

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

JETREA 0,375 mg/0,3 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadržava 0,375 mg okriplazmina* u 0,3 ml otopine (1,25 mg/ml). To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,1 ml koja sadržava 0,125 mg okriplazmina.

*Okriplazmin je skraćeni oblik ljudskog plazmina proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu *Pichia pastoris*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

JETREA je indicirana u odraslih za liječenje vitreomakularne trakcije (VMT), uključujući kada je povezana s makularnom rupom promjera manjeg ili jednakog 400 mikrona (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

JETREU mora primjenjivati kvalificirani oftalmolog s iskustvom u davanju intravitrealnih injekcija. Dijagnoza vitreomakularne trakcije (VMT) se mora sastojati od kompletne kliničke slike, uključujući bolesnikovu anamnezu, klinički pregled i ispitivanje korištenjem trenutno prihvaćenih dijagnostičkih sredstava, kao što je optička koherentna tomografija (OCT).

Doziranje

JETREA 0,375 mg/0,3 ml otopina za injekciju je pripremljena razrijeđena formulacija; nije potrebno daljnje razrijeđivanje. Preporučena doza je 0,125 mg u 0,1 ml otopine, primijenjena intravitrealnom injekcijom u zahvaćeno oko jednokratno. Svaka se bočica smije koristiti samo jedanput i za primjenu u jedno oko. Ne preporučuje se istodobna primjena JETREE u drugo oko, a ni unutar 7 dana od prve injekcije, kako bi se mogao pratiti tijek nakon davanja injekcije, uključujući mogućnost slabijeg vida na oko u koje je injekcija primijenjena. Opetovana primjena u isto oko se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Vidjeti dio 4.4 za upute o praćenju nakon davanja injekcije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Formalna ispitivanja JETREE u bolesnika s oštećenjem bubrega nisu provedena. Ne predviđaju se prilagođavanje doze ni posebna upozorenja za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Formalna ispitivanja JETREE u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu provedena. Ne predviđaju se prilagođavanje doze ni posebna upozorenja za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Starija je populacija ispitana u kliničkim studijama. Dozu ne treba prilagođavati.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene JETREE u djece u dobi ispod 18 godina za indikaciju vitreomakularne trakcije (VMT), uključujući kada je povezana s makularnom rupom promjera manjeg ili jednakog 400 mikrona. Trenutno dostupni podaci o pedijatrijskoj primjeni opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Bočica za jednokratnu primjenu, samo za intravitrealnu primjenu.

Preoperativno mogu se primijeniti antibiotske kapi prema odluci oftalmologa zaduženog za liječenje.

Mjere opreza prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Postupak davanja intravitrealne injekcije mora se obaviti u nadziranim aseptičnim uvjetima, koji uključuju kiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni ogrtač, sterilni spekulum za vjeđe (ili ekvivalent) i dostupnost sterilne paracenteze (u slučaju potrebe). Površinu kože oko oka, kao i površinu vjeđe i oka treba prije injekcije dezinficirati te dati prikladnu anesteziju i površinski mikrobicid širokog spektra u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Potrebno je primijeniti samo 0,1 ml od ukupno 0,3 ml otopine u bočici. Suvišak volumena treba istisnuti prije injiciranja kako bi se primijenila jednokratna doza od 0,1 ml koja sadrži 0,125 mg okriplazmina. Za upute o rukovanju lijekom, vidjeti dio 6.6.

Injekcijsku iglu treba uvesti 3,5 do 4,0 mm iza limbusa usmjerivši ju prema središtu vitrealnog prostora izbjegavajući horizontalni meridijan. Injekcijski volumen od 0,1 ml potom se aplicira u sredinu staklovine.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Aktivna ili sumnja na okularnu ili periokularnu infekciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje nakon injekcije

JETREA se primjenjuje samo intravitrealnom injekcijom. Intravitrealne su injekcije povezane s intraokularnom upalom/infekcijom, intraokularnim krvarenjem i povišenim intraokularnim tlakom (IOT). Uvijek se treba služiti ispravnim aseptičnim tehnikama davanja injekcije. Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba pratiti radi mogućih nuspojava, uključujući (ali ne ograničeno na) intraokularnu upalu/infekciju i povišeni IOT. Prolazna povišenja IOT-a, uključujući prolaznu sljepoću i izostanak perfuzije vidnog živca, zamijećeni su unutar 60 minuta nakon injekcije JETREE. Praćenje zbog mogućeg povišenja IOT-a može se sastojati od provjere perfuzije vidnog živca neposredno nakon injekcije i tonometrije unutar 30 minuta nakon injekcije. Prisutnost intraokularne upale/infekcije može se provjeriti biomikroskopijom 2 do 7 dana nakon injekcije. Bolesnike treba uputiti da bez odlaganja prijave simptome koji upućuju na intraokularnu upalu/infekciju, kao i bilo koji drugi vidni ili očni simptom. Dogodi li se bilo što od gore navedenog, bolesnika treba liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Primjena u oba oka

Sigurnost i djelotvornost primjene JETREE u oba oka istodobno nije ispitana. Stoga se za sada primjena u oba oka istodobno ne preporučuje.

Ponovna primjena

Ponovna primjena JETREE u isto oko nije primjereno ispitana te se stoga ne preporučuje.

Populacije o kojima nema podataka ili su podaci ograničeni

JETREA nije ispitana u bolesnika s makularnom rupom velikog promjera (> 400 mikrona), visokom miopijom (> 8 dioptrija sferne korekcije ili aksijalne dužine > 28 mm), afakijom, regmatogenom ablacijom mrežnice u anamnezi, zonularnom nestabilnošću, nedavnom operacijom oka ili intraokularnom injekcijom (uključujući liječenje laserom), proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, ishemijskim retinopatijama, okluzijama mrežnične vene, eksudativnom senilnom makularnom degeneracijom (SMD) i vitrealnim krvarenjem. Tim se bolesnicima liječenje JETREOM ne preporučuje.

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom ili s uveitisom u anamnezi (uključujući aktivnu jaku upalu) ili sa značajnom traumom oka. Nužan je oprez pri liječenju tih bolesnika.

Ostalo

Mogućnost subluksacije leće ili fakodoneze ne može se isključiti. Ukoliko se desi, treba se liječiti sukladno standardnoj liječničkoj praksi. Bolesnike treba prikladno motriti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Učinak okriplazmina (osobito u indukciji uklanjanja vitreomakularne adhezije ili uzrokovanju potpunog stražnjeg odvajanja staklovine smanjen je u osoba s epiretinalnom membranom (ERM) ili s VMA promjera > 1500 mikrona (vidjeti dio 5.1).

Postoji rizik od značajnog smanjenja vidne oštine tijekom prvog tjedna nakon injekcije. Bolesnike treba prikladno motriti (vidjeti dio 4.8).

Nalazi oftalmoloških pretraga nakon primjene JETREE mogu biti abnormalni. To uključuje optičku koherentnu tomografiju (OCT), oftalmoskopiju (fovealni refleks), test kolornog vida (Roth 28-nijansi) i konvencionalni ERG (engl. *full-field*). Navedeno treba uzeti u obzir kod korištenja tih testova za dijagnozu ili praćenje drugih stanja (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Formalna ispitivanja interakcija nisu provedena.

Okriplazmin je proteolitički enzim s aktivnošću serinske proteaze koji može biti prisutan u oku tijekom nekoliko dana nakon intravitrealne injekcije (vidjeti dio 5.2). Njegova primjena kratko vrijeme prije ili nakon primjene drugog lijeka u isto oko može utjecati na aktivnost obaju lijekova te se stoga ne preporučuje.

Nema kliničkih podataka o istovremenoj primjeni okriplazmina s inhibitorima VEGF-a (vaskularni endotelni faktor rasta) i stoga se ne preporučuje.

Sistemske interakcije se ne predviđaju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni JETREE trudnicama. Ispitivanja reproduksijske toksičnosti nisu provedena. Očekuje se da je sistemska izloženost JETREI nakon intravitrealne injekcije vrlo niska. JETREA se smije davati u trudnoći samo ako se ocijeni da klinička korist nadmašuje moguće rizike.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se JETREA u majčino mlijeko. JETREA se smije davati tijekom dojenja samo ako se ocijeni da klinička korist nadmašuje moguće rizike.

Plodnost

Nema podataka o učinku JETREE na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Intravitrealna injekcija JETREE može imati umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog privremenog poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U tim slučajevima bolesnici ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok poremećaji vida ne prođu.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U intervjenskim ispitivanjima preporučenu dozu od 0,125 mg JETREE primilo je više od 1400 bolesnika.

Sve nuspojave bile su okularne. U 3 klinička ispitivanja sa praćenjem od 6 mjeseci (TG-MV-006 i TG-MV-007) do 24 mjeseca (TG-MV-014) najčešće prijavljivane nuspojave bile su zamućenja u vidnom polju, bol u oku, fotopsija i kromatopsija, kao i krvarenje u spojnicu uzrokovano postupkom davanja injekcije. Većina nuspojava javljala se unutar prvog tjedna nakon injekcije. Nuspojave većinom nisu bile ozbiljne, po svojoj naravi bile su blage do umjerene i prolazile su unutar 2 do 3 tjedna. Informacije o povlačenju posebnih događaja potput kromatopsije i promjena ERG-a mogu se pronaći u poglavlju „opis odabranih nuspojava“.

Klinički najrelevantnije nuspojave uključuju prolaznu sljepoću, rupturu mrežnice, odignuće mrežnice, subluksaciju leće i progresiju makularne rupe.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici zbirno su prikazane nuspojave u liječenom oku zabilježene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Prijavljeni su i simptomi koji zahvaćaju vid, primjećeni u kontralateralnom oku ili bilateralno.

Nuspojave s osnovanom mogućnošću da su uzrokovane postupkom injiciranja ili JETREOM su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a prema učestalosti su razvrstane na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (procjena iz dostupnih podataka nije moguća). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji oka	<p><u>Vrlo često</u> Zamućenja u vidnom polju, bol u oku, krvarenje u spojnicu, kromatopsija*</p> <p><u>Često</u> Smanjena vidna oštrina*, poremećaj vida¹⁾, poremećaj vidnog polja²⁾, zamagljen vid, krvarenje mrežnice, krvarenje u staklovini, makularna rupa*, makularna degeneracija, degeneracija mrežnice, makularni edem³⁾, edem mrežnice⁴⁾, mrežnična pigmentna epiteliopatija, metamorfopsija, edem spojnice, edem vjeđe, vitritis, stanice u prednjoj očnoj sobici, reakcija u prednjoj očnoj sobici, iritis, fotopsija, hiperemija spojnice, hiperemija oka, ablacija staklovine, nadražaj oka, suho oko, osjećaj stranog tijela u očima, svrbež oka, neugodan osjećaj u oku, fotofobija, pojačano suženje.</p> <p><u>Manje često</u> Prolazna sljepoća, subluksacija leće*, ruptura mrežnice*⁵⁾, odignuće mrežnice*⁵⁾, noćno sljepilo, oštećeni refleksi zjenice, diplopija, hifema, mioza, nejednake zjenice, abrazija rožnice, upala u prednjoj očnoj sobici, upala oka, nadražaj konjunktive.</p>
----------------	---

Pretrage	<u>Vrlo često</u> Abnormalni retinogram*, abnormalni nalaz testa kolornog vida†
	<u>Često</u> Povišeni intraokularni tlak, abnormalni makularni refleksi, abnormalni nalaz optičke koherentne tomografije (OCT)*.

* Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

- 1) uključujući zamagljeni vid
- 2) uključujući skotome
- 3) uključujući cistoidni edem makule
- 4) uključujući subretinalnu tekućinu
- 5) nuspojave prije vitrektomije

† koristeći test kolornog vida Roth 28-nijansi. Vidjeti dio 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Smanjena vidna oštrina

U placebom kontroliranim pivotalnim ispitivanjima faze III (TG-MV-006 i TG-MV-007) u 7,7% ispitanika koji su primali JETREU i 1,6% onih koji su primali placebo zamijećeno je akutno, smanjenje najbolje korigirane vidne oštine (BCVA) za ≥ 2 reda (≥ 10 slova na EDTRS tablici) tijekom prvog tjedna nakon injekcije, bez alternativnog objašnjenja te promjene. Smanjenje vidne oštine povuklo se do kraja ispitivanja kod većine bolesnika koji su primali JETREU (80,6%), ali je bilo i nekih bolesnika koji se nisu oporavili unatoč vitrektomiji. Medijan vremena do povlačenja simptoma bio je 22 dana.

U ispitivanju TG-MV-014, 2,8% bolesnika koji su primali JETREU i 1,4% bolesnika koji su primali placebo imalo je akutno smanjenje BCVA ≥ 2 reda tijekom prvog tjedna nakon injekcije. Od 4 bolesnika s akutnim smanjenjem vidne oštine, koji su primali JETREU, 3 su se oporavila nakon vitrektomije. Za preporuke o praćenju bolesnika vidjeti dio 4.4.

Kromatopsija (uključujući diskromatopsiju i abnormalan rezultat testa kolornog vida)

Alteracije kolornog vida (uključujući žučkasti vid i abnormalan rezultat testa kolornog vida Roth 28-nijansi su prijavljene kao vrlo česte nuspojave u bolesnika koji su primili injekciju JETREE. Većinom događaji nisu bili ozbiljni, bili su blagi i obično su prolazili spontano. Medijan vremena do povlačenja simptoma iznosio je 3 mjeseca.

Abnormalni retinogram

Elektroretinografske (ERG) promjene (smanjenje amplituda a- i b-valova) prijavljene su kao vrlo česta nuspojava u bolesnika koji su primili injekciju JETREE. U većini slučajeva prijavljen je i poremećaj vida i kromatopsija. U ispitivanju TG-MV-014, podskupina od 40 bolesnika koji su primali JETREU, sistematično je bila podvrgnuta ERG testu; promjene ERG-a koje su se razvile kod 16 od 40 bolesnika povukle su se kod većine bolesnika (13 od 16). Medijan vremena do povlačenja simptoma iznosio je 6 mjeseci. Promjene ERG-a nisu bile prediktivne za negativni ishod s obzirom na vidnu oštrinu; vidna oštrina poboljšala se ili je zadržana kod 15 od 16 bolesnika u usporedbi sa početnom,

Rupture i odignuće mrežnice

U placebom kontroliranim pivotalnim ispitivanjima faze III (TG-MV-006 i TG-MV-007), rupture i odignuće mrežnice prijavljeni su u 1,9% bolesnika koji su primili injekciju JETREE i u 4,3% onih koji su primili injekciju placeba. Većina tih događaja dogodila se u obje skupine tijekom vitrektomije ili nakon nje. Incidencija odignuća mrežnice, koje su se dogodile prije vitrektomije, iznosila je 0,4% u skupini koja je primila injekciju JETREE i nula u onoj koja je primila injekciju placeba, dok je incidencija ruptura mrežnice (bez odignuća), koje su se dogodile prije vitrektomije, iznosila 0,2% u skupini koja je primila injekciju JETREE i 0,5% u onoj koja je primila placebo.

U ispitivanju TG-MV-014, ruptura mrežnice bila je prijavljena u 1,4% bolesnika koji su primali injekciju JETREE i 6,8% bolesnika koji su primali placebo, incidencija odignuća mrežnice bila je 1,4% u obje skupine. U skupini s placebom, nisu zabilježeni događaji prije vitrektomije. U skupini s JETREOM, 1 bolesnik (0,7%) razvio je rupturu mrežnice i odignuće mrežnice u periodu između 0. i 7. dana nakon injekcije.

Makularna rupa

U placebom kontroliranim pivotalnim ispitivanjima faze III (TG-MV-006 i TG-MV-007), slučajevi makularne rupe (uključujući progresiju i nastanak nove) prijavljeni su u 6.7% svih ispitanika koji su primili injekciju JETREE i u 9,6% onih koji su primili injekciju placeba u 6.

U ispitivanju TG-MV-014, slučajevi makularne rupe (uključujući progresiju i nove slučajeve) prijavljeni su u 15,8% ispitanika u skupini s JETREOM naspram 13,5% u skupini sa placebom u 24. mjesecu.

Stope rane progresije makularne rupe pune debljine (do 7. dana nakon injekcije) na razini retinalnog pigmentnog epitela (RPE) bile su veće kod bolesnika liječenih JETREOM nego u bolesnika koji su primali placebo. Stope progresije nakon 6. mjeseca bile su veće u kod bolesnika liječenih placebom nego u onih liječenih JETREOM. Perzistentnu ili progresivnu makularnu rupu treba liječiti sukladno uobičajenoj praksi.

Subluksacija leće/fakodoneza

Jedan slučaj subluksacije leće/fakodoneze prijavljen je u kliničkim ispitivanjima u odraslih i izgleda da je moguće povezan s liječenjem JETREOM. U pedijatrijskoj studiji koja je evaluirala JETREU kao dopunu vitrektomiji jedan je slučaj subluksacije prijavljen u prijevremeno rođenog djeteta koje je primilo jednokratnu intravitrealnu injekciju JETREE 0,175 mg. Subluksacija leće zamijećena je u tri životinjske vrste pri koncentracijama okriplazmina većima od one za kliničku primjenu (vidjeti dio 5.3).

Na temelju proteolitičke aktivnosti okriplazmina, pretkliničkih i kliničkih nalaza mogućnost subluksacije leće ili fakodoneze ne može se isključiti. Dogodi li se taj slučaj, treba provesti liječenje u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Abnormalna optička koherentna tomografija

U ispitivanju TG-MV-014, sloj unutarnjeg segmenta/vanjskog segmenta (IS/OS) fotoreceptora, također zvan elipsoidna zona, nepotpun u središnjem području, bio je vrlo čest na početku ispitivanja (65,8% u JETREA skupini i 62,2% u placebo skupini). Ipak, nakon liječenja, veći udio bolesnika u JETREA skupini imao je promjenu od netaknutog IS/OS sloja na početku mjerenja do nepotpunog IS/OS sloja u središnjem području u kasnijoj vremenskoj točki u odnosu na placebo skupinu (7,7% odnosno 2,8% u 28. danu). Izvan središnjeg područja, abnormalni aspekti IS/OS sloja koji su pripisani primjeni JETREE zabilježeni su u do 10 % bolesnika.

Prekid elipsoidne zone unutar i izvan središnjeg područja zabilježen je u neintervencijskim ispitivanjima i prijavama nakon stavljanja lijeka u promet. U većini slučajeva došlo je do oporavka unutar 6 mjeseci. Subretinalna tekućina i znakovi i simptomi oštećene funkcije fotoreceptora uključujući smanjenu vidnu oštrinu (u nekim slučajevima jako) zabilježeni su povezano sa ovim događajima.

Vidjeti dio 4.4. za preporuke o praćenju bolesnika. Rutinsko praćenje se preporuča u svim gore navedenim situacijama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Klinički podaci o učincima predoziranja JETREOM su ograničeni. Prijavljen je jedan slučaj slučajnog predoziranja dozom od 0,250 mg okriplazmina (dvaput više od preporučene doze). BCVA se u bolesnika smanjila za 21 slovo na ETDRS tabelici u usporedbi s početnom, no do kraja ispitivanja vratila se na 9 slova u odnosu na onu početnu. Bolesnik je razvio i blagu hiperemiju konjunktive, upalu oka i miozu koje su prošle nakon primjene kortikosteroidnih kapi za oči.

Nastupi li predoziranje, preporučuje se pažljivo praćenje. Pojavi li se nuspojava, treba ju liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

5. FARMAKOLŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, Ostali oftalmici, ATK oznaka: S01XA22.

Mehanizam djelovanja

Okriplazmin djeluje proteolitički na proteinske komponente staklastog tijela i vitreoretinalnih sveza (npr. laminin, fibronektin, kolagen) s ciljem da otopi proteinski matriks odgovoran za nenormalnu vitreomakularnu adheziju (VMA). Čvrsto vezanje proteinskih komponenata vitreoretinalnih sveza unutar makularnog područja doprinosi vitreomakularnoj trakciji (VMT) što dovodi do poremećaja vida i/ili pojave makularnih rupa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

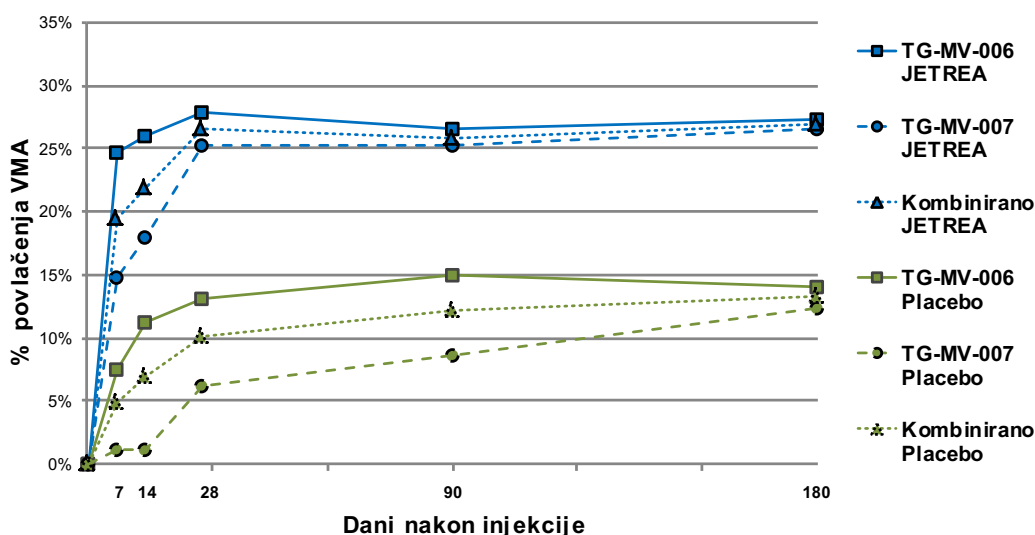
Klinička djelotvornost i sigurnost JETREE u liječenju vitreomakularne trakcije (VMT) procijenjena je u 3 dvostruko maskirana ispitivanja.

Ispitivanja TG-MV-006 i TG MV-007

Djelotvornost JETREE dokazana je u dva pivotalna multicentrična, randomizirana, dvostruko maskirana, placebo kontrolirana, 6-mjesečna ispitivanja u bolesnika s VMT-om. Ukupno 652 bolesnika (JETREA 464, placebo 188) su randomizirana.

U oba pivotalna ispitivanja udio bolesnika u kojih se VMA povukla 28. dana (primarni ishod) bio je značajno veći ($p \leq 0,003$) u JETREA skupini u usporedbi s placebo skupinom. Razlika je u oba ispitivanja ostala statistički značajna do kraja 6. mjeseca ($p \leq 0,024$). U integriranim podacima, u 26,5% bolesnika u JETREA skupini u usporedbi s 10,1% u skupini placebo VMA se povukla 28. dana ($p < 0,001$). Razlika se održavala od 7. dana do kraja 6. mjeseca (Slika 1).

Slika 1. Udio bolesnika u kojih se VMA povukla do 180. dana (6 mjeseci) (TG-MV-006, TG-MV-007 i integrirani podaci)



U sv im danima nakon injekcije $p \leq 0,024$ u TG-MV-006, $p \leq 0,009$ u TG-MV-007, $p < 0,001$ u integriranim podacima

U bolesnika bez ERM-a na početku ispitivanja postojala je veća sklonost povlačenja VMA do 28. dana nego u onih s ERM-om na početku ispitivanja. Integrirani su podaci pokazali da je stopa povlačenja VMA do 28. dana bila veća u bolesnika liječenih JETREOM nego u onih koji su primili placebo, i to i

u podskupini bez ERM-a (37,4% nasuprot 14,3%, $p < 0,001$) i u podskupini s ERM-om (8,7% nasuprot 1,5%, $p = 0,046$).

U bolesnika s manjim promjerom VMA na početku ispitivanja (≤ 1500 mikrona) postojala je veća sklonost povlačenja VMA do 28. dana nego u onih s promjerom VMA > 1500 mikrona. Integrirani su podaci pokazali da je stopa povlačenja VMA do 28. dana bila veća u bolesnika liječenih JETREOM nego u onih koji su primili placebo, i to i u podskupini s VMA ≤ 1500 mikrona na početku ispitivanja (34,7% nasuprot 14,6%, $p < 0,001$) i u onoj s VMA > 1500 mikrona na početku ispitivanja (5,9% nasuprot 0%, $p = 0,113$).

U integriranim podacima, makularna rupa pune debljine (engl. *full-thickness macular hole*, FTMH) bila je prisutna na početku ispitivanja kod 106/464 (22,8%) bolesnika u JETREA skupini i 47/188 (25%) bolesnika u placebo skupini. Od njih, udio bolesnika u kojih je do 28. dana postignuto zatvaranje FTMH-a bez vitrektomije bio je veći u skupini koja je primila JETREU nego u onoj koja je primila placebo (40,6% nasuprot 10,6%, $p < 0,001$). Razlika se zadržala do kraja ispitivanja (6. mjesec).

Značajno veći postotak bolesnika liječenih JETREOM iskusili su potpuno stražnje odvajanje staklovine 28. dana u usporedbi s placebo lijecenicima (integrirani podaci: 13,4% nasuprot 3,7%, $p < 0,001$).

Tijekom ispitivanja vitrektomija se mogla obavljati prema odluci istraživača. U bolesnika liječenih JETREOM vitrektomija je do kraja ispitivanja (6. mjesec) bila rjeđe indicirana nego u onih koji su primili placebo (integrirani podaci: 17,7% nasuprot 26,6%; $p = 0,016$).

Veći udio bolesnika liječenih JETREOM dobili su ≥ 2 ili ≥ 3 reda BCVA (bez obzira na vitrektomiju) u 6. mjesecu (28,0% i 12,3% redom) u usporedbi s bolesnicima liječenim placebo (17,1% i 6,4%) (redom, $p = 0,003$ i $p = 0,024$). Isto tako udio bolesnika koji su dobili ≥ 2 ili ≥ 3 reda BCVA bez vitrektomije dali su prednost JETREI u 6. mjesecu (23,7% nasuprot 11,2%, $p < 0,001$ za povećanje ≥ 2 reda i 9,7% nasuprot 3,7%, $p = 0,008$ za poboljšanje 3 reda).

U integriranoj analizi Upitnika za ocjenu funkcije vida Nacionalnog ocnog insituta (VFQ-25), brojčana razlika u korist JETREE nad placebo pokazana je u svakom rezultatu podljestvice, kao i kompozitnom rezultatu. Razlika u poboljšanju rezultata dobivenog podljestvicom za ocjenu općeg vida bila je statistički značajna. (6,1 JETREA nasuprot 2,1 placebo, $p = 0,024$).

Ispitivanje TG-MV-014

Djelotvornost JETREE dalje je potvrđena u randomiziranom, dvostruko maskiranom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 mjeseca u bolesnika sa VMT, završenom nakon inicijalnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ukupno 220 bolesnika (JETREA 146, placebo 74) randomizirano je u ovom ispitivanju.

Udio bolesnika kod kojih je do 28. dana (primarna mjera ishoda) postignuto povlačenje VMA bio je 41,7% u JETREA skupini u odnosu na 6,2% u skupini liječenoj placebo (p < 0,001). Ovaj se učinak održao tijekom vremena i povlačenje VMA bilo je dosljedno veće u JETREA skupini kod svakog posjeta nakon injekcije u ispitivanju, u usporedbi sa placebo skupinom.

U ovom ispitivanju, FTMH je bio prisutan na početku ispitivanja kod 50/145 (34,5%) bolesnika u JETREA skupini i 26/73 (35,6%) u placebo skupini. Od njih, 30% bolesnika liječenih JETREOM i 15,4% bolesnika u placebo skupini imali su nekirurško zatvaranje FTMH-a u 24. mjesecu. Kod ostalih je to bilo do 3. mjeseca.

Udio bolesnika koji su imali vitrektomiju bio je manji u JETREA skupini u odnosu na placebo skupinu kod svih posjeta. U 24. mjesecu, omjeri su bili 48/145 (33,3%) odnosno 32/73 (43%). Najčešći razlog za obavljanje vitrektomije bila je FTMH (u 24,8% bolesnika liječenih JETREOM i 23,3% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika koji su imali vitrektomiju zbog VMA/VMT bio je 8,3% u JETREA skupini u odnosu na 19,2% u placebo skupini.

Udio bolesnika koji su dobili ≥ 2 ili ≥ 3 reda BCVA u 6. mjesecu, neovisno o vitrektomiji, bio je malo veći u JETREA skupini (36,2%, 18,6%) u odnosu na placebo skupinu (28,6%, 13,1%). U 24. mjesecu, udio bolesnika s poboljšanjem ≥ 2 reda BCVA u odnosu na početno mjerenje bio je veći u JETREA skupini nego u placebo skupini (50,5% naspram 39,1%). Udio bolesnika sa ≥ 3 reda poboljšanja u odnosu na početno mjerenje bio je veći samo u JETREA skupini (23,4% naspram 12,8%), u podskupini koja nije imala FTMH na početku ispitivanja. Poboljšanje ≥ 2 ili ≥ 3 reda BCVA bez vitrektomije bilo je veće u JETREA skupini nego u placebo skupini i u 6. mjesecu (26,8%, 14,0%, naspram 15,62%, 6,2%) i u 24. mjesecu (31,9%, 16,8%, naspram 11,7%, 4,1%).

Veći udio bolesnika u JETREA skupini imao je poboljšanje ≥ 5 bodova u VFQ-25 kompozitnom rezultatu i u rezultatima podljestvica, bez obzira na vitrektomiju, u svim posjetima. U 24. mjesecu, 51,4% bolesnika u JETREA skupini imalo je poboljšanje ≥ 5 bodova u VFQ-25 kompozitnom rezultatu u odnosu na 30,1% u placebo skupini.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja JETREE u svim podskupinama pedijatrijske populacije pri liječenju vitreomakularne trakcije (VMT), uključujući kada je ona povezana s makularnom rupom promjera manjeg ili jednakog 400 mikrona (vidjeti dio 4.2 informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i djelotvornost okriplazmina kod pedijatrijskih bolesnika predviđenih za vitrektomiju bila je ispitivana u TG-MV-009 ispitivanju. Jednokratna intravitrealna injekcija od 0,175 mg (iznad preporučene doze), ili placebo, je injicirana u sredinu staklovine u 24 oka djece u dobi od 0 do 16 godina, 30 do 60 minuta prije planiranog početka vitrektomije. Osnovni razlozi za vitrektomiju bili su ablacija mrežnice i retinopatija nedonoščadi. Liječenje okriplazminom nije pokazalo utjecaj na stopu ablacije stražnje staklovine, stupanj likvefakcije staklovine, stopu prilijevanja mrežnice neposredno nakon operacije, razvoj proliferativne vitreoretinopatije ili stadij retinopatije kod nedonoščadi. Sigurnosni nalazi opaženi u ispitivanju TG-MV-009 bili su konzistentni sa znanim sigurnosnim profilom JETREE. Na temelju rezultata ove studije, primjena JETREE kao dopuna vitrektomiji kod djece, kako bi se olakšalo odvajanje i uklanjanje staklovine, nije preporučena.

Etnička pripadnost

Iskustvo s ostalim rasama, osim bijele, je ograničeno.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Razine okriplazmina u staklovini naglo se snižavaju nakon intravitrealne primjene. U kliničkom ispitivanju bolesnika predviđenih za vitrektomiju koji su primili 0,125 mg JETREE (što odgovara teoretskoj početnoj koncentraciji 29 $\mu\text{g/ml}$ staklovine), srednja vrijednost aktivnosti okriplazmina 2-4 sata nakon injekcije iznosila je 9% od teoretske početne koncentracije, a nakon 7 dana bila je ispod donje granice kvantitativnog određivanja.

Zbog male primijenjene doze (0,125 mg), ne očekuju se mjerljive razine okriplazmina u sistemskoj cirkulaciji nakon intravitrealne injekcije.

Kada se primijeni intravenski okriplazmin se razgrađuje putem endogenog katabolizma proteina kojim se brzo inaktivira interakcijama s inhibitorima proteaza α_2 -antiplazminom ili α_2 -makroglobulinom. Neaktivni kompleks okriplazmin/ α_2 -antiplazmin se iz krvnog optoka uklanja s poluvijekom ($t_{1/2}$) od nekoliko sati.

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja farmakokinetike okriplazmina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena jer se očekuje da sistemska izloženost bude vrlo mala nakon intravitrealne primjene.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanja farmakokinetike okriplazmina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu provedena jer se očekuje da sistemska izloženost bude vrlo mala nakon intravitrealne primjene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Intravitrealna toksičnost okriplazmina ispitana je u kunića, majmuna i patuljastih svinja. Okriplazmin je izazvao upalni odgovor i prolazne promjene ERG-a u kunića i majmuna, no u patuljastih svinja nisu zamijećene ni upala ni promjene ERG-a. U kunića i majmuna je stanični infiltrat u staklovini pokazivao tendenciju povlačenja s vremenom. U majmuna se, nakon primjene 125 µg po oku (68 µg/ml staklovine) ERG posve normalizirao do 55. dana. Subluksacija leće zamijećena je u sve 3 životinjske vrste pri koncentracijama okriplazmina od 41 µg/ml staklovine i većima, što je više od predviđene kliničke koncentracije od 29 µg/ml. Čini se da je taj učinak bio ovisan o dozi, a zamijećen je u svih životinja koje su okriplazmin primile više od jedanput. Patološke promjene povezane s intraokularnim krvarenjem zamijećene su u kunića i majmuna. Nije jasno je li to krvarenje bilo povezano sa samim postupkom davanja injekcije ili s primjenom okriplazmina. Nakon intravitrealne primjene okriplazmina nije primijećena sistemska toksičnost.

Sistemska toksičnost okriplazmina ispitana je u štakora i pasa. Dozu od 10 mg/ml, primijenjenu intravenski, općenito su dobro podnosili i štakori i psi, bez obzira je li primijenjena jednokratno ili opetovano.

Nema dostupnih podataka o kancerogenosti, mutagenosti, reprodukcijskoj toksičnosti ni razvojnoj toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid (NaCl)
manitol
citratna kiselina
natrijev hidroksid (NaOH)(za podešavanje pH)
kloridna kiselina (HCl) (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine kada se čuva u zamrzivaču (-20 °C ± 5°C) .

Nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica u originalnoj kutiji, zaštićena od svjetlosti, može se čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) najviše tjedan dana. Novi rok valjanosti lijeka nakon odmrzavanja treba izračunati i naznačiti na kutiji prije stavljanja u hladnjak.

Nakon što je izvađen iz zamrzivača ili hladnjaka, lijek se može držati na temperaturi ispod 25 °C najviše 8 sati. Nakon isteka ovog perioda lijek se mora iskoristiti ili baciti.

Bočicu ne ponovno zamrzavati nakon što je jednom odmrznuta.

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon otvaranja.

Bočica i sva neiskorištena otopina moraju se baciti nakon jednokratne primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Za uvjete čuvanja nakon odmrzavanja/otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,3 ml otopine u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom od klorbutilne gume i sa plavom polipropilenskom *flip-off* kapicom . Pakiranje sadržava 1 bočicu.

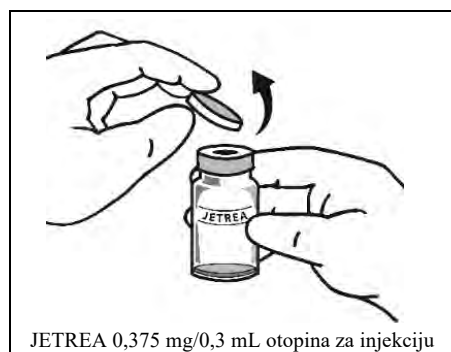
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice su samo za jednokratnu primjenu.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml otopina za injekciju je pripremljena razrijeđena formulacija; nije potrebno daljnje razrijeđivanje. Potrebno je primijeniti samo 0,1 ml od ukupno 0,3 ml otopine u bočici. Suvišak volumena treba istisnuti prije injiciranja kako bi se primijenila jednokratna doza od 0,1 ml koja sadrži 0,125 mg okriplazmina.

Upute za primjenu

1. Izvadite bočicu iz zamrzivača i ostavite da se sadržaj odmrzne pri sobnoj temperaturi (potrebno je oko 2 minute).
2. Nakon potpunog odmrzavanja, skinite zaštitnu plavu polipropilensku *flip-flap* kapicu s bočice.



3. Dezinficirajte vrh bočice alkoholnim tupferom.

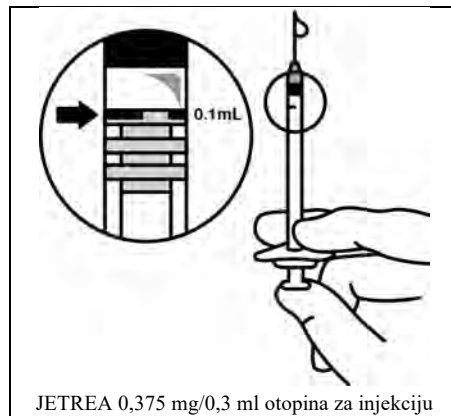


4. Vizualno provjerite da u bočici nema vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

5. Primjenom aseptičke tehnike, izvucite svu otopinu koristeći prikladnu sterilnu iglu (malo nagnite bočicu radi lakšeg izvlačenja) te nakon izvlačenja sadržaja bočice, iglu bacite. Nemojte koristiti ovu iglu za intravitrealnu injekciju.



6. Iglu zamijenite drugom prikladnom sterilnom iglom, iz štrcaljke pažljivo istisnite suvišak volumena, lagano potiskujući klip tako da se vrh klipa poravna s oznakom za 0,1 ml na štrcaljki (odgovara količini od 0,125 mg okriplazmina).



7. Odmah injicirajte 0,1 ml otopine u središte staklovine.
8. Nakon jednokratne primjene bacite bočicu i preostali neiskorišteni dio otopine.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/819/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. prosinca 2017. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIJA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja na tržište u svakoj državi članici nositelj odobrenja će se dogovoriti o edukacijskom programu sa nacionalnim nadležnim tijelom.

Nositelj odobrenja će osigurati, nakon rasprava i dogovora sa nacionalnim nadležnim tijelom svake od država članica u kojima će se JETREA staviti na tržište, prilikom stavljanja i nakon stavljanja, da će

svim zdravstvenim djelatnicima za koje se očekuje da će primjenjivati JETREU biti osigurane sljedeće stavke:

- Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC)
- Informativna pakiranja za bolesnike

Informativna pakiranja za bolesnike moraju biti osigurana u tiskanom i audio formatu i sadržavati sljedeće bitne elemente:

- Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika
- Kako se pripremiti za liječenje s Jetreom
- Kako se provodi liječenje Jetreom
- Koji su koraci nakon postupka liječenja Jetreom
- Bitni znakovi i simptomi ozbiljnih štetnih događaja
- Kada potražiti hitnu pomoć od pružatelja zdravstvene usluge

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

JETREA 0,375 mg/0,3 ml otopina za injekciju
okriplazmin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadržava 0,375 mg okriplazmina u 0,3 ml otopine (1,25 mg/ml). To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,1 ml koja sadržava 0,125 mg okriplazmina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, manitol, citratna kiselina, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pripremljena razrijeđena otopina
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravitrealna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču.

Neotvorena bočica može se čuvati u hladnjaku najviše tjedan dana nakon odmrzavanja. Odmrznutu otopinu iskoristiti do: ----- / ----- / -----

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/819/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcija
okriplazmin
Intravitrealna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

JETREA 0,375 mg/0,3 ml otopina za injekciju okriplazmin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Jetrea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Jetreu
3. Kako se Jetrea daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jetreu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jetrea i za što se koristi

Jetrea sadržava djelatnu tvar okriplazmin.

Jetrea se koristi za liječenje odraslih s bolešću oka koja se naziva vitreomakularna trakcija (VMT), uključujući kada je ona povezana s malom rupom u makuli (centralni dio sloja osjetljivog na svjetlost u pozadini oka).

VMT uzrokuje trakcija koja je posljedica stalne pripijenosti staklovine (materijal u stražnjem dijelu oka, nalik na želatinu) uz makulu. Makula omogućava središnji vid koji je nužan za obavljanje svakodnevnih aktivnosti poput upravljanja vozilima, čitanja i prepoznavanja lica. VMT može prouzročiti simptome poput izobličenog ili slabijeg vida. Kada bolest napreduje trakcija može u konačnici dovesti do stvaranja rupe u makuli (koja se naziva makularna rupa).

Jetrea djeluje tako da odvaja staklovinu od makule i pomaže u zatvaranju makularne rupe ako je ona prisutna čime se mogu ublažiti simptomi prouzročeni VMT-om.

2. Što morate znati prije nego primite Jetreu

Ne smijete primiti Jetreu:

- ako ste alergični na okriplazmin ili na bilo koji drugi sastojak lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako imate (ili postoji sumnja da imate) infekciju u oku ili oko njega.

Upozorenja i mjere opreza

Posavjetujte se s liječnikom/oftalmologom prije nego što primite Jetreu.

Jetrea se daje injekcijom u oko. Liječnik/oftalmolog će Vas motriti u slučaju da razvijete infekciju ili bilo koju komplikaciju nakon injekcije. Morate se odmah javiti liječniku/oftalmologu ako nakon injekcije Jetree razvijete bilo koji simptom oka opisan u dijelu 4. .

Jetreu nećete primiti u oba oka istodobno.

Jetreu nećete primiti u isto oko više od jedanput.

Obavijestite liječnika/oftalmologa ako imate ili ste imali bilo koji poremećaj oka ili ako ste liječili oko. Liječnik/oftalmolog će odlučiti je li liječenje Jetream prikladno za Vas.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene Jetree u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina. Stoga se primjena Jetree ne preporučuje za ovu dobnu skupinu bolesnika.

Drugi lijekovi i Jetrea

Obavijestite svog liječnika/oftalmologa ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite liječnika/oftalmologa ako ste nedavno dobili injekciju u oko. Ta informacija će se uzeti u obzir pri procjeni treba li, i kada, dati Jetreu u to oko.

Trudnoća i dojenje

Nema iskustva s primjenom Jetree trudnicama ili tijekom dojenja. Jetrea se ne smije primijeniti tijekom trudnoće ni dojenja, osim ako liječnik/oftalmolog ocijeni da je to doista nužno. Ako ste trudni ili dojite, ako mislite da ste možda trudni ili planirate imati dijete, posavjetujte se s liječnikom/oftalmologom prije nego što primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon primjene Jetree može Vam oslabiti vid na ograničeno vrijeme. Dogodi li se to, nemojte upravljati vozilom niti raditi na strojevima dok Vam se vid ne popravi.

3. Kako se Jetrea daje

Jetreu smije davati samo kvalificirani oftalmolog (specijalist za oko) koji ima iskustvo u davanju injekcija u oko.

Jetrea se daje u jednoj injekciji u zahvaćeno oko. Preporučena doza je 0,125 mg.

Vaš liječnik/oftalmolog može od Vas tražiti da koristite antibiotske kapi za oko prije i poslije injekcije kako bi se spriječila moguća infekcija oka.

Na dan injekcije liječnik/oftalmolog će Vam ukapati antimikrobne kapi za oči te oko i vjeđu pažljivo očistiti da spriječi infekciju. Liječnik/oftalmolog će Vam dati i lokalni anestetik da spriječi bol pri davanju injekcije.

Nakon injekcije liječnik/oftalmolog će pratiti Vaš vid.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku/oftalmologu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite svom liječniku/oftalmologu ako nakon injekcije Jetree razvijete **bilo koji od niže navedenih simptoma**. Liječnik/oftalmolog će Vas pratiti i poduzeti korektivne mjere bude li potrebno.

- **Jako** oslabljen vid prijavljivan je u do 1 na 10 bolesnika unutar tjedan dana nakon primjene Jetree. To je općenito reverzibilna nuspojava i obično prolazibez liječenja.
- Simptomi kao što su bol, crvenilo oka koje se **pogoršava, jako** zamućen vid ili slabiji vid, **pojačana** osjetljivost na svjetlo ili **veći** broj tamnih lebdećih mrlja u vidnom polju („mušice“) također su primjećeni u do 1 na 10 bolesnika i mogu biti znaci infekcije, krvarenja, razderotine mrežnice ili porasta tlaka u liječenom oku.
- Simptomi poput promjenjivog vida, dvoslike, glavobolje, krugova oko svjetla u vidnom polju, mučnine i povraćanja prijavljivani su u do 1 na 100 bolesnika i mogu biti znaci pomaka ili nestabilnosti leće u oku s njena normalnog položaja.

Molimo obratite se liječniku/oftalmologu ako razvijete koji od dodatnih niže navedenih simptoma:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 bolesnika):

- tamne plutajuće točke u vidnom polju („leteće mušice“)
- bol u oku
- krvarenje na površini oka
- promjene u raspoznavanju boja

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 bolesnika):

- slabljenje vida koje može biti jako
- poremećaji vida
- slabljenje vida ili slijepa točke u dijelovima vidnog polja
- zamućenje vida
- krvarenje u oku
- slijepa točka ili slijepo područje u centru vidnog polja
- izobličeni vid
- otekline površine oka
- otekline vjeđe
- upala oka
- bljeskovi svjetla u oku
- crvenilo oka
- nadražaj površine oka
- suho oko
- osjećaj stranog tijela u oku
- svrbež oka
- neugodan osjećaj u oku
- osjetljivost na svjetlo
- pojačano suženje

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 bolesnika):

- prolazno jako slabljenje vida
- oslabljeni vid noću ili kod slabijeg osvjetljenja
- poremećaj u reakciji Vašeg oka na svjetlost koji može pojačati osjetljivost na svjetlo (oštećenje refleksa zjenice)
- dvostruki vid
- nakupljanje krvi u prednjem dijelu oka
- abnormalno sužavanje zjenice (crni dio u središtu oka)
- zjenice različite veličine
- ogrebotina ili ostrugotina na rožnici (prozirni sloj koji prekriva prednji dio oka).

Neki testovi i snimke stražnjeg dijela oka (mrežnica) bili su neobičajeni nakon primjene Jetree. Vaš liječnik upoznat je sa time i uzet će to u obzir prilikom pregleda Vašeg oka.

Neke nuspojave (poput bljeskova, lebdećih mrlja u vidnom polju) mogu se u nekim slučajevima opaziti na drugom oku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika/oftalmologa. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Jetreu

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Informacije o čuvanju i vremenu u kojem se Jetrea treba primijeniti nakon odmrzavanja i razrjeđivanja opisane su u poglavlju namijenjenom samo za zdravstvene radnike.

Vaš oftalmolog/liječnik ili ljekarnik je odgovoran za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištene otopine.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jetrea sadrži

- Djelatna tvar je okriplazmin. Jedna bočica Jetree sadržava 0,375 mg okriplazmina u 0,3 ml otopine.
- Ostali sastojci su natrijev klorid (NaCl), manitol, citratna kiselina, natrijev hidroksid (NaOH) (za podešavanje pH), kloridna kiselina (HCl) (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Jetrea izgleda i sadržaj pakiranja

Jetrea je otopina za injekciju u bočici. Otopina je bistra i bezbojna. Svako pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

Proizvođač

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove : <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Jetreu smije primjenjivati samo kvalificirani oftalmolog iskusan u davanju intravitrealnih injekcija. Dijagnoza vitreomakularne trakcije (VMT) se mora sastojati od kompletne kliničke slike, uključujući bolesnikovu anamnezu, klinički pregled i ispitivanje korištenjem trenutno prihvaćenih dijagnostičkih sredstava, kao što je optička koherentna tomografija (OCT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml otopina za injekciju je pripravljena razrijeđena formulacija; nije potrebno daljnje razrjeđivanje. Preporučena doza je 0,125 mg u 0,1 ml otopine koja se daje intravitrealnom injekcijom u zahvaćeno oko jedanput u jednokratnoj dozi. Svaka se bočica smije koristiti samo jedanput i za liječenje jednog oka. Ne preporučuje se primjena Jetree istodobno u drugo oko, ni 7 dana nakon prve injekcije, kako bi se mogao pratiti tijek nakon davanja injekcije, uključujući i mogućnost

slabijeg vida na oko u koje je injekcija primijenjena. Ponovljena primjena u isto oko se ne preporučuje.

Za upute o praćenju nakon injekcije vidjeti dio 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka.

Bočica za jednokratnu primjenu namijenjena je isključivo za invitrrealnu primjenu.

Preoperativno se mogu primijeniti antibiotske kapi prema odluci oftalmologa zaduženog za liječenje.

Postupak davanja intravitrealne injekcije mora se obaviti u nadziranim aseptičkim uvjetima, uključujući kiruršku dezinfekciju ruku, korištenje sterilnih rukavica, sterilnog ogrtača, sterilnog spekulum za vjeđe (ili drugi ekvivalent) i dostupnost sterilne paracenteze (u slučaju potrebe). Površinu kože oko oka kao i površinu vjeđe i oka treba prije injekcije dezinficirati, te dati prikladnu anesteziju i površinski mikrobicid širokog spektra u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

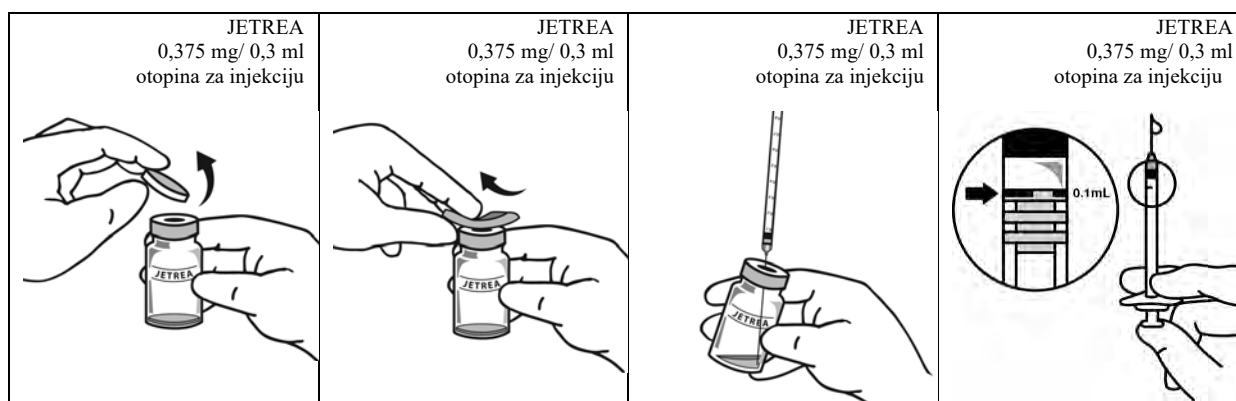
Potrebno je primijeniti samo 0,1 ml od ukupno 0,3 ml otopine u bočici. Suvišni volumen treba istisnuti prije davanja injekcije kako bi se primijenila jedna doza od 0,1 ml koja sadrži 0,125 mg okriplazmina.

Injekcijsku iglu treba uvesti 3,5-4,0 mm iza limbusa, usmjerivši ju prema središtu vitrealne šupljine i izbjegavajući horizontalni meridijan. Potom injekcijski volumen od 0,1 ml injicirati u sredinu staklovine.

Upute za primjenu

1. Izvadite bočicu iz zamrzivača i ostavite da se sadržaj odmrzne pri sobnoj temperaturi (traje oko 2 minute).
2. Nakon potpunog odmrzavanja skinite zaštitnu plavu polipropilensku *flip-off* kapicu s bočice (**Slika 1**).
3. Dezinficirajte vrh bočice alkoholnim tupferom (**Slika 2**).
4. Vizualno provjerite da u bočici nema vidljivih čestica. Uporabiti se smije samo bistra i bezbojna otopina bez vidljivih čestica.
5. Primjenom aseptičke tehnike, izvucite svu otopinu koristeći prikladnu sterilnu iglu (malo nagnite bočicu radi lakšeg izvlačenja sadržaja) (**Slika 3**) te nakon izvlačenja sadržaja iz bočice, iglu bacite. Nemojte koristiti tu iglu za intravitrealnu injekciju.
6. Iglu zamijenite drugom prikladnom sterilnom iglom, iz štrcaljke pažljivo istisnite suvišan volumen lagano potiskujući klip tako da se vrh klipa poravna s oznakom za 0,1 ml na štrcaljki (odgovara količini od 0,125 mg okriplazmina) (**Slika 4**).
7. Odmah injicirajte 0,1 ml otopine u središte staklovine.
8. Nakon jednokratne primjene bacite bočicu i preostali neiskorišteni dio otopine.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



Slika 1

Slika 2

Slika 3

Slika 4

Informacije o čuvanju

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji nakon oznake EXP ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica u originalnoj kutiji, zaštićena od svjetlosti, može se čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) najviše tjedan dana. Novi rok valjanosti lijeka nakon odmrzavanja treba se izračunati i zapisati na kutiji prije stavljanja u hladnjak.

Nakon što je izvađen iz zamrzivača ili hladnjaka, lijek se može držati na temperaturi ispod 25 °C najviše 8 sati. Nakon isteka ovog perioda lijek se mora iskoristiti ili baciti.

Bočicu ne ponovno zamrzavati nakon što je jednom odmrznuta.

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon otvaranja. Bočica i sva neiskorištena otopina moraju se baciti nakon jednokratne primjene.