

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

JETREA 0,375 mg/0,3 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 0,375 mg okriplazmint* tartalmaz 0,3 ml oldatban (1,25 mg/ml).
Ezáltal biztosítható az egyszeri adag, azaz 0,1 ml beadása, amely 0,125 mg okriplazmint tartalmaz.

*Az okriplazmin a humán plazmin csontolt formája, amelyet *Pichia pastoris* expressziós rendszerben, rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).
Tiszta és színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A JETREA felnőtteknél a vitreomacularis tractio (VMT) kezelésére javallott, ideértve a 400 mikron vagy annál kisebb átmérőjű macula lyukkal társult eseteket is (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A JETREA-t az intravitrealis injekciók beadásában jártas, szakképzett szemészorvosnak kell beadnia. A vitreomacularis tractio (VMT) diagnózisához teljes klinikai képre van szükség, amelynek magában kell foglalnia a kórtörténetet, a klinikai vizsgálatot és a jelenleg elfogadott diagnosztikai eszközökkel végzett vizsgálatot, úgymint az optikai koherencia tomográfiát (OTC).

Adagolás

A JETREA 0,375 mg/0,3 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz egy „már hígított” kiszerelés, további hígításra nincs szükség. A javasolt adag 0,125 mg 0,1 ml oldatban az érintett szembe intravitrealis injekcióban alkalmazva, egy alkalommal, egyszeri adagban. Minden injekciós üveg egyetlen alkalommal és egy szem kezelésére használható. A másik szem JETREA-val történő egyidejű vagy az első injekció beadását követő 7 napon belüli kezelése nem ajánlott, hogy megfigyelhető legyen a beadást követő változás, ideértve az injektált szem lehetséges látásromlását is. Az ismételt alkalmazás ugyanabba a szembe nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadását követő megfigyelési útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Különleges betegcsoportok

Beszűkült vesefunkciók

Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében a JETREA-val nem végeztek szabványos vizsgálatokat. Beszűkült vesefunkciójú betegek esetében nem szükséges az adag módosítása vagy különleges megfontolások szem előtt tartása (lásd 5.2 pont).

Beszűkült májfunkciók

Beszűkült májfunkciójú betegek esetében a JETREA-val nem végeztek szabványos vizsgálatokat. Beszűkült májfunkciójú betegek esetében nem szükséges az adag módosítása vagy különleges megfontolások szem előtt tartása (lásd 5.2 pont).

Idősek

Idősek körében végeztek klinikai vizsgálatokat. Nem szükséges az adag módosítása.

Gyermekek és serdülők

A JETREA-nak vitreomacularis tractio (VMT) esetében 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása, ideértve a 400 mikron vagy annál kisebb átmérőjű macula lyukkal társuló formáit is. A jelenleg rendelkezésre álló, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó adatok leírása az 5.1 pontban található.

Az alkalmazás módja

Egyszeri használatra szolgáló injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A műtétet megelőzően a kezelést végző szemészorvos belátása szerint antibiotikum tartalmú szemcsepp alkalmazható.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, ami magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását és a steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét (amennyiben szükséges). A szem körüli bőrt, a szemhéjat és a szem felszínét fertőtleníteni kell, valamint az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítést és széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni, a megszokott orvosi gyakorlatnak megfelelően.

Az üvegben összesen lévő 0,3 ml-ből csak 0,1 ml-t kell beadni. A felesleges mennyiséget beadást megelőzően ki kell nyomni annak érdekében, hogy 0,1 ml-nyi egyszeri adag kerüljön beadásra, amely 0,125 mg okriplazmint tartalmaz. A gyógyszer felhasználásához lásd a 6.6 pontot.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti tér közepe felé haladva, elkerülve a horizontális meridiánt. Ekkor kell beadni a 0,1 ml-es adagot az üvegtest középső részébe.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy feltételezett szem- vagy szemkörnyéki fertőzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az injekció beadását követő megfigyelés

A JETREA kizárólag intravitrealis injekció formájában alkalmazandó. Az intravitrealis injekciókat összefüggésbe hozták intraocularis gyulladással/fertőzéssel, intraocularis vérzéssel és a megnövekedett intraocularis nyomással (IOP). Mindig megfelelő, aszeptikus injekciós technikat kell alkalmazni. Az intravitrealis injekció beadását követően a betegeket meg kell figyelni az alábbi, de nem kizárólagos mellékhatások tekintetében: intraocularis gyulladás/fertőzés és az intraocularis nyomás emelkedése. A JETREA injekció alkalmazása után 60 percen belül az intraocularis nyomás átmeneti emelkedését tapasztalták, átmeneti vakságot és a látóideg perfúziós zavarát is beleértve. Az intraocularis nyomás emelkedésének megfigyelése az injekció alkalmazása után a látóidegfő perfúziójának azonnali ellenőrzéséből, illetve az injekció alkalmazását követő 30 percen belüli tonometriából állhat. Az injekciót követő 2. és 7. nap között az intraocularis gyulladás/fertőzés biomikroszkóppal értékelhető. A beteget tájékoztatni kell, hogy intraocularis gyulladásra/fertőzésre utaló tünetek, illetve bármilyen más látás- és szemtünet jelentkezése esetén haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost. A fent említett események bármelyikének előfordulásakor a beteget a megszokott orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Kétoldali kezelés

Az egyidejűleg mindkét szemben alkalmazott JETREA biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták. Ezért a mindkét szembe történő egyidejű alkalmazás nem javasolt.

Ismételt alkalmazás

A JETREA ugyanazon szemben való ismételt alkalmazását nem vizsgálták megfelelően, ezért az nem javasolt.

Nem, vagy csak korlátozott mennyiségű információval rendelkező populáció

A JETREA-t az alábbi állapotokkal rendelkező betegeknél nem vizsgálták: nagy átmérőjű (>400 mikron) macula lyuk, nagyfokú rövidlátás (>8 dioptria szférikus korrekció vagy >28 mm tengelyhossz), aphakia, korábbi rhegmatogen retinaleválás, a lencsefüggesztő rostok instabilitása, szemműtét vagy intraocularis injekció (a lézerkezelést is beleértve) a közelmúltban, proliferatív retinopathia diabetica, ischaemiás retinopathiák, a retinalis vénák elzáródásai, időskori exsudatív maculadegeneráció (AMD) és üvegtesti vérzés. Ezen betegek esetében a kezelés nem javasolt.

A nonproliferatív retinopathia diabetiában szenvedő betegek, illetve a kórtörténetben szereplő uveitis (ideértve a fennálló súlyos gyulladást) vagy a szemet érintő, jelentős, sérülés esetében korlátozottak a tapasztalatok. Ezen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Egyéb

Nem zárható ki a lencse szubluxatio vagy phacodonesis lehetősége. Ha ez előfordul, akkor azt a megszokott orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni. A betegek megfelelő megfigyelésére van szükség (lásd 4.8 és 5.3 pont).

Az okriplazmin (különösen vitreomacularis adhesio feloldását kiváltó vagy a teljes üvegtest leválást [PVD] okozó) hatása kisebb mértékű azoknál a betegeknél, akik epiretinalis membránnal (ERM) vagy >1500 mikron átmérőjű VMA-val rendelkeznek (lásd 5.1 pont).

Az injekció beadását követő első héten jelentős látásélesség csökkenés alakulhat ki. A betegek megfelelő megfigyelésére van szükség (lásd 4.8 pont).

A szemészeti vizsgálati eredmények a normálistól eltérőek lehetnek a JETREA alkalmazását követően. Ideértve az optikai koherencia tomográfiát (OCT), az oftalmoszkópiát (fovealis reflex), a színlátás tesztet (Roth 28-hue) és a teljes területű ERG-t. Ezt figyelembe kell venni, amikor ezeket a vizsgálati eredményeket diagnózis felállítása vagy egyéb állapotok megfigyelése céljából végzik (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabványos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az okriplazmin szerin-proteáz aktivitással rendelkező fehérjebontó enzim, amely az intravitrealis injekció alkalmazása után néhány napig van jelen a szemben (lásd 5.2 pont). Más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása, időben egymáshoz közel, ugyanabban a szemben, befolyásolhatja mindkét gyógyszer aktivitását, ezért nem javasolt.

Nem áll rendelkezésre klinikai adat az okriplazmin és VEGF-inhibitorok egyidejű alkalmazására vonatkozólag, ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt.

Szisztémás interakciók nem várhatók.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A JETREA terhes nőknél való alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek. Az intravitrealis injekció után a JETREA

szisztémás expozíciója várhatóan nagyon alacsony. Terhesség alatt a JETREA csak akkor alkalmazható, ha a klinikai előny meghaladja a potenciális kockázatokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a JETREA kiválasztódik-e az anyatejbe. Szoptatás alatt a JETREA csak akkor alkalmazható, ha a klinikai előny meghaladja a potenciális kockázatokat.

Termékenység

A JETREA termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A JETREA intravitrealis injekciója közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket a lehetséges átmeneti látászavarok következtében (lásd 4.8. pont). Ezekben az esetekben a betegeknek a látászavarok megszűnéséig nem javasolt a gépjárművezetés vagy a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Beavatkozással járó klinikai vizsgálatokban több mint 1400 beteget kezeltek a javasolt 0,125 mg JETREA adaggal.

Az összes mellékhatás a szemet érintette. Három klinikai vizsgálatban, melyeknek a követési ideje 6 hónap (a TG-MV-006 és TG-MV-007) és 24 hónap (TG-MV-014) közé esett, a leggyakrabban jelentett mellékhatások az úszó üvegtesti homály, szemfájdalom, photopsia, chromatopsia, valamint az injekciójából adódó kötőhártyavérzés voltak. A mellékhatások többsége az injekció utáni első héten belül jelentkezett. Ezek a hatások túlnyomórészt nem voltak súlyosak, enyhe, legfeljebb közepes intenzitásúak voltak, és 2-3 hét alatt megszűntek. A speciális eseményekről, mint például a chromatopsia és ERG eltérések, részletes információ az „A kiválasztott mellékhatások leírása” rész vonatkozó bekezdésében olvasható.

A klinikailag leginkább releváns mellékhatások között volt az átmeneti vakság, retinaszakadás, retinaleválás, lencse szubluxatio és a macula lyuk állapotának romlása.

A mellékhatások táblázatos listája

A következő táblázat a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba kerülést követően a kezelt szemben tapasztalt mellékhatásokat foglalja össze.

Az ellenoldali szemnél vagy bilaterálisan észlelt szemészeti tünetek is jelentésre kerültek.

Az injekciós eljárással vagy a JETREA-val ok-okozati összefüggésben lévő mellékhatások a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozás és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szembetegségek és szemészeti tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Üvegtesti homályok, szemfájdalom, kötőhártyavérzés, chromatopsia*
	<u>Gyakori</u> Csökkent látásélesség*, látásromlás ¹⁾ , látótér kiesés ²⁾ , homályos látás, retina vérzés, üvegtesti bevérzés, macula lyuk*, maculadegeneráció, retina degeneráció, macula oedema ³⁾ , retina oedema ⁴⁾ , retinalis pigment epithelopathia, metamorphopsia, kötőhártya oedema, szemhéj oedema, üvegtest gyulladás, sejtek

	<p>az elülső csarnokban, elülső csarnoki „flare”, iritis, photopsia, a kötőhártya vérbősége, ocularis hyperaemia, üvegtest leválás, , szemirritáció, száraz szem, idegentest érzése a szemben, szemvizsketés, kellemetlen érzés a szemben, photophobia, fokozott könnyképződés</p> <p><u>Nem gyakori</u> Átmeneti vakság, lencse subluxatio*, retinaszakadás^{*5)}, retinaleválás^{*5)}, éjszakai vakság, károsodott pupillareflex, diplopia, hyphaema, miosis, eltérő méretű pupillák, cornea abrasio, gyulladás az elülső csarnokban, szemgyulladás, kötőhártya irritáció</p>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<p><u>Nagyon gyakori</u> Kóros retinogram*, kóros színlátás vizsgálati eredmény†</p> <p><u>Gyakori</u> Megnövekedett intraocularis nyomás, kóros maculareflex, kóros optikai koherencia tomográfiás eredmény (OCT)*</p>

* lásd az “A kiválasztott mellékhatások leírása” részt

1) beleértve a homályos látást is

2) beleértve a scotomát is

3) beleértve a cystoid macular oedemát is

4) beleértve a szubretinalis folyadékot is

5) a vitrectomiát megelőzően jelentkezett események

† a Roth 28-hue színlátás tesztet alkalmazva. Lásd még a 4.4 pontot.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Csökkenő látásélesség

A placebo kontrollos, pivotális, III fázisú vizsgálatokban (TG-MV-006 és TG-MV-007) a JETREA-val kezelt betegek 7,7%-ánál, a placeboval kezelt betegek 1,6%-ánál a legjobb, korrigált látásélesség (BCVA) esetében ≥ 2 -sornyi (≥ 10 ETDRS betű) akut, csökkenés alakult ki az injekció beadását követő első héten a nélkül, hogy bármilyen egyéb magyarázat lenne a változásra. A látásélesség-csökkenés a JETREA-val kezelt betegek többségénél (80,6%) visszaállt a vizsgálatok végére, de volt néhány beteg, akiknél nem múlt el a probléma a vitrectomiás kezelés ellenére sem. A tünetek megszűnéséhez szükséges medián időtartam 22 nap volt.

A TG-MV-014 vizsgálatban a JETREA-val kezelt betegek 2,8%-ánál, az álkezelést kapók 1,4%-ánál a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) ≥ 2 -sornyi akut csökkenése alakult ki az injekció utáni első héten. Abból a 4, JETREA-val kezelt betegből, akiknél akut látásélesség-csökkenés jelentkezett, 3-nál a tünetek megszűntek a vitrectomiát követően. A megfigyelésre vonatkozó javaslatokat lásd a 4.4 pontot.

Chromatopsia (beleértve a dyschromatopsiát és a kóros színlátás vizsgálati eredményeket is)

A színlátási zavarok (beleértve a sárgalátást és a kóros Roth 28-hue színlátás vizsgálat eredményeket is) a JETREA-val kezelt betegeknél nagyon gyakori mellékhatásként jelentették. Ezen események többsége nem volt súlyos, enyhe volt és általában spontán megszűnt. A tünetek megszűnéséhez szükséges medián időtartam 3 hónap volt.

Kóros retinogram

Az elektroretinográfiás (ERG) elváltozásokat (a és b hullám amplitúdó csökkenést) a JETREA-val kezelt betegek esetében nagyon gyakori mellékhatásként jelentették; az esetek többségében látáskárosodást és chromatopsiát is jelentettek. A TG-MV-014 vizsgálatban a JETREA-val kezelt betegek egy része, 40 beteg ERG vizsgálaton esett át. A 40-ből 16 betegnél ERG elváltozásokat tapasztaltak, melyek a többségükönél később megszűntek (a 16-ból 13-nál). A tünetek megszűnéséhez szükséges medián időtartam 6 hónap volt. A látásélesség szempontjából az ERG elváltozások nem jósoltak negatív kimenetelt, a látásélesség a kiindulási értékekhez képest javult vagy szinten tartható volt a 16-ból 15 betegnél.

Retinasérülések (szakadások és leválás)

A placebo-kontrollos, pivotális, III. fázisú vizsgálatokban (TG-MV-006 és TG-MV-007) retinasérüléseket (szakadást és leválást) a JETREA-val kezelt betegek 1,9%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 4,3%-ánál jelentettek. Ezen események nagy része a vitrectomia ideje alatt vagy azt követően jelentkezett, mindkét csoportban. A vitrectomia előtt bekövetkezett retinaleválás előfordulása 0,4% volt a JETREA csoportban, és nem fordult elő a placebo csoportban; míg a vitrectomia előtt bekövetkezett retinaszakadás előfordulási gyakorisága (leválás nélkül) 0,2% volt a JETREA, és 0,5% volt a placebo csoportban.

A TG-MV-014 vizsgálatban a JETREA-val kezelt betegek 1,4%-ánál, míg az álkezelést kapók 6,8%-ánál jelentettek retinaszakadást. A retinaleválás előfordulási gyakorisága mindkét karon 1,4% volt. Az álkezelést kapó csoportban a vitrectomia előtt nem volt semmilyen esemény. A JETREA-val kezelt csoportban 1 betegnél (0,7%) alakult ki retinaszakadás és retinaleválás az injekciót követő 0. és 7. nap között.

Macula lyuk

A placebo-kontrollos, pivotális, III. fázisú vizsgálatokban (TG-MV-006 és TG-MV-007) a JETREA-val kezelt betegek 6,7%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 9,6%-ánál jelentettek macula lyukkal kapcsolatos eseményeket (beleértve annak újonnan történő kialakulását vagy a súlyosbodását) a 6. hónapban.

A TG-MV-014 vizsgálatban a JETREA-val kezelt betegek 15,8%-ánál, míg az álkezelést kapók 13,5%-ánál jelentettek macula lyukkal kapcsolatos eseményeket (beleértve annak újonnan történő kialakulását vagy a súlyosbodását) a 24. hónapban.

A teljes vastagságú macula lyuk korai progressziójának aránya (az injekciót követő 7. napig) a RPE (retina pigment epithelium) szintje magasabb volt a JETREA-val kezelt betegeknél, mint az álkezelést kapóknál és a placebo csoportnál. A progresszió aránya viszont az álkezelést kapóknál és a placebo csoportnál magasabb volt 6 hónap után, mint a JETREA-val kezelt betegeknél. A macula lyuk bármilyen jelenléte vagy progressziója a szokásos gyakorlat szerint kezelendő.

Lencse subluxatio / phacodonesis

A felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok során egy esetben jelentettek lencse subluxatiót / phacodonesist, amely valószínűleg a JETREA kezeléssel áll összefüggésben. Egy - a JETREA vitrectomiában való kiegészítő szerepét vizsgáló - gyermekgyógyászati klinikai vizsgálat során az egyik subluxációs esetet koraszülött csecsemőnél jelentették, aki egyetlen, 0,175 mg-os JETREA injekciót kapott. A tervezett klinikai koncentrációt meghaladó okriplazmin koncentrációknál 3 állatfajban figyeltek meg lencse subluxatiót (lásd 5.3. pont).

Az okriplazmin fehérjebontó aktivitására, a preklinikai és klinikai tapasztalatokra alapozva a lencse subluxatio vagy a phacodonesis lehetőségét nem lehet kizárni. Ha ez előfordul, akkor azt a megszokott orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Kóros optikai koherencia tomográfia

A TG-MV-014 vizsgálatban a vizsgálat kezdetén nagyon gyakori volt a centrális területeken az inkomplett belső szegmens/külső szegmens sáv (IS/OS), amit ellipszoid zónának is neveznek (65,8% a JETREA-val kezelt betegeknél és 62,2% az álkezelést kapóknál). Ugyanakkor a kezelés után a JETREA-val kezelt csoportjának nagyobb hányadánál változott a kiinduláskor érintetlen IS/OS sáv nem teljesre a centrális területeken az álkezelést kapó betegekhöz képest (7,7% JETREA, 2,8% álkezelést kapó a 28. napon). A betegek 10%-ánál a centrális területen kívül az IS/OS sáv rendellenes aspektusait lehetett megfigyelni a JETREA hatására.

Beavatkozással nem járó és forgalomba hozatal utáni vizsgálatokból származó jelentésekben jelezték az ellipszoid zóna szakadását a centrális területeken belül és kívül is. Az esetek többségében 6 hónapon belül gyógyulás következett be. Ezekkel az eseményekkel összefüggésben a szubretinalis folyadékot, valamint károsodott fotoreceptor funkció okozta panaszokat és tüneteket is jelentettek, beleértve a látásélesség (egyes esetekben súlyos) csökkenését is.

A megfigyelésre vonatkozó javaslatokat lásd a 4.4 pont alatt. A rutin megfigyelés az összes fenti esetben javasolt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A JETREA túladagolásának hatásait illető klinikai adatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Egyetlen véletlenül bekövetkezett, 0,250 mg okriplazminnal (az ajánlott adag kétszeresével) történt túladagolási esetet jelentettek. A beteg a kiindulási értékéhez képest 21 ETDRS betűnyi BCVA romlást mutatott, amely a vizsgálat végén visszatért a kiindulási értéktől számított 9 betűs különbségre. A betegnél ugyanakkor enyhe kötőhártya hiperémia, szemgyulladás és miózis lépett fel, amelyek kortikoszteroid szemcseppek hatására megszűntek.

Túladagolás esetén szoros megfigyelés javasolt. Ha mellékhatás lép fel, azt a megszokott orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, Egyéb szemészeti anyagok, ATC kód: S01XA22.

Hatásmechanizmus

Az okriplazmin fehérjebontó aktivitással rendelkezik az üvegtest és vitreoretinalis felszín (VRI) fehérjéinek komponenseivel szemben (pl. laminin, fibronektin és kollagén), amely feloldani hivatott az abnormális vitreomacularis adhesioért (VMA) felelős fehérjemátrixot. A vitreoretinalis felszín maculáris területén a fehérje komponensek szoros kötődése hozzájárul a vitreomacularis tractióhoz (VMT), amely látásromlást és/vagy macula lyukakat eredményez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

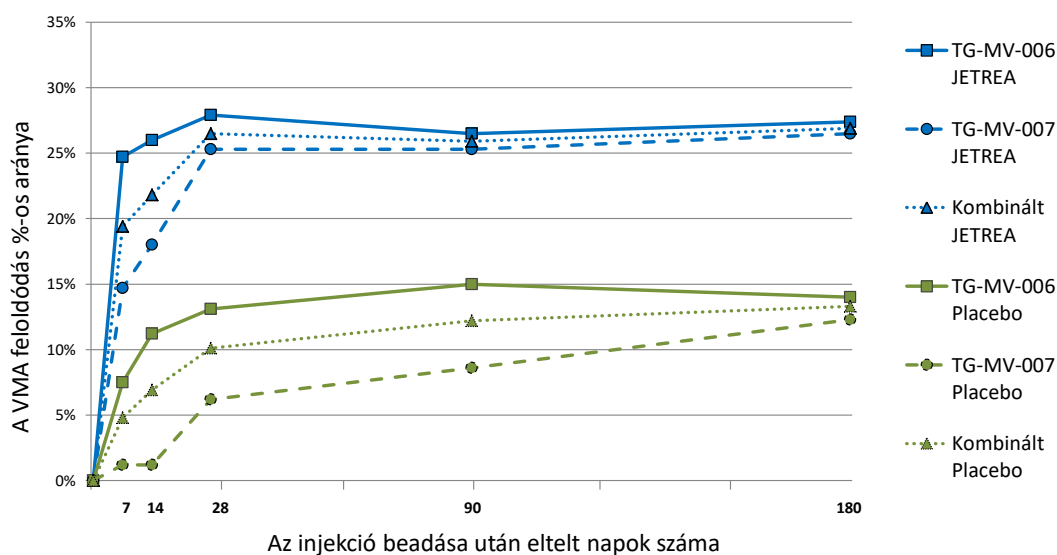
A JETREA klinikai hatásosságát és biztonságosságát a vitreomacularis tractio (VMT) kezelésében 3 kettős-vak vizsgálatban vizsgálták.

TG-MV_006 és TG-MV-007 vizsgálatok

A JETREA hatásosságát 2 pivotális, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 6 hónapig tartó vizsgálatban igazolták VMT-ben szenvedő betegeknél. A két vizsgálatban összesen 652 beteget (JETREA 464, placebo 188) randomizáltak.

Mindkét pivotális vizsgálatban azon betegek aránya, akiknél a VMA feloldódott a 28. napra (elsődleges végpont), szignifikánsan ($p \leq 0,003$) magasabb volt a JETREA csoportban, mint a placebo csoportban. Mindkét vizsgálatban a 6 hónap során a különbség folyamatosan megtartotta statisztikailag szignifikáns jellegét ($p \leq 0,024$). Az integrált adatokat tekintve, a JETREA csoport 26,5%-ánál, míg a placebo csoport 10,1%-ánál sikerült elérni a 28. napra a VMA feloldódását ($p < 0,001$). A különbség a 7. naptól a 6. hónapig fennmaradt (**1. ábra**).

1. ábra: A VMA feloldódásának százalékos megoszlása 180 napot (6 hónap) bezáróan (TG-MV-006, TG-MV-007 és integrált adatok)



Az injekció beadása utáni minden napot figyelembe véve, a TG-MV-006 -nél $p \leq 0,024$, a TG-MV-007-nél $p \leq 0,009$, $p < 0,001$ az integrált adatok esetében

A kiindulási időpontban ERM nélküli betegeknél nagyobb valószínűséggel oldódott fel a VMA a 28. napon, szemben azokkal, akiknél a kiindulási időpontban fennállt az ERM. Az integrált adatokat tekintve, a VMA feloldódás aránya a 28. napon magasabb volt a JETREA-val kezelt betegek esetében, a placebo csoporthoz képest, mind az ERM nélküli (37,4% vs. 14,3%, $p < 0,001$), mind az ERM-mel rendelkező (8,7% vs. 1,5%, $p = 0,046$) alcsoportokban.

A kiindulási időpontban kisebb VMA átmérővel (≤ 1500 mikron) rendelkező betegek esetében nagyobb valószínűséggel oldódott meg a VMA a 28. napon, a > 1500 mikron átmérővel rendelkező betegekhez képest. Az integrált adatokat tekintve, a VMA feloldódás aránya a 28. napon magasabb volt a JETREA-val kezelt betegek esetében a placebo csoporthoz képest, mind a kiindulási időpontban ≤ 1500 mikron méretű VMA-val (34,7% vs. 14,6%, $p < 0,001$), mind a kiindulási időpontban > 1500 mikron méretű VMA-val rendelkező alcsoportokban.

Az integrált adatok szerint a JETREA- és a placebo-csoportban a vizsgálat megkezdésekor a JETREA-val és placebóval kezelt betegek közül sorrendben 464 beteg közül 106 (22,8%), illetve 188 beteg közül 47 (25%) betegnél volt jelen a teljes vastagságú macula lyuk. Ezek közül a 28. napra vitrectomia nélküli FTMH záródást elért betegek aránya magasabb volt a JETREA csoportban, mint a placebo csoportban (sorrendben 40,6%, illetve 10,6%; $p < 0,001$). A különbség a klinikai vizsgálatok végéig megmaradt.

A JETREA-val kezelt betegek szignifikánsan magasabb százalékában tapasztaltak teljes hátsó üvegtest-leválást a 28. napon, mint a placebóval kezelt betegeknél (integrált adatok: 13,4%, illetve 3,7%; $p < 0,001$).

A vizsgálatok során a vizsgálatvezető belátása szerint végezhetett vitrectomiát. A placebóval kezelt betegekkel szemben a JETREA-val kezelt betegek esetében kisebb valószínűséggel volt szükség vitrectomiára a vizsgálat befejezéséig (6. hónap) (integrált adatok: 17,7%, illetve 26,6%; $p = 0,016$).

A JETREA-val kezelt betegeknél nagyobb arányban következett be ≥ 2 vagy ≥ 3 sornyi javulás a BCVA-ban (vitrectomiától függetlenül) a 6. hónapban (28,0% és 12,3%), a placebóval kezelt betegekhez képest (17,1% és 6,4%) ($p = 0,003$, illetve $p = 0,024$). Szintén a BCVA-ban ≥ 2 or ≥ 3 sornyi javulást elérő, vitrectomia nélküli betegek aránya a 6. hónapban a JETREA-nak kedvezett (23,7% vs. 11,2%, $p < 0,001$, ≥ 2 sornyi javulást tekintve; és 9,7% vs. 3,7%, $p = 0,008$ ≥ 3 sornyi javulást tekintve).

A National Eye Institute Vizuális Felmérő Kérdőív (VFQ-25) integrált elemzésében a JETREA számszerű különbséggel kedvezőbbnek mutatkozott a placeboval szemben minden alskála pontszámában, akárcsak az összpontszámában. Az általános látást felmérő alskála pontszámában a különbség statisztikailag jelentős volt (6,1 JETREA ill. 2,1 placebo, $p=0,024$).

TG-MV-014 vizsgálat

A JETREA hatásossága további alátámasztást nyert egy randomizált, kettős-vak, álkezeléssel kontrollált, 24 hónapig tartó vizsgálatban, amit olyan betegeken végeztek, akiknél VMT alakult ki az első engedély jóváhagyása óta. Összesen 220 beteget randomizáltak (146 JETREA-val kezelt, 74 álkezelést kapó) ebben a vizsgálatban.

Azoknak a betegeknél az aránya, akik a 28. napig (elsődleges cél) meggyógyultak a VMA tekintetében, 41,7% volt a JETREA csoportban, míg 6,2% az álkezelést kapó csoportban ($p<0,001$). Ez a hatás az idő előrehaladtával megmaradt, és a VMA tekintetében gyógyultak aránya konzisztensen magasabb volt a JETREA csoportban az álkezelést kapókhoz képest minden kontroll vizsgálat alkalmával az injekciót követően.

Ebben a vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor 145 beteg közül 50 (34,5%) és 73 beteg közül 26 (35,6%) betegnél (rendre a JETREA-val kezelték és az álkezelést kapók) volt jelen a teljes vastagságú macula lyuk (FTMH). Ezek közül a JETREA-val kezelték 30%-ánál és az álkezelést kapók 15,4%-ánál észlelték a FTMH nem sebészeti záródását a 24. hónapban. A harmadik hónapban mindenkinél ugyanez az eredmény volt megfigyelhető.

A vitrectomiás kezeléssel átesett betegek aránya minden felülvizsgálatkor alacsonyabb volt a JETREA csoportban, mint az álkezelést kapó csoportban. A 24. hónapban az arányok rendre a következők voltak: 48/145 (33,3%) és 32/73 (43%). A vitrectomiás kezelés leggyakoribb indoka az FTMH volt (a JETREA-val kezeltéknél 24,8% és 23,3% az álkezelést kapóknál). Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél VMA/VMT esemény miatt volt szükség vitrectomiás beavatkozásra, 8,3% volt a JETREA csoportban, és 19,2% az álkezelést kapó csoportban.

Azoknak a betegeknél a hányada, akiknél a 6. hónapra ≥ 2 vagy ≥ 3 sornyi BCVA alakult ki a vitrectomiától függetlenül, enyhén magasabb volt a JETREA csoportban (36,2%, 18,6%), mint az álkezelést kapóknál (28,6%, 13,1%). A 24. hónapra a kiindulási értékhez képest ≥ 2 sornyi BCVA javulást tapasztaló betegek aránya magasabb volt a JETREA csoportban, mint az álkezelést kapóknál (50,5% szemben a 39,1%-kal). A kiindulási értékekhez képest ≥ 3 sornyi fejlődést mutató betegek hányada csak a JETREA csoportban volt magasabb azokhoz képest, akiknél a kiinduláskor nem volt FTMH (23,4% szemben a 12,8%-kal). A ≥ 2 vagy ≥ 3 sornyi javulás BCVA esetében vitrectomiás beavatkozás nélkül jobb eredményeket mutatott a JETREA esetében, mint az álkezelést kapóknál a 6. hónapban. (rendre 26,8%, 14,0%, szemben a 15,62%, 6,2%-kal), és a 24. hónapban (rendre 31,9%, 16,8% szemben a 11,7%, 4,1%-kal).

A JETREA-val kezelt betegek egy nagyobb csoportja a VFQ-25 összetett és alskála eredményei a ≥ 5 pontos javulását mutatott a vitrectomiától függetlenül, minden kontroll látogatás alkalmával. A 24. hónapban a JETREA-val kezelt betegek 51,4%-a mutatott ≥ 5 pontos javulást a VFQ-25 összetett skála szerint, szemben az álkezelést kapó betegek 20,1%-ával.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a JETREA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vitreomacularis tractio (VMT) kezelésének terén, a 400 mikron vagy annál kisebb átmérőjű macula lyuk érintettsége esetében is (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az okriplazmin hatásosságát és biztonságosságát vitrectomia előtt álló gyermekeknél a TG-MV-009 vizsgálatban vizsgálták. A tervezett vitrectomia elkezdése előtt 30-60 perccel 0,175 mg (a javasolt adag feletti mennyiség) egyszeri intravitrealis injekciót vagy placebót injekcióztak az üvegtest középső részébe a 0-16 éves gyermekek esetén 24 szembe. A vitrectomia szükségességének fő oka a retinaleválás és a retinopathia prematurorum volt. Az okriplazminnal való kezelés során nem volt

kimutatható hatás a hátsó üvegtesti leválás gyakoriságára, az üvegtesti cseppfolyósítás mértékére, a retina közvetlenül a műtét utáni visszatapadásának gyakoriságára, a proliferatív vitreoretinopathia kialakulására vagy retinopathia prematurorum stádiumára. A TG-MV-009 vizsgálatban megfigyelt eredmények a biztonságosság tekintetében megegyeznek a JETREA ismert biztonságossági profiljával. Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján gyermekeknél a vitrectomia mellé kiegészítő JETREA kezelés az üvegtest leválás és eltávolítás elősegítésére nem javasolt.

Etnikai csoportok

A kaukázusitól eltérő etnikai csoportokba tartozó betegekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravitrealis alkalmazást követően az üvegtest okriplazmin szintje gyorsan csökken. Egy, a vitrectomiára előjegyzett betegek körében végzett klinikai vizsgálat során, amelyben a betegek (az üvegtest elméleti, 29 µg/ml kezdő koncentrációjának megfelelő) 0,125 mg JETREA-t kaptak, az átlagos okriplazmin aktivitás az elméleti kezdő koncentráció 9%-a volt az injekció beadását követően 2-4 óra elteltével, illetve a mérhetőség alsó határa alatt volt a 7. napon.

Az alkalmazott alacsony dózis (0,125 mg) miatt nem várható, hogy az intravitrealis beadást követően az okriplazmin mérhető mennyiségben lenne jelen a szisztémás keringésben.

Intravénás alkalmazás esetén az okriplazmin belép az endogén fehérjék lebomlásának folyamatába, amelyen keresztül az α_2 -antiplasmin vagy α_2 -makroglobulin proteáz inhibitorral való kölcsönhatása révén gyorsan inaktívódik. Az inaktív okriplazmin/ α_2 -antiplasmin komplexum néhány órás felezési idővel ($t_{1/2}$) ürül ki a keringésből.

Beszűkült vesefunkciók

Mivel intravitrealis alkalmazást követően a várható szisztémás expozíció nagyon alacsony, az okriplazmin farmakokinetikáját beszűkült vesefunkciójú betegekben nem vizsgálták.

Beszűkült májfunkciók

Mivel intravitrealis alkalmazást követően a várható szisztémás expozíció nagyon alacsony, az okriplazmin farmakokinetikáját beszűkült májfunkciójú betegekben nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az okriplazmin intravitrealis toxicitását nyulakban, majmokban és törpemalacokban vizsgálták. Az okriplazmin gyulladást és átmeneti ERG elváltozásokat idézett elő nyulakban és majmokban, míg törpemalacokban nem volt megfigyelhető gyulladás vagy ERG elváltozás. Nyulakban és majmokban az üvegtest sejtes beszűrődése idővel megoldódni látszott. Majmokban szemenként 125 µg (68 µg/ml üvegtest) alkalmazása után az ERG az 55. napot követően teljességgel helyreállt. 41 µg/ml-os vagy ennél nagyobb (a 29 µg/ml-es tervezett klinikai koncentráció fölötti) okriplazmin koncentrációnál mind a 3 fajnál lencse subluzatiót figyeltek meg. Ez hatás valószínűleg az adagolással függ össze, és azt mindegyik, egynél többször intravitrealis okriplazmint kapott állatban megfigyelték. Nyulakban és majmokban intraocularis vérzéssel összefüggő patológiás elváltozásokat figyeltek meg. Még tisztázatlan, hogy ez a vérzés magával az injekciós procedúrával vagy az okriplazmin alkalmazásával kapcsolatos-e. Az okriplazmin intravitrealis alkalmazását követően szisztémás toxicitást nem figyeltek meg.

Az okriplazmin szisztémás toxicitását patkányban és kutyában is vizsgálták. 10 mg/kg intravénás alkalmazását általánosságban a patkányok és a kutyák is jól tolerálták, függetlenül attól, hogy egyszeri vagy ismételt dózist alkalmaztak-e.

Karcinogenitási, mutagenitási vagy reprodukciós, és fejlődésre kifejtett toxicitási adatok nem állnak rendelkezésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid (NaCl)
Mannit
Citromsav
Nátrium-hidroxid (NaOH) (pH beállításhoz)
Sósav (HCl) (pH beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év fagyasztva történő tárolás esetén ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Felengedés után

A bontatlan injekciós üveg az eredeti csomagolásban, fénytől védve, hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között), legfeljebb 1 hétig tárolható. Az új, beadás előtti lejárati időt a hűtőszekrénybe történő behelyezést megelőzően kell kiszámolni, és feltüntetni a dobozon.

A fagyasztóból, vagy a hűtőszekrényből kivett gyógyszer 25 °C alatt legfeljebb 8 óráig tárolható. Ezen időszak végeztével a gyógyszert fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

Felengedést követően ne fagyassza újra az injekciós üveget.

Felnyitást követően

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert felnyitást követően azonnal fel kell használni. Egyszeri használatot követően az injekciós üveg fel nem használt részét el kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben tárolandó ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

A gyógyszer felengedés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,3 ml oldat injekciós üvegben (I. típusú üveg), klorobutil gumidugóval és kékszínű polipropilén lepattintható kupakkal lezárva. Egy csomagolás 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós üvegek kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazhatók.

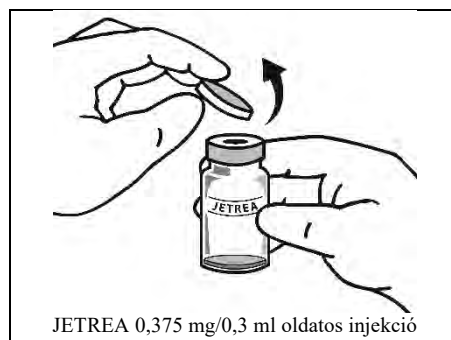
A JETREA 0,375 mg/0,3 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz „már felhígított” kiszerelés, további hígításra nincs szükség. Az üvegben lévő 0,3 ml oldatból csupán 0,1 ml-t kell beadni. A felesleges mennyiséget beadást megelőzően ki kell nyomni, hogy biztosítható legyen az egyszeri adag, azaz 0,1 ml beadása, amely 0,125 mg okriplazmint tartalmaz.

Használati utasítás

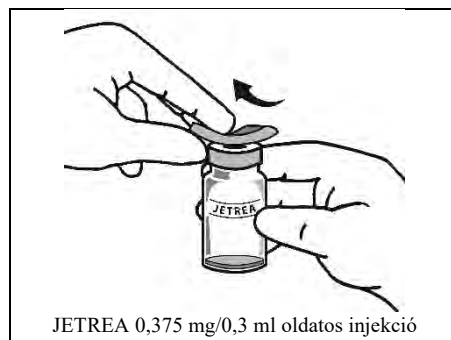
1. Vegye ki az injekciós üveget a mélyhűtőből, és hagyja szobahőmérsékletűre felengedni

(körülbelül 2 percet vesz igénybe).

2. Miután teljesen felengedett, az injekciós üvegről távolítsa el a kékszínű lepattintható polipropilén védőkupakot.

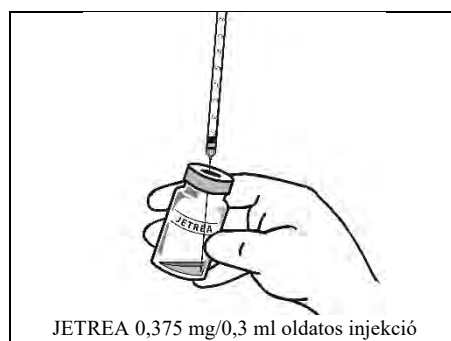


3. Alkoholos törlővel fertőtlenítsze az injekciós üveg tetejét.

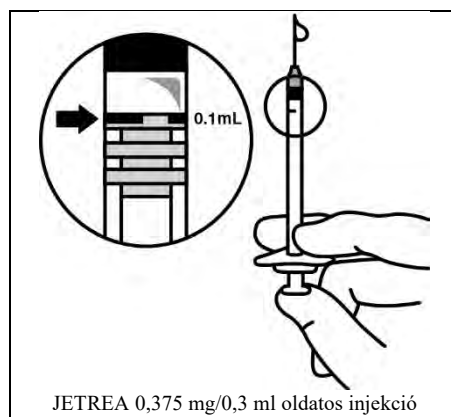


4. Vizuálisan ellenőrizze az injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldatot lehet felhasználni.

5. Aszeptikus technikát alkalmazva megfelelő, steril tűvel szívja fel az összes hígított oldatot (a felszívás megkönnyítése érdekében kissé döntse meg az injekciós üveget), majd az üveg tartalmának felszívása után dobja el a tűt. Ezt a tűt ne használja fel az intravitrealis injektáláshoz.



6. Cserélje ki a tűt egy megfelelő steril tűre, a dugattyú lassú lenyomásával gondosan távolítsa el a felesleges mennyiséget a fecskendőből úgy, hogy a dugattyú hegye a fecskendőn található 0,1 ml-es jelöléshez kerüljön (ez 0,125 mg okriplazminnak felel meg).



7. 0,1 ml oldatot fecskendezzen be azonnal az üvegtest középső részébe.
8. Egyszeri használat után dobja el az injekciós üveget és a megmaradt, fel nem használt oldatot.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

8 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/819/002

**9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 13.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. december 8.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

FUJIFILM DIOSYNTH BIOTECHNOLOGIES UK LIMITED
Belasis Avenue
Billingham, Cleveland
TS23 1LH
Nagy-Britannia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIUM

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba kerülést megelőzően minden tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy képzési programban kell megállapodnia az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden, JETREA-t forgalmazni kívánt tagállamban az illetékes nemzeti hatóságokkal folytatott megbeszéléseket és megállapodást követően, a forgalomba kerüléskor és azt követően minden, várhatóan JETREA-t használó egészségügyi szakember számára biztosítja az alábbiakat:

- Alkalmazási előírás
- Információs csomag betegek számára

A betegeknek szánt információs csomag nyomtatott és audio formában kerül biztosításra, és az alábbi kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

- Betegtájékoztató
- Hogyan készüljön fel a JETREA kezelésre
- Hogyan történik a JETREA kezelés
- Milyen lépések következnek a JETREA kezelés után
- A súlyos mellékhatások kulcsfontosságú jelei és tünetei
- Mikor kell sürgősen az egészségügyi szolgáltatóhoz fordulni

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

JETREA 0,375 mg/0,3 ml oldatos injekció
okriplazmin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 0,375 mg okriplazmint* tartalmaz 0,3 ml oldatban (1,25 mg/ml).
Ezáltal biztosítható az egyszeri adag, azaz 0,1 ml beadása, amely 0,125 mg okriplazmint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, mannit, citromsav, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígított
Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravitrealis használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtőben tárolandó.

Felengedést követően a fel nem nyitott üveg legfeljebb 1 hétig tárolható hűtőszekrényben. A felengedett oldat felhasználható: ----- / ----- / -----

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/819/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz)

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

JETREA 0,375 mg/0,3 ml steril koncentrátum
okriplazmin
Intravitrealis használatra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

JETREA 0,375 mg/0,3 ml oldatos injekció okriplazmin

Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Jetrea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt megkapná a Jetrea-t
3. Hogyan alkalmazzák a Jetrea-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jetrea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jetrea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jetrea aktív hatóanyaga az okriplazmin.

A Jetrea-t felnőtteknél a vitreomacularis tractiónak (VMT) nevezett szembetegség kezelésére alkalmazzák, ideértve, amikor az a maculában lévő kisméretű lyukkal társul (a macula a szem hátsó részén elhelyezkedő fényérzékeny réteg közepe).

A vitreomacularis tractio oka, hogy az üvegtest (zselészerű anyag a szem hátsó részében) folyamatosan a maculához tapad, melynek következtében húzóerő alakul ki. A macula a mindennapi feladatokhoz, például a vezetéshez, olvasáshoz és arcfelismeréshez szükséges központi látást biztosítja. A VMT által okozott tünetek közé tartozik a torz vagy csökkent látás. A betegség előrehaladtával a húzóerő eredményeképpen egy lyuk keletkezhet a maculán (ún. macula lyuk).

A Jetrea leválasztja az üvegtestet a maculáról és segít bezárni a fennálló macula lyukat, amely csökkentheti a VMT okozta tüneteket.

2. Tudnivalók, mielőtt megkapná a Jetrea-t

Nem alkalmazható a Jetrea,

- ha allergiás az okriplazminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- vagy ha szem-, illetve szemkörnyéki fertőzése van, vagy lehet.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jetrea alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával/szemészével.

A Jetrea-t szembe adott injekció formájában adják. Kezelőorvosa/szemésze meg fogja figyelni Önt az injekció után, hogy az esetleges fertőzéseket vagy bármely szövődményt felismerhesse. Azonnal keresse fel kezelőorvosát/szemészt, ha a 4. pontban leírt szemtünetek bármelyikét tapasztalja a Jetrea beadása után.

A Jetrea-t nem adják mindkét szembe egyidejűleg.

A Jetrea-t nem adják egynél több alkalommal egy szembe.

Tájékoztassa kezelőorvosát/szemészét bármilyen jelen vagy múltbeli szemet érintő állapotról vagy kezelésről. Kezelőorvosa/szemésze eldönti, hogy a Jetrea-val való kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és 18 évnél fiatalabb serdülők esetében nincs releváns javallat a Jetrea alkalmazására. Ezért a Jetrea alkalmazása ennél a betegcsoportnál nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Jetrea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát/szemészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Tájékoztassa kezelőorvosát/szemészét, ha a közelmúltban injekciót kapott a szemébe. Ezt az információt figyelembe veszik annak mérlegelésekor, hogy a Jetrea alkalmazható-e vagy sem ugyanabban a szemben.

Terhesség és szoptatás

Nem áll rendelkezésre tapasztalat a Jetrea terhes vagy szoptató nők körében történő használatáról. A Jetrea alkalmazása nem javallt terhesség vagy szoptatás alatt, kivéve, ha kezelőorvosa/szemésze feltétlenül szükségesnek tartja azt. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával/szemészével, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jetrea-val való kezelést követően bizonyos ideig némi látáscsökkenést tapasztalhat. Ha ez bekövetkezik, ne vezessen, vagy ne használjon semmilyen eszközt vagy gépet, amíg látása nem lesz újra tiszta.

3. Hogyan alkalmazzák a Jetrea-t?

A Jetrea-t a szem injekciójában jártas, képzett szemészorvos (szemspecialista) adhatja be.

A Jetrea-t egyszeri injekció formájában kell alkalmazni az érintett szemben. Az ajánlott adag 0,125 mg.

Kezelőorvosa javasolhatja, hogy az esetleges szemfertőzések megelőzése érdekében az injekció beadása előtt és után használjon antibiotikum tartalmú szemcseppet.

A fertőzés megelőzése érdekében az injekció beadásának napján kezelőorvosa fertőzés elleni szemcseppeket fog alkalmazni, és gondosan lemossa az Ön szemét és szemhéját. Kezelőorvosa helyi érzéstelenítőt is fog adni Önnek, hogy csökkentsen vagy megelőzzön minden, az injekció beadásával járó esetleges fájdalmat.

Az injekció után kezelőorvosa/szemésze figyelemmel kíséri majd az Ön látását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát/szemészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát/szemészét, ha Önnél az alábbiakban felsoroltak közül bármelyik mellékhatás jelentkezik a Jetrea beadása után. A kezelőorvosa/szemésze figyelemmel fogja követni Önt, és szükség esetén megteszi a megfelelő intézkedéseket.

- A Jetrea-val való kezelés után egy héten belül 10-ből legfeljebb 1 betegnél **súlyos** látáscsökkenést jelentettek. Ez általánosságban visszafordítható és általában kezelés nélkül megszűnik.
- Az olyan tüneteket, mint a szemfájdalom, **súlyosbodó** szemvörösség, **nagyfokú** homályos vagy csökkent látás, **fokozott** fényérzékenység vagy **nagy** számban jelentkező úszkáló sötét foltok 10-ből legfeljebb 1 betegnél jelentettek, a látótérben fertőzés, vérzés, retinaleválás vagy -szakadás, vagy a kezelt szemben megnövekedett nyomásra utaló jelek lehetnek.
- Olyan tüneteket, mint a látásingadozás, kettős látás, fejfájás, fényudvar, hányinger és hányás, 100-ból legfeljebb 1 betegnél jelentettek, amelynek oka az lehet, hogy a szemlencse kimozdult az eredeti helyzetéből vagy „remeg” a lencse.

Beszéljen kezelőorvosával/szemészével, ha az alább felsorolt további mellékhatások jelentkeznek Önnél:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek):

- sötét, úszó foltok a látótérben
- szemfájdalom
- vérzés a szem felszínén
- a színlátás megváltozása

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- látásromlás, amely akár súlyos is lehet
- látási zavarok
- látásromlás vagy vakfoltok a látótér egyes részein
- homályos látás
- vérzés a szem belsejében
- vakfoltok vagy vak területek a látótér közepén
- torz látás
- a szem felszínének duzzanata
- a szemhéj duzzanata
- szemgyulladás
- szikralátás
- vörös szem
- a szem felszínének irritációja
- száraz szem
- idegentest érzés a szemben
- szemviszketés
- kellemetlen érzés a szemben
- fényérzékenység
- fokozott könnytermelés

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- átmeneti súlyos látásromlás
- látási problémák éjszaka vagy félhomályban
- a szem a fényre adott válaszreakciójának zavara, amely fokozhatja a fényérzékenységet (károsodott pupillareflex)
- kettőslátás
- vérgyülem a szem elülső részében
- a pupilla (a szem közepén található fekete rész) szokatlan szűkülete
- eltérő méretű pupillák
- karcolás vagy felkapart területek a szaruhártyán (a szem elülső részét borító, átlátszó részén)

Egyes vizsgálati eredmények és a szemfenék (retina) képe rendellenes lehet a Jetrea kezelés után. Kezelőorvosa ennek tudatában, és ezt figyelembe véve figyelni meg a szemét.

Néhány esetben a kezeletlen szemben bizonyos hatások (mint például fényfelvillanások, lebegő részecskék) észlelhetők.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jetrea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A Jetrea felengedését követő a tárolásra és annak időtartamára vonatkozó információt a kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló pont tartalmazza.

A Jetrea tárolásáért és a fel nem használt oldat megfelelő ártalmatlanításáért a szemészorvosa / kezelőorvosa vagy gyógyszerésze a felelős.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jetrea

- A készítmény hatóanyaga az okriplazmin. Egy Jetrea injekciós üveg 0,375 mg okriplazmint tartalmaz 0,3 ml oldatban.
- Egyéb összetevők a nátrium-klorid (NaCl), mannit, citromsav, nátrium-hidroxid (NaOH) (pH beállításhoz), sósav (HCl) (pH beállításhoz) injekcióhoz való víz.

Milyen a Jetrea külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Jetrea egy oldatos injekció injekciós üvegben. Az oldat tiszta és színtelen. Minden csomag egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

Gyártó

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgium

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Jetrea-t az az intravitrealis injekciózásban jártas, képzett szemészorvosnak kell beadnia. A vitreomacularis tractio (VMT) diagnózisához teljes klinikai képre van szükség, amelynek magában

kell foglalnia a kórtörténetet, klinikai vizsgálatot és a jelenleg elfogadott diagnosztikai eszközökkel végzett vizsgálatot, úgymint az optikai koherencia tomográfiát (OTC).

A JETREA 0,375 mg/3 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz „már hígított” kiszerelés, további hígításra nincs szükség. A javasolt adag 0,125 mg 0,1 ml oldatban az érintett szembe intravitrealis injekcióban alkalmazva, egy alkalommal, egyszeri adagban. Minden injekciós üveg egyetlen alkalommal és egy szem kezelésére használható. A másik szem Jetrea-val történő egyidejű vagy az első injekció beadását követő 7 napon belüli kezelése nem ajánlott annak érdekében, hogy megfigyelhető legyen a beadást követő változás, ideértve az injektált szem lehetséges látásromlását is. Az ismételt alkalmazás ugyanabba a szembe nem ajánlott.

Az injekciót követő monitorozási utasításokért lásd az Alkalmazási előírás 4.4 pontját.

Egyszeri használatra szolgáló injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A műtétet megelőzően a kezelést végző szemészorvos belátása szerint antibiotikum tartalmú szemcsepp alkalmazható.

Az injekciót aseptikus körülmények között kell beadni, ami magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét (amennyiben szükséges). A szemkörüli bőrt, a szemhéjat és a szem felszínét fertőtleníteni kell, valamint az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítést és széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni, a megszokott orvosi gyakorlatnak megfelelően.

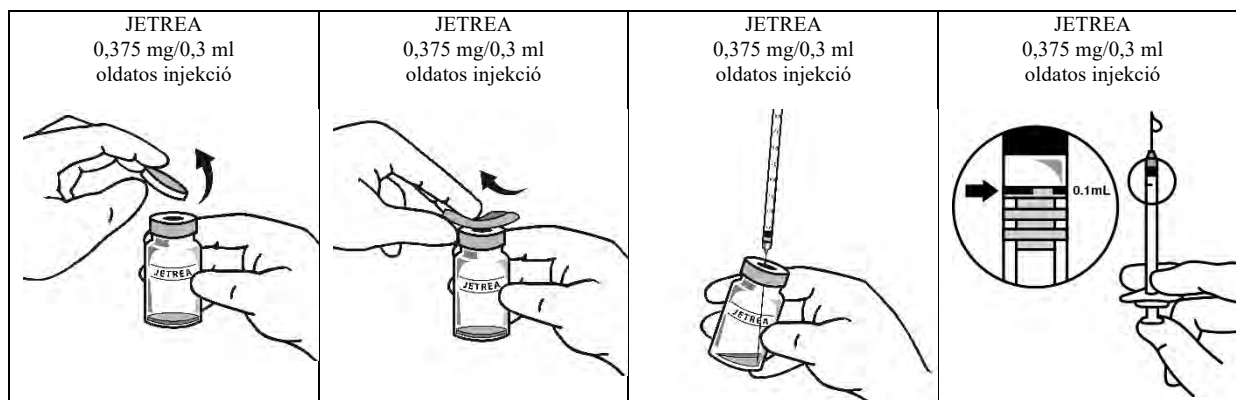
Az üvegben összesen lévő 0,3 ml-ből csak 0,1 ml-t kell beadni. A felesleges mennyiséget beadást megelőzően ki kell nyomni annak érdekében, hogy 0,1 ml-nyi egyszeri adag kerüljön beadásra, amely 0,125 mg okriplazmint tartalmaz.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti tér közepe felé haladva, elkerülve a horizontális meridiánt. Ekkor kell beadni a 0,1 ml-es adagot az üvegtest középső részébe.

Használati utasítás

1. Vegye ki az injekciós üveget a mélyhűtőből és hagyja szobahőmérsékletűre felengedni (ez körülbelül 2 percet vesz igénybe).
2. Miután teljesen felengedett, az injekciós üvegről távolítsa el a kékszínű lepattintható polipropilén védő kupakot **(1. ábra)**.
3. Alkoholos törlővel fertőtlenítsa az injekciós üveg tetejét **(2. ábra)**.
4. Vizuálisan ellenőrizze az injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot. Kizárólag a tiszta, színtelen, látható részecskéktől mentes oldatot lehet felhasználni.
5. Aseptikus technikát alkalmazva megfelelő steril tűvel szívja fel az összes oldatot (a felszívás megkönnyítése érdekében kissé döntse meg az injekciós üveget) **(3. ábra)**, majd az üveg tartalmának felszívása után dobja el a tűt. Ezt a tűt ne használja fel az intravitrealis injektáláshoz.
6. Cserélje ki a tűt egy megfelelő steril tűre, a dugattyú lassú lenyomásával gondosan távolítsa el a felesleges mennyiséget a fecskendőből úgy, hogy a dugattyú hegye a fecskendőn található 0,1 ml-es jelöléshez kerüljön (ez 0,125 mg okriplazminnak felel meg) **(4. ábra)**.
7. 0,1 ml oldatot fecskendezzen be azonnal az üvegtest középső részébe.
8. Egyszeri használat után dobja el az injekciós üveget és a megmaradt, fel nem használt oldatot.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.



1 ábra

2 ábra

3 ábra

4 ábra

A tárolásra vonatkozó információ

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben tárolandó ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Felengedés után

A bontatlan injekciós üveg az eredeti csomagolásban, fénytől védve, hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között), legfeljebb 1 hétig tárolható. Az új, beadás előtti lejárati időt a hűtőszekrénybe történő behelyezést megelőzően kell kiszámolni, és feltüntetni a dobozon.

A fagyasztóból vagy a hűtőszekrényből kivett gyógyszer 25 °C alatt 8 óráig tárolható. Ezen időszak végeztével a gyógyszert fel kell használni vagy meg kell semmisíteni.

Felengedést követően ne fagyassza újra az injekciós üveget.

Felnyitást követően

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert felnyitást követően azonnal fel kell használni. Egyszeri használatot követően az injekciós üveget és a fel nem használt oldatot el kell dobni.