

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

JETREA 0,375 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 0,375 mg okriplazmina* v 0,3 ml raztopine (1,25 mg/ml), kar zagotavlja uporabno količino za dajanje enkratnega odmerka 0,1 ml, ki vsebuje 0,125 mg okriplazmina.

*Okriplazmin je skrajšana oblika humanega plazmina, izdelanega z uporabo tehnologije rekombinantne DNA v ekspresijskem sistemu kvasovke *Pichia pastoris*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).
Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo JETREA je indicirano pri odraslih za zdravljenje vitreomakularne trakcije (VMT), tudi v primeru, ko je povezana s foramnom makule premera 400 mikronov ali manj (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo JETREA mora dati usposobljen oftalmolog, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Diagnoza vitreomakularne trakcije (VMT) mora obsegati celovito klinično sliko, ki vključuje bolnikove težave v preteklosti, klinični pregled in preiskavo z uporabo splošno sprejetih diagnostičnih metod, kot je optična koherentna tomografija (OCT).

Odmerjanje

Zdravilo JETREA 0,375 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje je že razredčena oblika in ne zahteva nadaljnjega redčenja. Priporočeni odmerek je 0,125 mg v 0,1 ml raztopine, uporabljen v obliki intravitrealne injekcije v prizadeto oko kot enkratni odmerek. Vsako vialo uporabite le enkrat in za zdravljenje enega očesa. Sočasno zdravljenje drugega očesa z zdravilom JETREA ali zdravljenje drugega očesa v 7 dneh po začetni injekciji ni priporočljivo, zato da lahko spremljamo potek po injiciranju, vključno z možnim poslabšanjem vida injiciranega očesa. Ponovnega dajanja v isto oko ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Glejte poglavje 4.4 za navodila za spremljanje po injiciranju.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Formalnih študij z zdravilom JETREA pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Prilagajanje odmerka ali posebni ukrepi za bolnike z okvaro ledvic niso potrebni (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Formalnih študij z zdravilom JETREA pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Prilagajanje odmerka ali posebni ukrepi za bolnike z okvaro jeter niso potrebni (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Dajanje zdravila starejši populaciji so preučili v kliničnih študijah. Prilaganje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo JETREA ni primerno za uporabo pri otrocih, starih do 18 let, za indikacijo vitreomakularne trakcije (VMT), tudi če je povezana s foramnom makule premera 400 mikronov ali manj. Trenutno razpoložljivi podatki o pediatrični uporabi so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Viala za enkratno uporabo samo za intravitrealno uporabo.

Po presoji oftalmologa lahko bolnik pred operacijo prejme antibiotične kapljice.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Postopek intravitrealnega injiciranja mora biti izveden v nadzorovanih aseptičnih pogojih, ki vključujejo uporabo kirurške dezinfekcije rok, sterilnih rokavic, sterilnega pregrinjala, sterilnega spekulum za veke (ali drugega ustreznega pripomočka) in možnost sterilne paracenteze (če je potrebno). Pred injiciranjem morajo biti koža okrog oči, veke ter površina očesa dezinficirani in bolnik mora dobiti ustrezno anestezijo in topikalni širokospektralni mikrobiocid v skladu s standardno zdravstveno prakso.

Dati morate le 0,1 ml od skupno 0,3 ml raztopine v viali. Za zagotovitev dajanja enkratnega odmerka 0,1 ml, ki vsebuje 0,125 mg okriplazmina, morate kakršenkoli presežek volumna iztisniti pred injiciranjem. Za navodila glede ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Injekcijsko iglo je treba vstaviti 3,5-4,0 mm posteriorno glede na limbus in jo usmeriti proti središču steklovinskega prostora, pri čemer se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Volumen injekcije 0,1 ml se nato vnese v sredino steklovine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Aktivna okužba očesa ali okolice očesa ali sum nanju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje po injiciranju

Zdravilo JETREA se daje samo v obliki intravitrealne injekcije. Intravitrealno injiciranje je lahko povezano z intraokularnim vnetjem/okužbo, intraokularno krvavitvijo in zvišanim očesnim tlakom. Vedno je treba uporabiti pravilne aseptične tehnike injiciranja. Po intravitrealnem injiciranju je treba bolnika spremljati glede morebitnih neželenih učinkov, ki med drugim vključujejo intraokularno vnetje/okužbo in zvišan očesni tlak. V roku 60 minut po injiciranju zdravila JETREA so opazili prehodno zvišanje očesnega tlaka, vključno s prehodno slepoto in ne-perfundiranostjo vidnega živca. Spremljanje zvišanja očesnega tlaka lahko vključuje preverjanje perfuzije glave vidnega živca takoj po injiciranju in tonometrijo v roku 30 minut po injiciranju. Intraokularno vnetje/okužbo je mogoče oceniti z biomikroskopijo med 2 in 7 dnevno po injiciranju. Bolnike je treba poučiti, da nemudoma poročajo o simptomih, ki bi lahko kazali na intraokularno vnetje/okužbo, ali o drugih simptomih, povezanih z vidom ali očesom. Če se pojavi kar koli od zgoraj navedenega, je treba bolnika zdraviti v skladu s standardno zdravstveno prakso.

Bilateralno zdravljenje

Varnosti in učinkovitosti zdravila JETREA, danega v obe očesi hkrati, niso preučili. Sočasna dajanja v obe očesi zato ne priporočamo.

Ponavljajoče dajanje

Ponavljajoče dajanje zdravila JETREA v isto oko ni zadosti preučeno, zato ga ne priporočamo.

Populacija, pri kateri podatkov ni oziroma so omejeni

Zdravila JETREA niso preučili pri bolnikih s foramni makule velikega premera (>400 mikronov), močno kratkovidnostjo (>8 dioptrij sferične korekcije ali osne dolžine >28 mm), afakijo, regmatogenim odstopom mrežnice v anamnezi, nestabilnostjo zonule leče, nedavno operacijo na očesu ali intraokularno injekcijo (vključno z lasersko terapijo), proliferativno diabetično retinopatijo, ishemičnimi retinopatijami, okluzijo mrežnične vene, eksudativno starostno makularno degeneracijo in krvavitvijo v steklovino. Pri teh bolnikih se zdravljenje odsvetuje.

Izkušnje pri bolnikih z neproliferativno diabetično retinopatijo ali uveitisom (vključno z aktivnim hudim vnetjem) oz. večjo poškodbo očesa v anamnezi so omejene. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Drugo

Možnosti subluskacije leče ali fakodoneze ne moremo izključiti. Če se tak dogodek pojavi, je potrebno zdravljenje skladno s standardno zdravstveno prakso. Bolnike je treba primerno spremljati (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Učinek okriplazmina (zlasti pri induciranju odprave vitreomakularne adhezije ali povzročitvi popolnega posteriornega odstopa steklovine [PVD – Posterior Vitreous Detachment]) je manjši pri bolnikih z epiretinalno membrano (ERM) ali premerom vitreomakularne adhezije >1500 mikronov (glejte poglavje 5.1).

V prvem tednu po injiciranju obstaja tveganje za pomembno zmanjšanje ostrine vida. Bolnike je treba primerno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Po dajanju zdravila JETREA lahko izvidi nekaterih oftalmoloških preiskav postanejo nenormalni. Med te preiskave sodijo optična koherentna tomografija (OCT), oftalmoskopija (fovealni refleksi), testiranje barvnega vida (Rothovo z 28 barvami) in ERG celotnega vidnega polja. To je treba upoštevati pri izvedbi omenjenih preiskav za diagnostiko ali spremljanje drugih bolezni (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Okriplazmin je proteolitični encim z aktivnostjo serinske proteaze, ki je lahko v očesu prisotna še nekaj dni po intravitrealnem injiciranju (glejte poglavje 5.2). Dajanje v tesnem časovnem zaporedju z drugimi zdravili v isto oko lahko vpliva na delovanje obeh zdravil, zato se odsvetuje.

Kliničnih podatkov o sočasni uporabi okriplazmina in zaviralcev VEGF (vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika) ni in zato ta ni priporočljiva.

Sistemske interakcije niso pričakovane.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila JETREA pri nosečnicah ni. Študij toksičnosti o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja niso izvedli. Pričakovana sistemska izpostavljenost zdravilu JETREA po intravitrealnem injiciranju je zelo majhna. Uporaba zdravila JETREA med nosečnostjo je dovoljena le, če so klinične koristi večje od možnih tveganj.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo JETREA izloča v materino mleko. Uporaba zdravila JETREA med dojenjem je dovoljena le, če so klinične koristi večje od možnih tveganj.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila JETREA na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Intravitrealno injiciranje zdravila JETREA ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnih začasni motenj vida (glejte poglavje 4.8). V teh primerih naj bolniki ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler motnja vida ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V intervencijskih kliničnih študijah so več kot 1400 bolnikov zdravili s priporočenim odmerkom 0,125 mg zdravila JETREA.

Vsi neželeni učinki so bili okularni. V 3 kliničnih študijah s spremljanjem bolnikov od 6 mesecev (TG-MV-006 in TG-MV-007) do 24 mesecev (TG-MV-014) so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, delci v steklovini, bolečina v očesu, fotopsija in kromatopsija ter krvavitev očesne veznice zaradi postopka injiciranja. Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvem tednu po injiciranju. Večina neželenih učinkov ni bila resnih, bili so blagi do zmerni ter so izginili v roku 2 do 3 tednov. Podatki o prenehanju določenih učinkov, kot so kromatopsija in spremembe ERG, so podani v ustreznem odstavku poglavja Opis izbranih neželenih učinkov.

Klinično najpomembnejši neželeni učinki so bili prehodna slepota, raztrganje mrežnice, odstop mrežnice, subluksacija očesne leče in povečevanje foramna makule.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V naslednji preglednici so povzeti neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenem očesu poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja.

Poročali so tudi o simptomih, povezanih z vidom, ki so jih opazili v kontralateralnem očesu ali bilateralno.

Neželeni učinki, za katere je vzročna povezava s postopkom injiciranja ali z zdravilom JETREA razumno mogoča, so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Očesne bolezni	<p><u>Zelo pogosti</u> delci v steklovini, bolečina v očesu, krvavitev očesne veznice, kromatopsija*</p> <p><u>Pogosti</u> zmanjšana ostrina vida*, okvara vida¹⁾, izpad vidnega polja²⁾, zamegljen vid, krvavitev v mrežnico, krvavitev v steklovino, foramen makule*, degeneracija makule, degeneracija mrežnice, makularni edem³⁾, edem mrežnice⁴⁾, pigmentna epiteliopatija mrežnice, metamorfopsija, edem veznice, edem veke, vitritis, celice v sprednjem očesnem prekatu, motnjave v sprednjem očesnem prekatu, iritis, fotopsija, hiperemija veznice, očesna hiperemija, odstop steklovine, draženje očesa, suho oko, občutek tujka v očeh, očesni pruritus, neprijeten občutek v očesu, fotofobija, povečano solzenje</p> <p><u>Občasni</u> prehodna slepota, subluksacija leče*, raztrganje mrežnice*⁵⁾, odstop mrežnice*⁵⁾, nočna slepota, zmanjšan pupilarni refleks, diplopija, hifema, mioza, neenakomerni zenici, abrazija roženice, vnetje sprednjega očesnega prekata, vnetje očesa, draženje očesne veznice</p>
Preiskave	<p><u>Zelo pogosti</u> nenormalen retinogram*, nenormalen izvid testa barvnega vida[†]</p> <p><u>Pogosti</u> zvišan očesni tlak, nenormalen makularni refleks, nenormalen izvid optične koherentne tomografije (OCT)*</p>

* glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov

¹⁾ vključno z zamegljenim vidom

²⁾ vključno s skotomi

³⁾ vključno s cistoidnim makularnim edemom

⁴⁾ vključno s kopičenjem tekočine pod mrežnico

⁵⁾ dogodki pred vitrektomijo

[†] z uporabo Rothovega testa barvnega vida z 28 barvami. Glejte tudi poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšana ostrina vida

V osrednjih, s placebom kontroliranih študijah faze III (TG-MV-006 in TG-MV-007), je imelo 7,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, in 1,6 % bolnikov, ki so dobili placebo, akutno izgubo najboljše korigirane vidne ostrine (BCVA) za ≥ 2 vrstici (≥ 10 ETDRS črk) v prvem tednu po injiciranju. Druge razlage za spremembo ni bilo. Do konca študije je zmanjšanje ostrine vida izzvenelo pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA (80,6 %), pri nekaterih pa kljub vitrektomiji izboljšanja ni bilo. Mediani čas do izginotja spremembe je bil 22 dni.

V študiji TG-MV-014 je imelo v prvem tednu po injiciranju 2,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, in 1,4 % bolnikov, ki so dobili navidezno zdravljenje, akutno izgubo najboljše korigirane ostrine vida (BCVA) za ≥ 2 vrstici. Od 4 bolnikov z akutnim zmanjšanjem ostrine vida, zdravljenih z zdravilom JETREA, je pri 3 prišlo do izboljšanja po vitrektomiji. Za priporočila za spremljanje glejte poglavje 4.4.

Kromatopsija (vključno z diskromatopsijo in nenormalnim izvidom testiranja barvnega vida)

O spremembah barvnega vida (vključno z rumenkastim vidom in nenormalnim izvidom Rothovega testa barvnega vida z 28 barvami) so poročali kot o zelo pogostem neželenem učinku pri bolnikih, ki so jim injicirali zdravilo JETREA. Večina dogodkov ni bila resnih, pač pa blagih in je običajno izzvenela spontano. Mediani čas do izginotja sprememb je bil 3 mesece.

Nenormalen retinogram

O elektroretinografskih spremembah (ERG) (zmanjšanje amplitude vala a in b) so poročali kot o zelo pogostem neželenem učinku pri bolnikih, ki so jim injicirali zdravilo JETREA; v večini primerov so poročali tudi o okvari vida in kromatopsiji. V študiji TG-MV-014 so pri podskupini 40 bolnikov, ki so prejeli zdravilo JETREA, opravili sistematično testiranje ERG; spremembe ERG, ki so se pojavile pri 16 od 40 bolnikov, so izzvenele pri večini bolnikov (pri 13 od 16). Mediani čas do izginotja sprememb je bil 6 mesecev. S spremembami ERG ni mogoče napovedati negativnega izida ostrine vida; v primerjavi z izhodiščem se je ostrina vida izboljšala oziroma je ostala enaka pri 15 od 16 bolnikov.

Razpoka mrežnice (raztrganje in odstop)

V osrednjih, s placebom kontroliranih študijah faze III (TG-MV-006 in TG-MV-007), so o razpoki mrežnice (raztrganje in odstop) poročali pri 1,9 % bolnikov, ki so jim injicirali zdravilo JETREA, v primerjavi s 4,3 %, ki so jim injicirali placebo. Večina dogodkov se je v obeh skupinah pojavila med vitrektomijo ali po njej. Incidenca odstopa mrežnice, ki se je pojavila pred vitrektomijo, je bila 0,4 % za skupino z zdravilom JETREA in nič za skupino s placebom, medtem ko je bila incidenca raztrganja mrežnice (brez odstopa), ki se je pojavila pred vitrektomijo, 0,2 % za skupino z zdravilom JETREA in 0,5 % za skupino s placebom.

V študiji TG-MV-014 so o raztrganju mrežnice poročali pri 1,4 % bolnikov, ki so jim injicirali zdravilo JETREA, in pri 6,8 % prejemnikov navideznega zdravljenja; v obeh skupinah je bila incidenca odstopa mrežnice 1,4 %. V skupini z navideznim zdravljenjem pred vitrektomijo ni bilo nobenih dogodkov. V skupini z zdravilom JETREA pa sta se pri enem bolniku (0,7 %) pojavila raztrganje mrežnice in odstop mrežnice med dnevom 0 in 7. dnevom po injiciranju.

Foramen makule

V osrednjih, s placebom kontroliranih študijah faze III (TG-MV-006 in TG-MV-007), so poročali o dogodkih v zvezi s foramnom makule (vključno z napredovanjem in novim pojavom) pri 6,7 % vseh bolnikov, ki so jim injicirali zdravilo JETREA, v primerjavi z 9,6 % bolnikov, ki so jim injicirali placebo v 6. mesecu.

V študiji TG-MV-014 so v 24. mesecu poročali o dogodkih v zvezi s foramnom makule (vključno z napredovanjem in novim pojavom) pri 15,8 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom JETREA, v primerjavi s 13,5 % prejemnikov navideznega zdravljenja.

Pogostnosti zgodnjega napredovanja foramna makule, ki je zajemal vse plasti mrežnice (do 7. dne po injiciranju) do ravni RPE (retinalnega pigmentnega epitelija) so bile višje v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, kot pri bolnikih, zdravljenih navidežno ali s placebom. Vendar so bile pogostnosti napredovanja po 6 mesecih višje pri bolnikih, zdravljenih navidežno ali s placebom, kot pri tistih, ki so bili zdravljeni z zdravilom JETREA. Morebitno trdovratno navzočnost ali napredovanje foramna makule je treba zdraviti v skladu z običajno prakso.

Subluksacija leče/fakodoneza

O enem primeru subluksacije leče/fakodoneze so poročali v kliničnih študijah pri odraslih in kaže, da je lahko povezan z zdravljenjem z zdravilom JETREA. V pediatrični študiji, v kateri so ocenili zdravilo JETREA kot dodatno zdravljenje poleg vitrektomije, so poročali o enem primeru subluksacije pri nedonošenčku, ki je prejel eno samo intravitrealno injekcijo zdravila JETREA 0,175 mg. Subluksacijo leče so opazili pri 3 živalskih vrstah s koncentracijami okriplazmina nad predvidenimi kliničnimi koncentracijami (glejte poglavje 5.3).

Na podlagi proteolitične aktivnosti okriplazmina in predkliničnih ter kliničnih izsledkov možnosti subluksacije leče ali fakodoneze ni mogoče izključiti. Če do tega pride, je treba uvesti zdravljenje v skladu s standardno zdravstveno prakso.

Nenormalen izvid optične koherentne tomografije

V študiji TG-MV-014 je bil v izhodišču v centralnem delu zelo pogosto navzoč nepopoln trak notranjega segmenta/zunanjega segmenta (IS - Inner Segment/OS - Outer Segment), imenovan tudi elipsoidna cona (65,8 % bolnikov iz skupine, ki je prejela zdravilo JETREA, in 62,2 % iz skupine, ki je prejela navidežno zdravljenje). Vendar se je po zdravljenju pri večjem odstotku bolnikov iz skupine, ki je prejela zdravilo JETREA, v izhodišču popoln trak IS/OS v centralnem delu v

poznejši časovni točki spremenil v nepopolnega, v primerjavi s skupino, ki je prejela navidezno zdravljenje (7,7 % oziroma 2,8 % na 28. dan). Zunaj centralnega dela so pri do 10 % bolnikov opazili nenormalne značilnosti traka IS/OS, ki so jih pripisali zdravilu JETREA.

V neintervencijskih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o prekinitvah elipsoidne cone znotraj in zunaj centralnega dela. V večini primerov je okrevanje nastopilo v 6 mesecih. V povezavi s temi dogodki so poročali o kopičenju tekočine pod mrežnico ter o znakih in simptomih slabšega delovanja fotoreceptorjev, vključno z zmanjšanjem ostrine vida (v nekaterih primerih hudo zmanjšanje).

Za priporočila o spremljanju glejte poglavje 4.4. V vseh zgoraj navedenih situacijah se priporoča rutinsko opazovanje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinični podatki o učinkih prevelikega odmerka zdravila JETREA so omejeni. Poročali so o enem primeru nenamernega prevelikega odmerka 0,250 mg okriplazmina (dvakratni priporočeni odmerek). Bolnik je imel poslabšanje BCVA za 21 ETDRS črk glede na izhodišče, ki se je ob koncu študije vrnila na 9 črk od izhodišča. Pri bolniku so se pojavili tudi blaga hiperemija očesne veznice, vnetje očesa in mioza, ki so po uporabi kortikosteroidnih kapljic za oko izzveneli.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča skrbno spremljanje. Če pride do neželenega učinka, ga zdravite v skladu s standardno zdravstveno prakso.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, druga zdravila za očesne bolezni, oznaka ATC: S01XA22

Mehanizem delovanja

Okriplazmin ima proteolitično aktivnost proti beljakovinskim sestavinam steklovine in vitreoretinalnim povezavam (npr. lamininu, fibronektinu in kolagenu) ter pomaga razbiti beljakovinski matriks, odgovoren za nenormalno vitreomakularno adhezijo (VMA). Tesna vezava beljakovinskih sestavin z makularnim predelom vitreoretinalne povezave prispeva k vitreomakularni trakciji, kar povzroči okvaro vida in/ali foramen makule.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost in varnost zdravila JETREA pri zdravljenju vitreomakularne trakcije (VMT) so ocenili v 3 dvojno slepih študijah.

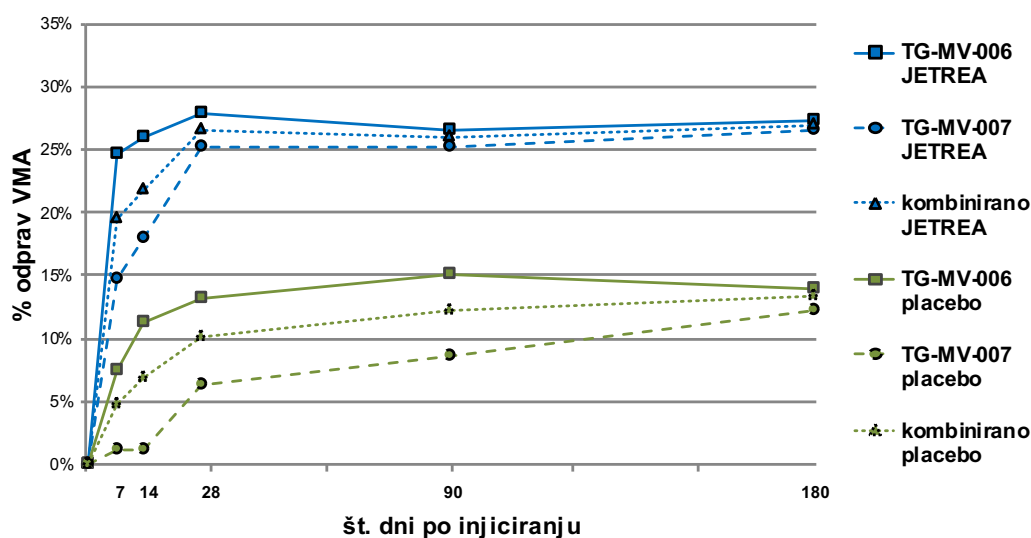
Študiji TG-MV-006 in TG MV-007

Učinkovitost zdravila JETREA je bila dokazana v 2 osrednjih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih, 6-mesečnih študijah pri bolnikih z vitreomakularno trakcijo. Skupaj 652 bolnikov (JETREA 464, placebo 188) je bilo randomiziranih v ti dve študiji).

V obeh osrednjih študijah je bil delež bolnikov, pri katerih je bila ob 28. dnevu dosežena odprava VMA (primarni cilj študije), pomembno višji ($p \leq 0,003$) v skupini z zdravilom JETREA v primerjavi s skupino s placebom. Razlika je bila še naprej v obeh študijah statistično pomembna do 6. meseca ($p \leq 0,024$). V integriranih podatkih je 26,5 % bolnikov v skupini z zdravilom JETREA v primerjavi z

10,1 % bolnikov v skupini s placebom 28. dan doseglo odpravo VMA ($p < 0,001$). Razlika se je ohranila od 7. dne do 6. meseca (slika 1).

Slika 1: Delež bolnikov z odpravo vitreomakularne adhezije do 180. dne (6. meseca) (TG-MV-006, TG-MV-007 in integrirani podatki)



Pri vseh dneh po injiciranju, $p \leq 0,024$ za študijo TG-MV-006, $p \leq 0,009$ za študijo TG-MV-007, $p < 0,001$ za integrirane podatke

Bolniki brez ERM v izhodišču študije so z večjo verjetnostjo dosegli odpravo VMA ob 28. dnevu v primerjavi s tistimi z ERM v izhodišču študije. V integriranih podatkih je bil odstotek odprav VMA na 28. dan višji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom JETREA, v primerjavi s placebom v obeh podskupinah, brez ERM (37,4 % v primerjavi s 14,3 %, $p < 0,001$) in z ERM (8,7 % v primerjavi z 1,5 %, $p = 0,046$).

Bolniki z manjšim premerom VMA v izhodišču študije (≤ 1500 mikronov) so z večjo verjetnostjo dosegli odpravo VMA ob 28. dnevu v primerjavi s tistimi, ki so imeli premer > 1500 mikronov. V integriranih podatkih je bil odstotek odprav VMA na 28. dan višji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom JETREA, v primerjavi s placebom v obeh podskupinah, z VMA ≤ 1500 mikronov v izhodišču (34,7 % v primerjavi s 14,6 %, $p < 0,001$) in z VMA > 1500 mikronov v izhodišču (5,9 % v primerjavi z 0 %, $p = 0,113$).

V integriranih podatkih je bil pri 106/464 (22,8 %) bolnikih v skupini z zdravilom JETREA oz. 47/188 (25 %) bolnikih v skupini s placebom ob izhodišču navzoč foramen makule, ki je segal čez vse plasti mrežnice (FTMH – Full Thickness Macular Hole). Med njimi je bil delež bolnikov, ki je dosegel zaprtje FTMH brez vitrektomije na 28. dan, višji v skupini z zdravilom JETREA kot v skupini s placebom (40,6 % v primerjavi z 10,6 %; $p < 0,001$). Razlika se je ohranila do konca študije (6. meseca).

Značilno višji odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, je doživel popoln posteriorni odstop steklovine na 28. dan v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (integrirani podatki: 13,4 % v primerjavi s 3,7 %; $p < 0,001$).

V času študij je bila lahko izvedena vitrektomija, če je raziskovalec tako presodil. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom JETREA, je bila potreba po vitrektomiji ob koncu študije (6. mesec) manjša v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (integrirani podatki: 17,7 % v primerjavi s 26,6 %; $p = 0,016$).

Višji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, je pridobil ≥ 2 ali ≥ 3 vrstice pri BCVA (neodvisno od vitrektomije) v 6. mesecu (28,0 oz. 12,3 %) v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (17,1 % oz. 6,4 %) ($p = 0,003$ oz. $p = 0,024$). Tudi delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 2 ali

≥ 3 vrstice pri BCVA brez vitrektomije, je bil v 6. mesecu v korist skupine, zdravljene z zdravilom JETREA (23,7 % v primerjavi z 11,2 %, $p < 0,001$ za pridobitev ≥ 2 vrstici in 9,7 % v primerjavi s 3,7 %, $p = 0,008$ za pridobitev ≥ 3 vrstice).

V integrirani analizi vprašalnika o vidni funkciji Nacionalnega inštituta za oči (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25) se je za vsak podseštevek in za skupni seštevek pokazala številčna razlika v korist skupine z zdravilom JETREA pred skupino s placebo. Statistično značilno razliko so opazili za izboljšanje podseštevek za splošni vid (6,1 za zdravilo JETREA v primerjavi z 2,1 za placebo, $p = 0,024$).

Študija TG-MV-014

Učinkovitost zdravila JETREA je bila dodatno potrjena v randomizirani, dvojno slepi, z navideznim zdravljenjem kontrolirani, 24-mesečni študiji pri bolnikih z VMT, ki je bila zaključena v času po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. V tej študiji so naključno razvrstili skupaj 220 bolnikov (146 za zdravilo JETREA in 74 za navidezno zdravljenje).

Delež bolnikov, pri katerih je bila na 28. dan dosežena odprava VMA (primarni cilj študije), je znašal 41,7 % v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA, v primerjavi s 6,2 % v skupini z navideznim zdravljenjem ($p < 0,001$). Ta učinek se je tudi ohranjal skozi čas in odprava VMA v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA, je bila pri vsakem obisku po injiciranju zdravila v študiji večja kot pri skupini z navideznim zdravljenjem.

V tej študiji je bil foramen makule, ki je segal čez vse plasti mrežnice (FTMH), navzoč ob izhodišču pri 50/145 (34,5 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, in pri 26/73 (35,6 %) bolnikov z navideznim zdravljenjem. Od teh je imelo 30 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, in 15,4 % bolnikov iz skupine z navideznim zdravljenjem nekirurško zaprtje FTMH v 24. mesecu, pri vseh pa se je to zgodilo do 3. meseca.

Delež bolnikov, pri katerih je bila opravljena vitrektomija, je bil ob vseh obiskih manjši v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA, kot v skupini z navideznim zdravljenjem. V 24. mesecu sta bila deleža 48/145 (33,3 %) oziroma 32/73 (43 %). Najpogostejši razlog za izvedbo vitrektomije je bil FTMH (pri 24,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom JETREA, in pri 23,3 % bolnikov z navideznim zdravljenjem). Delež bolnikov, pri katerih je bila opravljena vitrektomija zaradi dogodka VMA/VMT, je bil 8,3 % v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA, v primerjavi z 19,2 % v skupini z navideznim zdravljenjem.

Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 2 ali ≥ 3 vrstice pri BCVA v 6. mesecu ne glede na izvedbo vitrektomije, je bil nekoliko večji v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA (36,2 %, 18,6 %), kot pa v skupini z navideznim zdravljenjem (28,6 %, 13,1 %). V 24. mesecu je bil delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 2 vrstici od izhodišča pri BCVA večji v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA, kot v skupini z navideznim zdravljenjem (50,5 % v primerjavi z 39,1 %). Delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 3 vrstice od izhodišča v skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA (23,4 % v primerjavi z 12,8 %), je bil večji samo v podskupini, ki ni imela FTMH v izhodišču. Pridobljene ≥ 2 ali ≥ 3 vrstice pri BCVA brez vitrektomije so govorile v prid skupini, zdravljeni z zdravilom JETREA, pred skupino z navideznim zdravljenjem, tako v 6. mesecu (26,8 %, 14,0 % v primerjavi s 15,62 %, 6,2 %) kot v 24. mesecu (31,9 %, 16,8 % v primerjavi z 11,7 %, 4,1 %).

Večji delež bolnikov iz skupine, zdravljene z zdravilom JETREA, je imel izboljšanje za ≥ 5 točk pri skupnem seštevku na lestvici VFQ-25 in pri podseštevkih ob vseh obiskih, ne glede na vitrektomijo. V 24. mesecu je imelo 51,4 % bolnikov iz skupine, zdravljene z zdravilom JETREA, izboljšanje za ≥ 5 točk pri skupnem seštevku na lestvici VFQ-25, v primerjavi s 30,1 % iz skupine z navideznim zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom JETREA za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje vitreomakularne trakcije, vključno v povezavi s foramnom makule premera 400 mikronov ali manj (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost okriplazmina pri pediatričnih bolnikih, načrtovanih za vitrektomijo, sta bili raziskani v študiji TG-MV-009. Enkratna intravitrealna injekcija 0,175 mg (v odmerku, ki je večji od priporočenega) ali placebo sta bila injicirana v osrednji del steklovine 24 oči otrok, starih od 0 do 16 let, 30 do 60 minut pred načrtovanim začetkom vitrektomije. Glavna razloga za vitrektomijo sta bila odstop mrežnice in retinopatija nedonošenčkov. Učinek na odstotek posteriornega odstopa steklovine, stopnjo utekočinjenosti steklovine, odstotek takojšnje postoperativne ponovne povezanosti mrežnice, razvoj proliferativne vitreoretinopatije ali stadij retinopatije nedonošenčkov pri zdravljenju z okriplazminom ni bil dokazan. Varnostne ugotovitve, ki so jih opazili v študiji TG-MV-009 so bile skladne z znanim varnostnim profilom zdravila JETREA. Na osnovi rezultatov te študije ne priporočamo uporabe zdravila JETREA kot dodatka vitrektomiji pri otrocih za pospešitev ločitve in odstranitve steklovine.

Etnična pripadnost

Izkušnje pri etničnih skupinah, ki niso belci, so omejene.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ravni okriplazmina v steklovini po intravitrealni uporabi naglo upadejo. V klinični študiji pri bolnikih, načrtovanih za vitrektomijo, ki so prejeli 0,125 mg zdravila JETREA (kar ustreza teoretični začetni koncentraciji 29 µg/ml steklovine), je bila srednja aktivnost okriplazmina 9 % teoretične začetne koncentracije 2-4 ure po injiciranju, 7. dan pa pod spodnjo ravnijo merljivosti.

Zaradi majhnega uporabljenega odmerka (0,125 mg) ni pričakovati, da bi bile po intravitrealnem injiciranju v sistemskem obtoku zaznavne ravni okriplazmina.

Pri intravenski uporabi okriplazmin vstopi v katabolično pot endogene beljakovine, prek katere se hitro inaktivira zaradi interakcije z zaviralcem proteaze α_2 -antiplazminom ali α_2 -makroglobulinom. Inaktivirani kompleks okriplazmina/ α_2 -antiplazmina se izloči iz obtoka z razpolovnim časom ($t_{1/2}$) nekaj ur.

Okvara ledvic

Študij za preučitev farmakokinetike okriplazmina pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli, saj je pričakovana sistemska izpostavljenost po intravitrealni uporabi zdravila nizka.

Okvara jeter

Študij za preučitev farmakokinetike okriplazmina pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli, saj je pričakovana sistemska izpostavljenost po intravitrealni uporabi zdravila nizka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Intravitrealno toksičnost okriplazmina so ocenili pri kuncih, opicah in pritlikavih prašičih. Okriplazmin je induciral vnetni odziv in prehodne spremembe ERG pri kuncih in opicah, pri pritlikavih prašičih pa niso opazili vnetja ali sprememb ERG. Pri kuncih in opicah se je incidenca infiltratov celic v steklovini čez čas zmanjšala. Pri opicah se je po odmerku 125 µg/oko (68 µg/ml steklovine) ERG povsem popravil do 55. dne. Subluksacijo leče so opazili pri 3 vrstah pri koncentracijah okriplazmina 41 µg/ml steklovine ali več, kar je koncentracija nad predvideno klinično koncentracijo 29 µg/ml. Izgleda, da je ta učinek odvisen od odmerka, saj so ga opazili pri vseh živalih, ki so jim dali okriplazmin intravitrealno več kot enkrat. Pri kuncih in opicah so opazili spremembe, povezane s krvavitvijo v oko. Ni jasno, ali je krvavitev povezana s samim postopkom injiciranja ali dajanjem okriplazmina. Po intravitrealnem dajanju okriplazmina niso opazili sistemske toksičnosti.

Sistemska toksičnost okriplazmina so ocenili pri podganah in psih. Podgane in psi so intravensko dajanje 10 mg/kg na splošno dobro prenašali ali v obliki enega odmerka ali ponavljajočih se odmerkov.

Podatki o kancerogenosti, mutagenosti ali toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid (NaCl)
manitol
citronska kislina
natrijev hidroksid (NaOH) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (HCl) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti pri shranjevanju v zamrzovalniku ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Po odmrznitvi

Neodprta viala, shranjena v originalni škatli, zaščitena pred svetlobo je lahko shranjena v hladilniku ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) do 1 tedna. Preden date zdravilo v hladilnik, morate izračunati nov datum roka uporabnosti in ga zabeležiti na škatli.

Ko zdravilo vzamete iz zamrzovalnika ali hladilnika, ga lahko shranjujete pri temperaturi do 25 °C do 8 ur. Po tem času morate zdravilo uporabiti ali zavreči.

Že odmrznjene viale ne smete ponovno zamrzniti.

Po odprtju

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo uporabiti takoj po odprtju. Vialo in neporabljeno količino raztopine morate po enkratni uporabi zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Za pogoje shranjevanja po odmrznitvi/odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,3 ml raztopine v viali (steklo tipa I), zaprti s klorobutilnim gumijastim zamaškom in modro polipropilensko odmično zaporko. Pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

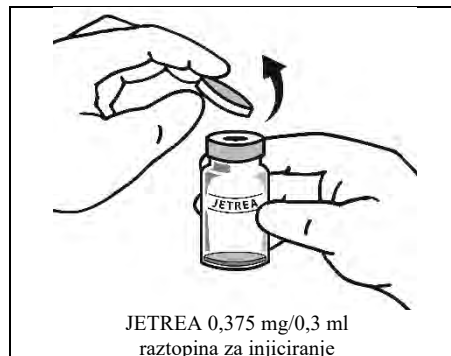
Viale so samo za enkratno uporabo.

Zdravilo JETREA 0,375 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje je že razredčena oblika in ne zahteva nadaljnega redčenja. Dati morate le 0,1 ml od skupno 0,3 ml raztopine v viali. Za zagotovitev dajanja

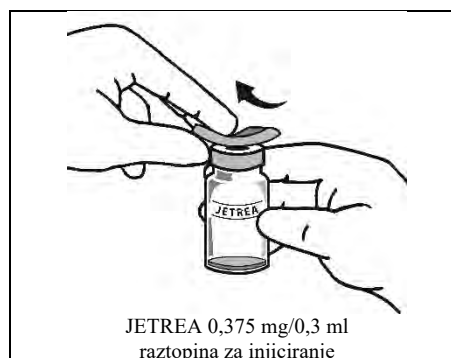
enkratnega odmerka 0,1 ml, ki vsebuje 0,125 mg okriplazmina, morate kakršenkoli presežek volumna iztisniti pred injiciranjem.

Navodila za uporabo

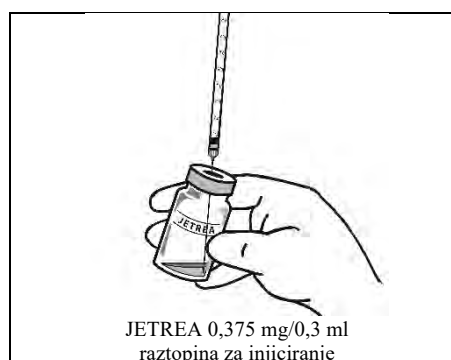
1. Vialo vzemite iz zamrzovalnika in pustite, da se odtaja pri sobni temperaturi (kar traja približno 2 minuti).
2. S povsem odmrznjene viale odstranite zaščitno modro polipropilensko odmično zaporko.



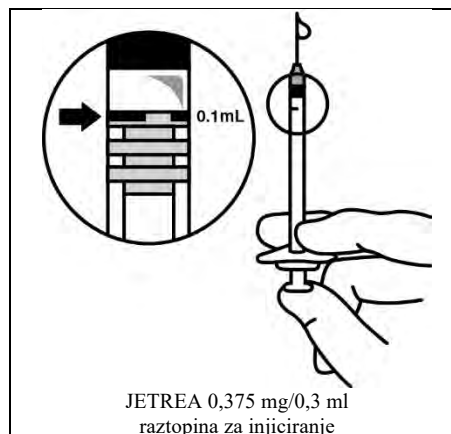
3. Vrh vial razkužite z alkoholnim robčkom.



4. Vsebino vial preglejte in se prepričajte, da v njej ni delcev. Uporabite lahko le bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.
5. Z aseptično tehniko izvlecite celotno raztopino z ustrezno sterilno iglo (za lažji izvlek nekoliko nagnite vialo) in iglo zavrzite, ko vsebino viale izvlečete. Igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.



6. Iglo zamenjajte z ustrezno sterilno iglo, previdno iztisnite presežek volumna iz injekcijske brizge s počasnim pritiskanjem bata tako, da vrh bata poravnate s črto, ki označuje 0,1 ml na injekcijski brizgi (ustreza 0,125 mg okriplazmina).



7. Takoj injicirajte 0,1 ml raztopine v sredino steklovine.
8. Vialo in vso količino neporabljene raztopine po enkratni uporabi zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/819/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. marec 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 8. decembra 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) se mora pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici dogovoriti za izobraževalni program z nacionalnim pristojnim organom.

MAH mora po diskusiji in dogovoru z nacionalnim pristojnim organom v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo JETREA na trgu, ob prihodu in po prihodu na trg, zagotoviti preskrbo vseh zdravnikov, ki bodo predvidoma uprabljali zdravilo JETREA, z naslednjimi materiali:

- povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SmPC)
- informativnim paketom za bolnike.

Informativni paket za bolnike mora biti pripravljen v tiskani in avdio obliki. Vsebovati mora naslednje ključne sestavne dele:

- Navodilo za uporabo
- Kako se pripravite na zdravljenje z zdravilom Jetrea
- Kako boste prejeli zdravilo Jetrea
- Kakšni so koraki po zdravljenju z zdravilom Jetrea
- Ključni znaki in simptomi resnih neželenih učinkov
- Kdaj poiskati nujno medicinsko pomoč.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

JETREA 0,375 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje
okriplazmin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 0,375 mg okriplazmina v 0,3 ml raztopine (1,25 mg/ml), kar zagotavlja uporabno količino za dajanje enkratnega odmerka 0,1 ml, ki vsebuje 0,125 mg okriplazmina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid, manitol, citronska kislina, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

že razredčena oblika
samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravitrealna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku. Po odmrznitvi lahko neodprto vialo shranjujete do 1 tedna v hladilniku.
Odmrznjeno raztopino uporabite do: ----- / ----- / -----

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/819/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injekcija
okriplazmin
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

JETREA 0,375 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje okriplazmin

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jetrea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Jetrea
3. Kako se daje zdravilo Jetrea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jetrea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jetrea in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Jetrea vsebuje zdravilno učinkovino okriplazmin.

Zdravilo Jetrea se uporablja za zdravljenje odraslih z očesno boleznijo, imenovano vitreomakularna trakcija (VMT), tudi v primeru, ko je povezana z majhno odprtino v makuli (osrednjem delu na svetlobo občutljive plasti v ozadju očesa).

Vitreomakularno trakcijo povzroči vlek, ki nastane zaradi dolgotrajne povezanosti steklovine (gelu podobne snovi v ozadju očesa) z makulo. Makula skrbi za središčni vid, ki je potreben za vsakodnevna opravila, kot so vožnja, branje in prepoznavanje obrazov. Vitreomakularna trakcija lahko povzroči simptome, kot so popačen ali slabši vid. Pri napredovanju trakcije lahko nastane tudi odprtina v makuli (imenovana foramen makule).

Zdravilo Jetrea deluje tako, da loči steklovino od makule in pomaga zapreti odprtino v makuli, če je ta prisotna. To lahko zmanjša simptome, ki jih povzroči vitreomakularna trakcija.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Jetrea

Zdravila Jetrea ne smete prejeti

- če ste alergični na okriplazmin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate okužbo v očesu ali okoli njega ali v primeru suma na okužbo teh predelov.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Jetrea, se posvetujte s svojim zdravnikom/oftalmologom.

Zdravilo Jetrea se injicira v oko. Vaš zdravnik/oftalmolog vas bo spremljal, da ugotovi morebitno okužbo ali zaplete po injiciranju zdravila. Takoj se obrnite na svojega zdravnika/oftalmologa, če opazite po injiciranju zdravila Jetrea kakršne koli očesne simptome, opisane v poglavju 4.

Zdravila Jetrea ne boste prejeli sočasno v obe očesi.

Zdravila Jetrea ne boste prejeli več kot enkrat v isto oko.

Obvestite svojega zdravnika/oftalmologa, če imate ali ste imeli katero koli očesno bolezen ali so vam zdravili oko. Vaš zdravnik/oftalmolog se bo odločil, ali je zdravljenje z zdravilom Jetrea za vas primerno.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Jetrea ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let. Uporabe zdravila Jetrea zato ne priporočamo v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Jetrea

Obvestite svojega zdravnika/oftalmologa, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Obvestite svojega zdravnika/oftalmologa, če ste pred kratkim v oko prejeli injekcijo zdravila. To informacijo je treba upoštevati pri ocenitvi, ali se zdravilo Jetrea lahko injicira v isto oko in kdaj.

Nosečnost in dojenje

Izkušenj z uporabo zdravila Jetrea pri nosečnicah ali doječih materah ni. Zdravila Jetrea ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem, razen če vaš zdravnik/oftalmolog meni, da je to nujno potrebno. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom/oftalmologom, preden dobite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zdravljenju z zdravilom Jetrea bo vaš vid morda nekaj časa slabši. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev, dokler se vid ne izboljša.

3. Kako se daje zdravilo Jetrea

Zdravilo Jetrea mora dati usposobljen oftalmolog (specialist za oči), ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko.

Zdravilo Jetrea boste prejeli v obliki injekcije v prizadeto oko. Priporočeni odmerek je 0,125 mg.

Da bi preprečili kakršnokoli očesno okužbo, vam bo lahko vaš zdravnik/oftalmolog naročil, da uporabljate antibiotične kapljice za oko pred in po injiciranju.

Na dan injiciranja bo vaš zdravnik/oftalmolog uporabil antimikrobne kapljice za oko in vaše oko ter očesno veko skrbno očistil, da prepreči okužbo. Vaš zdravnik/oftalmolog vam bo dal tudi lokalni anestetik, da prepreči bolečino zaradi injekcije.

Po injiciranju bo vaš zdravnik/oftalmolog spremljal vaš vid.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom/oftalmologom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če po injiciranju zdravila Jetrea **opazite katerega koli od navedenih simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali oftalmologom.** Vaš zdravnik ali oftalmolog vas bo spremljal in po potrebi uvedel korektivne ukrepe.

- Pri največ 1 od 10 bolnikov so v enem tednu po zdravljenju z zdravilom Jetrea opazili **hudo** poslabšanje vida. To je običajno reverzibilno in navadno izgine brez zdravljenja.
- Simptome, kot so bolečina v očesu, **poslabšanje** rdečine očesa, **hudo** zamegljen ali slabši vid, **večja** občutljivost na svetlobo ali **večje** število temnih lebdečih pik v vidnem polju (lebdečih delcev) so tudi opazili pri največ 1 od 10 bolnikov in so lahko znaki okužbe, krvavitve, odstopa ali raztrganja mrežnice ali povišanja tlaka v zdravljenem očesu.

- O simptomih, kot so fluktuacija vida, dvojni vid, glavobol, kolobar okoli svetlobe, slabost in bruhanje, so poročali pri največ 1 od 100 bolnikov. To so lahko znaki premika leče iz normalne lege ali nihanja leče v očesu.

Če opazite kateri koli dodatni neželeni učinek, naveden spodaj, **se posvetujte s svojim zdravnikom/oftalmologom:**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- temne plavajoče lise v vidnem polju (lebdeči delci)
- očesna bolečina
- krvavitev na površini očesa
- spremembe barvnega vida.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- poslabšanje vida, ki je lahko hudo
- motnje vida
- poslabšanje vida ali slepe pege na delih vidnega polja
- zamegljen vid
- krvavitev v očesu
- slepa pega ali slepi predel v osrednjem vidnem polju
- popačen vid
- oteklost površine očesa
- oteklost veke
- vnetje očesa
- utrinki svetlobe v očesu
- rdečina očesa
- draženje površine očesa
- suho oko
- občutek tujka v očesu
- srbenje očesa
- neprijeten občutek v očesu
- občutljivost na svetlobo
- povečano nastajanje solz.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- prehodno hudo poslabšanje vida
- težave z vidom ponoči ali pri zatemnitvi
- motnja v odzivu vaših oči na svetlobo, ki lahko poveča občutljivost na svetlobo (zmanjšan refleks zenice)
- dvojni vid
- kopičenje krvi v sprednjem delu očesa
- nenormalno zoženje zenice (temnega dela v središču očesa)
- zenici različnih velikosti
- praska ali odrgnina na roženici (prosojnem sloju, ki prekriva sprednji del očesa).

Izvidi nekaterih preiskav in slikanja očesnega ozadja (mrežnice) so bili po dajanju zdravila Jetrea nenormalni. Vaš zdravnik to ve in bo to upošteval pri spremljanju vašega očesa.

Nekatere učinke (kot so utrinki, lebdeči delci) lahko v nekaterih primerih opazimo tudi na nezdravljenem očesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom/oftalmologom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jetrea

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Informacije o shranjevanju in času, v katerem je treba uporabiti zdravilo Jetrea potem, ko je bilo odmrznjeno, so opisane v poglavju, ki je namenjeno samo zdravstvenim delavcem.

Vaš oftalmolog/zdravnik ali farmacevt je odgovoren za shranjevanje tega zdravila in pravilno odstranjevanje neuporabljene raztopine.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jetrea

- Zdravilna učinkovina je okriplazmin. Ena viala zdravila Jetrea vsebuje 0,375 mg okriplazmina v 0,3 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid (NaCl), manitol, citronska kislina, natrijev hidroksid (NaOH) (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (HCl) (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Jetrea in vsebina pakiranja

Zdravilo Jetrea je raztopina za injiciranje v viali. Raztopina je bistra in brezbarvna. Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

Izdelovalec

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo JETREA mora dati usposobljen oftalmolog, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Diagnoza vitreomakularne trakcije (VMT) mora obsegati celovito klinično sliko, ki vključuje bolnikove težave v preteklosti, klinični pregled in preiskavo z uporabo splošno sprejetih diagnostičnih metod, kot je optična koherentna tomografija (OCT).

Zdravilo JETREA 0,375 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje je že razredčena oblika in ne zahteva nadaljnega redčenja. Priporočeni odmerek je 0,125 mg v 0,1 ml raztopine, uporabljen v obliki intravitrealne injekcije v prizadeto oko kot enkratni odmerek. Vsako vialo uporabite le enkrat in za zdravljenje enega očesa. Sočasno zdravljenje drugega očesa z zdravilom JETREA ali zdravljenje drugega očesa v 7 dneh po začetni injekciji ni priporočljivo, zato da lahko spremljamo potek po

injiciranju, vključno z možnim poslabšanjem vida injiciranega očesa. Ponovnega dajanja v isto oko ne priporočamo.

Za navodila za spremljanje po injiciranju glejte poglavje 4.4 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Viala za enkratno uporabo samo za intravitrealno uporabo.

Po presoji oftalmologa lahko bolnik pred operacijo prejme antibiotične kapljice.

Postopek intravitrealnega injiciranja mora biti izveden v nadzorovanih aseptičnih pogojih, ki vključujejo uporabo kirurške dezinfekcije rok, sterilnih rokavic, sterilnega pregrinjala, sterilnega spekulum za veke (ali drugega ustreznega pripomočka) in možnost sterilne paracenteze (če je potrebno). Pred injiciranjem morajo biti koža okrog oči, veke ter površina očesa dezinficirani in bolnik mora dobiti ustrezno anestezijo in topikalni širokospektralni mikrobiocid v skladu s standardno zdravstveno prakso.

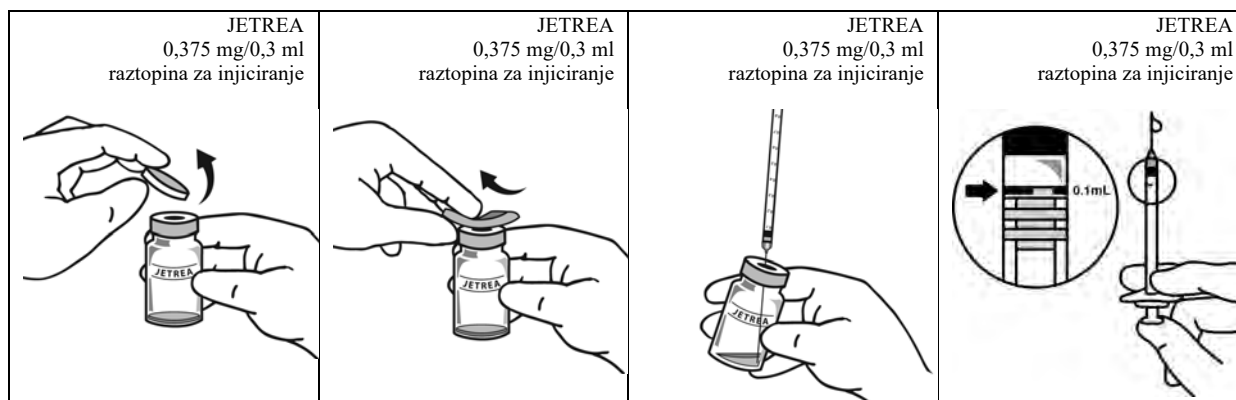
Dati morate le 0,1 ml od skupno 0,3 ml raztopine v viali. Za zagotovitev dajanja enkratnega odmerka 0,1 ml, ki vsebuje 0,125 mg okriplazmina, morate kakršenkoli presežek volumna iztisniti pred injiciranjem.

Injekcijsko iglo je treba vstaviti 3,5-4,0 mm posteriorno glede na limbus in jo usmeriti proti središču steklovinskega prostora, pri čemer se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Volumen injekcije 0,1 ml se nato vnese v sredino steklovine.

Navodila za uporabo

1. Vialo vzemite iz zamrzovalnika in pustite, da se odтая pri sobni temperaturi (kar traja približno 2 minuti).
2. S povsem odmrznjene viala odstranite zaščitno modro polipropilensko zaporko (**slika 1**).
3. Vrh viala razkužite z alkoholnim robčkom (**slika 2**).
4. Vsebino viala preglejte in se prepričajte, da v njej ni delcev. Uporabite lahko le bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.
5. Z aseptično tehniko izvlecite celotno raztopino z ustrezno sterilno iglo (za lažji izvlek nekoliko nagnite vialo) (**slika 3**) in iglo zavržite, ko vsebino viala izvlečete. Igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.
6. Iglo zamenjajte z ustrezno sterilno iglo, previdno iztisnite presežek volumna iz injekcijske brizge s počasnim pritiskanjem bata tako, da vrh bata poravnate s črto, ki označuje 0,1 ml na injekcijski brizgi (ustreza 0,125 mg okriplazmina) (**slika 4**).
7. Takoj injicirajte 0,1 ml raztopine v sredino steklovine.
8. Vialo in vso količino neporabljenе raztopine po enkratni uporabi zavržite.

Neuporabljenо zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



Slika 1

Slika 2

Slika 3

Slika 4

Informacije o shranjevanju

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Po odmrznitvi

Neodprta viala, shranjena v originalni škatli, zaščitena pred svetlobo je lahko shranjena v hladilniku ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) do 1 tedna. Preden date zdravilo v hladilnik, morate izračunati nov datum roka uporabnosti in ga zabeležiti na škatli.

Ko zdravilo vzamete iz zamrzovalnika ali hladilnika, ga lahko shranjujete pri temperaturi do 25 °C do 8 ur. Po tem času morate zdravilo uporabiti ali zavreči.

Že odmrznjene viala ne smete ponovno zamrzniti.

Po odprtju

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo uporabiti takoj po odprtju.

Vialo in neporabljeno količino raztopine morate po enkratni uporabi zavreči.