuni 1 nädala jooksul külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Enne ravimi külmkappi panemist tuleb pakendile kirjutada uus välja arvestatud kasutamisaegne kõlblikkusaeg.

Kui ravim on sügavkülmast või külmikust välja võetud, võib ravimit hoida kuni 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Selle aja möödudes peab ravim olema ära kasutatud või tuleb minema visata.

Ülessulanud viaali ei tohi uuesti külmutada.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pärast avamist
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks peab ravimi ära kasutama otsekohe pärast avamist. Viaali ja kasutamata jäänud lahuse peab pärast ühekordset kasutamist hävitama.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas (-20 °C ± 5 °C).
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist/avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,3 ml lahust viaalis (I tüüpi klaas), mis on suletud klorobutüülist kummikorgiga ja sinise polüpropüleenist äratõmmatava kaanega. Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaalid on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus on valmis lahjendatud ravimvorm, mida ei ole tarvis edasi lahjendada. Viaalis olevast 0,3 ml lahusest manustatakse ainult 0,1 ml. Liigne kogus tuleb enne süstimist süstlast väljutada, et manustada üksikannus 0,1 ml, mis sisaldab 0,125 mg okriplasmiini.

Kasutamisjuhised

1. Võtke viaal sügavkülmast välja ja laske toatemperatuuril sulada (selleks kulub ligikaudu 2 minutit).

2. Kui ravimpreparaat on täielikult sulanud, eemaldage viaalilt sinine polüpropüleenist äratõmmatav kaitsekaas.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus

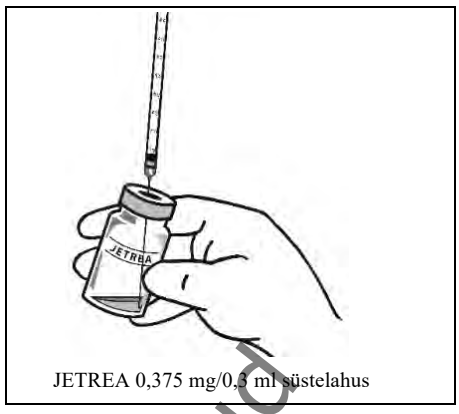
3. Desinfitseerige viaali ülaosa alkoholis niisutatud puhastuslapiga.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus

4. Kontrollige viaali visuaalselt ja tehke kindlaks, kas selles on väikseid osakesi. Kasutada tohib üksnes lahust, mis on selge ja värvitu ning milles ei ole nähtavaid osakesi.

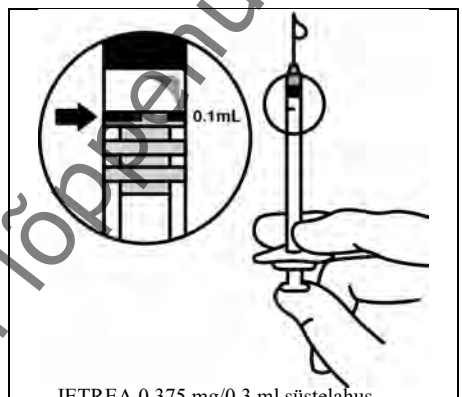
Ravimil on müügiluba lõppenud

5. Sobiva steriilse nõela abil tõmmake kogu lahus süstlasse, kasutades aseptilist tehnikat (kallutage veidi viaali hõlpsamaks kättesaamiseks) ja visake nõel pärast viaali sisu väljatõmbamist ära. Ärge kasutage seda nõela intravitreaalseks süstimiseks.



JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus

6. Asendage nõel sobiva steriilse nõelaga, eemaldage süstlast ettevaatlikult liigne maht, surudes aeglaselt kolvile, kuni kolvi ots on jõudnud kohakuti süstlale märgitud 0,1 ml tähisega (vastab 0,125 milligrammile okriplasmiinile).



JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus

7. Süstige 0,1 ml lahust otsekohe klaaskeha keskossa.

8. Visake viaal ja kogu kasutamata jäänud lahus pärast ühekordset kasutamist ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/819/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. märts 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. detsember 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

Ravimil on müügiluba lõpenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ravimi turule toomist igas Euroopa Liidu liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusmaterjalide sisu ja formaadi riikliku pädeva asutusega.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et vastavalt kokkuleppele riikliku pädeva asutusega igas Euroopa Liidu liikmesriigis, kus JETREA’t turustatakse, varustab ta turule tulekul ja turuletuleku järgselt kõiki meditsiinitöötajaid, kes eeldatavalt kasutavad JETREA’t järgnevaga:

Ravimil on müügiluba lõppenud

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendi infopakett

Patsiendi infopakett peab olema arstile antud trükitud kujul ja audio-formaadis ja sisaldama järgmist olulist informatsiooni:

- Pakendi infoleht
- Kuidas valmistuda Jetrea raviks
- Kuidas Jetrea ravi manustatakse
- Millised on sammud pärast Jetrea ravi
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised tunnused ja sümptomid
- Millal pöörduda kiiresti arsti poole

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus
okriplasmiin *(ocriplasminum)*

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 0,375 mg okriplasmiini 0,3 ml lahuses (1,25 mg/ml). See on käepärane kogus, et manustada üksikannus 0,1 ml, mis sisaldab 0,125 mg okriplasmiini.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid *(natrii chloridum)*, mannitool *(mannitolum)*, sidrunhape *(acidum citricum)*, naatriumhüdroksiid *(natrii hydroxidum)*, vesinikkloriidhape *(acidum hydrochloridum)*, süstevesi *(aqua ad iniectabile)*.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Lahjendatud valmislahus
Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravitreaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida sügavkülmas.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pärast ülessulamist võib avamata viaali säilitada külmkapis kuni 1 nädala jooksul. Ülessulanud lahust tohib kasutada kuni: ----- / ----- / -----

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/819/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstevedelik
okriplasmiin *(ocriplasminum)*
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus
Okriplasmiin *(ocriplasminum)*

Enne kui teile seda ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jetrea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile Jetrea't manustatakse
3. Kuidas Jetrea't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jetrea't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jetrea ja milleks seda kasutatakse

Jetrea sisaldab toimeainena okriplasmiini.

Jetrea't kasutatakse täiskasvanutel silmahaiguse, mida nimetatakse vitreomakulaarne traktsioon (VMT) ravimiseks, sealhulgas juhtudel, kui sellega kaasneb väike ümarauk maakulas (maakula ehk kollatähn on valgustundliku kihi keskosa silma tagaosas).

VMT põhjuseks on traktsioon, mis on tingitud püsivast klaaskeha (želeetaoline materjal silma tagaosas) kinnitumisest kollatähni külge. Kollatähn on oluline tsentraalsel nägemisel, mis on vajalik igapäevaste toimingute (näiteks autojuhtimise, lugemise ja nägude äratundmise) sooritamiseks. VMT võib põhjustada erinevaid sümptomeid, näiteks moonutatud või halvenenud nägemist. Haiguse progresseerumisel võib traktsioon viimaks põhjustada augu tekkimist kollatähnis (seda nimetatakse maakula ümarauguks).

Jetrea eraldab klaaskeha kollatähnist ja võimaldab olemasoleval maakula ümaraugul sulguda, mistõttu võivad väheneda VMT-st tingitud sümptomid.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile Jetrea't manustatakse

Teile ei tohi Jetrea't manustada:
- kui olete okriplasmiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on (või te kahtlustate, et teil võib olla) silmas või silma ümbruses infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne kui teile manustatakse Jetrea't, pidage nõu oma arsti/silmaarstiga.

Jetrea't manustatakse silmasüstina. Teie arst/silmaarst jälgib teid, kui teil tekib pärast süstimist infektsioon või mis tahes tüsistus. Võtke kohe ühendust oma arsti/silmaarstiga, kui teil tekib pärast Jetrea süsti ükskõik milline silmas avalduv sümptom, mida on kirjeldatud lõigus 4.

Teile ei manustata Jetrea't mõlemasse silma korraga.

Teile ei manustata Jetrea't samasse silma üle ühe korra.

Ravimi müügiluba lõppenud

Teatage oma arstile/silmaarstile, kui teil on või on olnud mis tahes silmahaigus või saate või olete saanud silmaravi. Teie arst või silmaarst otsustab, kas ravi Jetrea'ga on teie jaoks õige ravimeetod.

Lapsed ja noorukid
Jetrea kasutamine ei ole asjakohane lastel ja noorukitel, kes on nooremad kui 18-aastased. Seetõttu ei ole Jetrea't selles patsiendirühmas soovitatav kasutada.

Muud ravimid ja Jetrea
Teatage oma arstile/silmaarstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Andke oma arstile/silmaarstile teada, kui teile on hiljuti süstitud silma ravimit. Seda teavet võetakse arvesse otsustamisel, kas ja millal võib Jetrea't sellesse silma süstida.

Rasedus ja imetamine
Kogemused Jetrea kasutamise kohta rasedatel või imetavatel naistel puuduvad. Jetrea't ei tohi raseduse või imetamise ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst/silmaarst peab seda hädavajalikuks. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti/silmaarstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Pärast ravi Jetrea'ga võib teie nägemine mõneks ajaks veidi halveneda. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat enne, kui teie nägemine on taastunud.

3. Kuidas Jetrea't manustatakse

Jetrea't peab manustama kvalifitseeritud silmaarst, kellel on piisavalt kogemusi silmasiseste süstide tegemisel.

Jetrea't manustatakse ühekordse süstena ravi vajavasse silma. Soovitatav annus on 0,125 mg.

Teie arst/silmaarst võib paluda teil kasutada antimikroobseid silmatilku enne ja pärast süstimist, et ära hoida võimalikku silmainfektsiooni.

Süstimise päeval kasutab teie arst/silmaarst infektsiooni vältimiseks antimikroobseid silmatilkasid ja puhastab hoolikalt teie silma ning silmalau. Teie arst/silmaarst manustab teile ka lokaalanesteetikumi (paikset tuimastit), et vältida süstimisega kaasnevat valu.

Pärast süstimist jälgib teie arst/silmaarst teie nägemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti/silmaarstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arsti/silmaarstiga, kui teil tekib pärast Jetrea süsti **ükskõik milline alljärgnevatest sümptomitest**. Teie arst/silmaarst jälgib teid ning võtab vajaduse korral kasutusele vajalikud ravimeetmed.

- Nägemise **tugevast** halvenemisest ühe nädala jooksul pärast Jetrea manustamist on teatatud kuni 1 patsiendil 10-st. See on üldjuhul mööduv ja taandub tavaliselt ilma ravita.
- Infektsiooni, verejooksu, võrkkesta irdumise või rebendi või ravi saanud silma siserõhu tõusu sümptomid võivad olla järgnevad: silmavalu, silma punetuse **ägenemine**, **äärmiselt** hägune nägemine või nägemisfunktsiooni halvenemine, **suurenenud** valgustundlikkus või nägemisväljas olevate tumedate hõljuvate täppide (hõljumite) arvu **suurenemine** (seda on samuti esinenud kuni 1 patsiendil 10-st).

Ravimil on müügiluba lõppenud

- Kuni 1 patsiendil 100-st on teatatud sellistest sümptomitest nagu nägemise fluktuatsioon, topeltnägemine, peavalud, halod valgusallikate ümber, iiveldus ja oksendamine. Need nähud võivad viidata silmaläätse normaalselt asukohalt äranihkumisele või nn. loperdamisele.

Teatage oma arstile/silmaarstile, kui teil tekib ükskõik milline allpool loetletud teistest kõrvaltoimetest.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 10-st):
- tumeda ujuvad täpid vaateväljas („hõljumid“)
- silmavalu
- veritsus silma pinnal
- muudatused värvide nägemises

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):
- nägemise langus, mis võib olla tõsine
- nägemishäired
- nägemise langus või pimetäpid osas nägemisväljas
- ähmane nägemine
- silmasisene verejooks
- pimetäpp või pime ala nägemisvälja keskel
- nägemismoonutused
- silmapinna paistetus
- silmalau paistetus
- silmapõletik
- valgussähvatused silmas
- silma punetus
- ärritus silma pinnal
- kuivsilmsus
- võõrkehatunne silmas
- silma sügelemine
- ebamugavustunne silmas
- valgustundlikkus
- suurenenud pisaraeritus

Aeg-ajalt avalduvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100-st):
- tõsine, mööduv nägemislangus
- raskused öösel või hämara valguse käes nägemisel
- häired teie silmade reaktsioonis valgusele, mis võib suurendada teie tundlikkust valguse suhtes (pupillide refleksi kahjustus)
- kahelinägemine
- vere kogunemine silma eesmisesse ossa
- pupilli ebatavaline kokkutõmme (must täpp silma keskel)
- pupillide erinev suurus
- sarvkesta kriimustus (sarvkest on silma eesmist osa kattev läbipaistev kiht)

On leitud, et mõnede analüüside tulemused ja silma tagaosa (võrkkesta) skaneeritud kujutis on pärast Jetrea manustamist muutunud. Teie arst teab seda ja võtab seda teie silmi kontrollides arvesse.

Mõnedel juhtudel võib tajuda ka mõningaid mõjusid (nagu sähvatused, hõljumid) ravimata silmast.

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti/silmaarstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Ravimil on müügiluba lõppenud

5. Kuidas Jetrea't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Teave Jetrea säilitamise ja kasutamisaja kohta pärast ravimpreparaadi ülessulamist on esitatud lõigus, mis on mõeldud ainult tervishoiutöötajatele.

Selle ravimi õige säilitamise ja kogu kasutamata lahuse nõuetekohase hävitamise eest vastutab teie silmaarst/spetsialist või apteeker.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jetrea sisaldab
- Toimeaine on okriplasmiin. Üks Jetrea viaal sisaldab 0,375 mg okriplasmiini 0,3 milliliitris lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid *(natrii chloridum)* (NaCl), mannitool *(mannitolum)*, sidrunhape *(acidum citricum)*, naatriumhüdroksiid *(natrii hydroxidum)* (NaOH) (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape *(acidum hydrochloridum)* (HCl) (pH reguleerimiseks) ja süstevesi *(aqua ad iniectabile)*.

Kuidas Jetrea välja näeb ja pakendi sisu
Jetrea on süstelahus viaalis. Lahus on selge ja värvitu. Üks pakend sisaldab ühte viaali.

Müügiloa hoidja
Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

Tootjad
Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgia

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

JETREA't peab manustama kvalifitseeritud silmaarst, kellel on piisavalt kogemusi intravitreaalsete süstide tegemisel. Vitreomakulaarse traktsiooni (VMT) diagnoos peab hõlmama kogu kliinilist leidu, sh patsiendi anamnees, kliiniline läbivaatus ja uuringud tänapäevaste tunnustatud diagnostiliste vahenditega nagu optiline koherentstomograaf (OKT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml süstelahus on valmis lahjendatud ravimvorm, mida ei ole tarvis edasi lahjendada. Soovitatav ühekordne annus on 0,125 mg 0,1 ml-s lahuses, mis tuleb manustada ravi vajavasse silma ühe intravitreaalse süstena. Ühte viaali tohib kasutada ainult üks kord ja ühe silma ravimiseks. Et oleks võimalik jälgida süstejärgset toimet, sh võimalikku nägemise langust süsti saanud silmas ei ole soovitatav manustada JETREA't teise silma ei samaaegselt ega 7 päeva jooksul pärast esimest süstet. Korduv manustamine samasse silma ei ole soovitatav.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Süstimisjärgse jälgimise juhised vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4.

Ühekordselt kasutatav viaal on mõeldud kasutamiseks üksnes intravitreaalselt.

Raviva silmaarsti otsusel võib enne operatsiooni manustada antibiootilisi silmatilku.

Intravitreaalne süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgiapuhust käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse operatsioonilina ja steriilse silmalaupeegli (või samaväärse instrumendi) kasutamist ning steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Standardsete meditsiiniliste tavade järgi tuleb enne süstet desinfitseerida silmaümbruse nahk, silmalaug ja silma pind ning manustada sobivat anesteetikumi ja laia toimespektriga lokaalset mikrobiotsiidi.

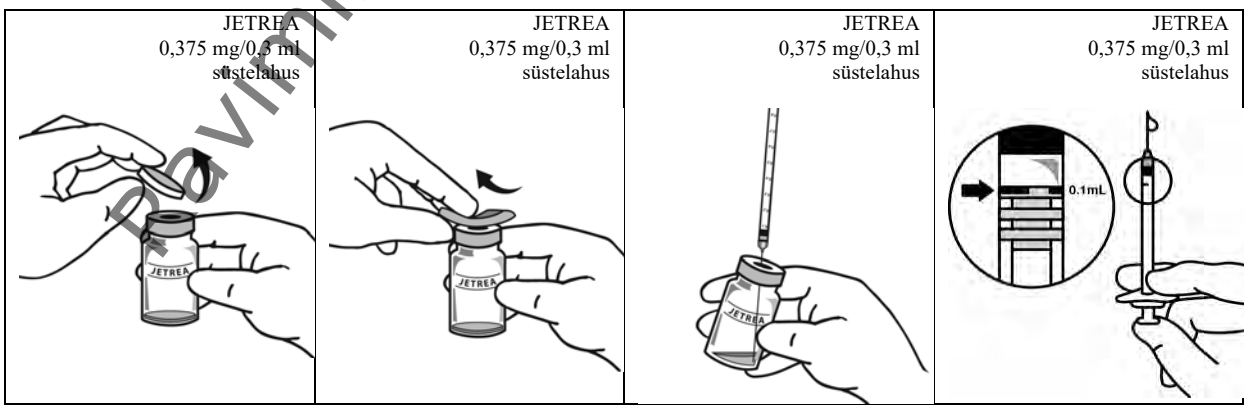
Viaalis olevast 0,3 ml lahusest manustatakse ainult 0,1 ml. Liigne kogus tuleb enne süstimist väljutada, et manustada üksikannus 0,1 ml, mis sisaldab 0,125 mg okriplasmiini.

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha sisse limbusest 3,5...4,0 mm tagapool suunaga silmamuna keskosa poole, vältides horisontaalset meridiaani. Seejärel tuleb 0,1 ml lahust süstida klaaskeha keskossa.

Kasutamisjuhised

1. Võtke viaal sügavkülmast välja ja laske toatemperatuuril sulada (selleks kulub ligikaudu 2 minutit).
2. Kui ravimpreparaat on täielikult sulanud, eemaldage viaalilt sinine polüpropüleenist äratõmmatav kaitsekaas **(joonis 1)**.
3. Desinfitseerige viaali ülaosa alkoholis niisutatud puhastuslapiga **(joonis 2)**.
4. Kontrollige viaali visuaalselt ja tehke kindlaks, kas selles on osakesi. Kasutada tohib üksnes lahust, mis on selge ja värvitu ning milles ei ole nähtavaid osakesi.
5. Sobiva steriilse nõela abil tõmmake kogu lahus süstlasse, kasutades aseptilist tehnikat (kallutage veidi viaali hõlpsamaks kättesaamiseks) **(joonis 3)** ja visake nõel pärast viaali sisu väljatõmbamist ära. Ärge kasutage seda nõela intravitreaalseks süstimiseks.
6. Asendage nõel sobiva steriilse nõelaga, eemaldage süstlast ettevaatlikult liigne maht, surudes aeglaselt kolvile, kuni kolvi ots on jõudnud kohakuti süstlale märgitud 0,1 ml tähisega (vastab 0,125 milligrammile okriplasmiinile) **(joonis 4)**.
7. Süstige 0,1 ml lahust otsekohe klaaskeha keskossa.
8. Visake viaal ja kasutamata jäänud lahus pärast ühekordset kasutamist ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



Joonis 1 **Joonis 2** **Joonis 3** **Joonis 4**

Teave ravimi säilitamise kohta
Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Hoida sügavkülmas (-20 °C ± 5 °C).

Pärast ülessulamist
Avamata originaalpakendis valguse eest kaitstud viaali võib hoida kuni 1 nädala jooksul külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Enne ravimi külmkappi panemist tuleb pakendile kirjutada uus välja arvestatud kasutamisaegne kõlblikkusaeg.

Kui ravim on sügavkülmast või külmikust välja võetud, võib seda hoida kuni 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Selle aja möödudes peab ravim olema ära kasutatud või tuleb minema visata.

Ülessulanud viaali ei tohi uuesti külmutada.

Pärast avamist
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks peab ravimi ära kasutama otsekohe pärast avamist. Viaali ja kasutamata jäänud lahuse peab pärast ühekordset kasutamist hävitama.

Ravimil on müügiluba lõppenud