

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JETREA 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg Ocriplasmin* in 0,2 ml Lösung.

Nach Verdünnung mit 0,2 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) enthalten 0,1 ml der verdünnten Lösung 0,125 mg Ocriplasmin.

*Ocriplasmin ist eine verkürzte Form des humanen Plasmins und wird mittels DNA-Rekombinationstechnik in einem *Pichia pastoris*-Expressionssystem hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung (steriles Konzentrat).
Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JETREA wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser (siehe Abschnitt 5.1), bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

JETREA darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen zubereitet und verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist. Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit JETREA am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Abschnitt 4.4 zu Hinweisen für die Überwachung nach der Injektion.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es wurden klinische Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit der Indikation vitreomakuläre Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser findet JETREA keine relevante Anwendung. Die aktuell vorliegenden Daten zur Anwendung bei Kindern sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotika-haltige Tropfen gegeben werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum angewendet werden.

Siehe Abschnitt 6.6 zu Hinweisen für die Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus und in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers eingebracht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende okulare oder periokulare Infektionen oder wenn ein Verdacht darauf besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung nach der Injektion

JETREA darf nur durch intravitreale Injektion verabreicht werden. Intravitreale Injektionen wurden mit intraokularen Entzündungen/Infektionen, intraokularen Blutungen und einer Zunahme des intraokularen Drucks (IOD) in Verbindung gebracht. Es sollten immer einwandfreie aseptische Injektionstechniken angewandt werden. Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z. B. intraokulare Entzündungen/Infektionen oder eine Zunahme des IOD. Vorübergehende Zunahmen des IOD, inklusive einer vorübergehenden Erblindung

und einer Durchblutungsstörung des Sehnervs, wurden innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion von JETREA beobachtet. Die Überwachung einer IOD-Erhöhung kann darin bestehen, unmittelbar nach der Injektion die Perfusion des Sehnervenkopfes zu kontrollieren sowie 30 Minuten nach der Injektion tonometrisch zu untersuchen. 2 bis 7 Tage nach der Injektion kann mittels Biomikroskopie auf eine intraokulare Entzündung/Infektion hin untersucht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer intraokularen Entzündung/Infektion oder alle sonstigen visuellen oder okularen Symptome unverzüglich zu melden. Falls eines der oben erwähnten Ereignisse eintritt, sollte der Patient gemäß medizinischer Standardpraxis versorgt werden.

Anwendung an beiden Augen Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von JETREA an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.

Wiederholte Anwendung

Eine wiederholte Anwendung von JETREA am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Patientengruppen, für die nur begrenzte oder keine Daten vorliegen

JETREA wurde nicht untersucht bei Patienten mit großen Makulalöchern (Durchmesser > 400 Mikrometer), bei starker Myopie (sphärische Korrektur > 8 Dioptrien oder axiale Länge > 28 mm), Aphakie, zurückliegender rhegmatogener Netzhautablösung, instabilen Zonulafasern, kürzlich durchgeführter Augenoperation bzw. intraokularer Injektion (u. a. Laserbehandlung), proliferativer diabetischer Retinopathie, ischämischen Retinopathien, retinalem Venenverschluss, exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und Glaskörperblutung. Bei diesen Patienten wird die Behandlung nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, zurückliegender Uveitis (einschließlich akuter schwerer Entzündung) oder signifikantem Augentrauma. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

Sonstiges

Das Auftreten einer Linsenluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn dies auftritt, sollte gemäß der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden. Patienten sollten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Bei Patienten mit einer epiretinalen Membran (ERM) oder einem VMA-Durchmesser > 1500 Mikrometern ist die Wirkung von Ocriplasmin (insbesondere hinsichtlich der Auflösung vitreomakulärer Adhäsion und der Glaskörperablösung) herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.1).

Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko einer signifikanten Verschlechterung der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Verabreichung von JETREA können die Ergebnisse ophthalmologischer Untersuchungen Anomalien aufweisen. Dies kann folgende Untersuchungen betreffen: Optische Kohärenztomografie (OCT, optical coherence tomography), Ophthalmoskopie (Foveareflex), Roth 28-hue-Farbttest und das Ganzfeld Elektroretinogramm (ERG). Dies sollte bei der Durchführung dieser Untersuchungen zur Diagnose oder Überwachung anderer Erkrankungen beachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern (vascular endothelial growth factor) vor.

Es sind keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von JETREA bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass die systemische Exposition von JETREA nach intravitrealer Injektion sehr gering ist. JETREA sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob JETREA in die Muttermilch übergeht. JETREA sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Fertilität

Zur Wirkung von JETREA auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die intravitreale Injektion von JETREA kann zu zeitweiligen Sehstörungen führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen sollten Patienten erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Sehstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In interventionellen klinischen Studien wurden über 1400 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von 0,125 mg JETREA behandelt.

Alle Nebenwirkungen waren okularer Natur. In 3 klinischen Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten (TG-MV-006 und TG-MV-007) und bis zu 24 Monaten (TG-MV-014) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen „fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Photopsie und Chromatopsie sowie durch das Injektionsverfahren ausgelöste Bindehautblutungen. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend, von leichter bis moderater Intensität und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab. Informationen zur Rückbildung spezifischer Ereignisse wie Chromatopsie und ERG-Veränderungen können dem entsprechenden Absatz in der „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ entnommen werden.

Es wurde auch über die Wahrnehmung visueller Symptome im kontralateralen Auge oder in beiden Augen berichtet.

Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen umfassen vorübergehende Blindheit, Netzhautabriss, Netzhautablösung, Subluxation der Linse und Progression des Makulalochs.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die in den klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurde.

Nebenwirkungen mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Injektionsverfahren oder JETREA sind nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet und werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100 < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung aufgeführt.

Augenerkrankungen	<p><u>Sehr häufig</u> „Fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Bindehautblutung, Chromatopsie*</p> <p><u>Häufig</u> Verminderte Sehschärfe*, Verschlechterung des Sehens¹⁾, Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes²⁾, verschwommenes Sehen; Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Makulaloch*, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem³⁾, Ödem der Retina⁴⁾, Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie, Glaskörperablösung, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, verstärkter Tränenfluss.</p> <p><u>Gelegentlich</u> Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse*, Netzhautabriss^{*5)}, Netzhautablösung^{*5)}, Nachtblindheit, gestörter Pupillenreflex, Diplopie, Hyphäma, Miosis, ungleiche Pupillen, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung.</p>
Untersuchungen	<p><u>Sehr häufig</u> Anomales Retinogramm*, anomaler Farbttest †</p> <p><u>Häufig</u> Erhöhter Augeninnendruck, anomaler Makulareflex, anomale optische Kohärenztomographie (OCT)*</p>

* siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

¹⁾ einschließlich dunkler sehen als normal (dim vision)

²⁾ einschließlich Skotom

³⁾ einschließlich des zystoiden Makulaödems

⁴⁾ einschließlich subretinaler Flüssigkeit

⁵⁾ auftreten vor Vitrektomie

† Anwendung des Roth 28-hue-Farbttests. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verschlechterung der Sehschärfe

In den Placebo-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) hatten 7,7% der mit JETREA und 1,6% der mit Placebo behandelten Patienten innerhalb der ersten Woche nach Injektion eine akute Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen (≥ 10 ETDRS Buchstaben) der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (BCVA). Hierfür gibt es keine andere Erklärung. Die Verschlechterung der Sehschärfe hatte sich bis zum Abschluss der Studien bei den meisten der mit JETREA behandelten Patienten (80,6 %) zurückgebildet, aber bei einigen Patienten kam es trotz Vitrektomie nicht zu einer Rückbildung. Die durchschnittliche Dauer bis zur Rückbildung betrug 22 Tage. In der Studie TG-MV-014 hatten 2,8 % der mit JETREA behandelten Patienten und 1,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe in der ersten Woche nach der Injektion eine akute Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen im BCVA-Test. Von den 4 JETREA-Patienten mit akuter Verschlechterung der Sehschärfe erlangten 3 die Sehschärfe nach Vitrektomie wieder. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Überwachungsempfehlungen.

Chromatopsie (einschließlich Dyschromatopsie und anomaler Farbttest)

Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, traten als sehr häufige Nebenwirkungen Veränderungen des Farbsehens (einschließlich gelbliches Sehen und anomaler Roth 28-hue-Farbttest) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.

Anomales Retinogramm

Elektroretinographische (ERG) Veränderungen (verringerte Amplitude der a- und b-Wellen) wurden als sehr häufige Nebenwirkung bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, berichtet. In den meisten Fällen traten auch Sehstörungen und Chromatopsie auf.

In der Studie TG-MV-014 wurde bei einer Untergruppe von 40 Patienten, die JETREA erhielten, systematisch ein ERG durchgeführt. Die Veränderungen im ERG, die sich bei 16 von den 40 Patienten entwickelt hatten, bildeten sich bei den meisten dieser Patienten zurück (bei 13 von 16). Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 6 Monate. Die ERG-Veränderungen erlaubten keine Vorhersage hinsichtlich einer negativen Entwicklung der Sehschärfe. Bei 15 von den 16 Patienten besserte sich die Sehschärfe im Vergleich zu den Ausgangswerten, oder sie blieb erhalten.

Netzhautabriss (Einrisse und Ablösungen)

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) traten bei 1,9 % der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, Netzhautabrisse (Einrisse und Ablösungen) auf, verglichen mit 4,3% unter Placebo. Die meisten dieser Ereignisse traten in beiden Gruppen während oder nach der Vitrektomie auf. Die Inzidenz von Netzhautablösungen, die vor der Vitrektomie auftraten, betrug in der JETREA-Gruppe 0,4% gegenüber keiner in der Placebo-Gruppe.

In der Studie TG-MV-014 wurde bei 1,4 % der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, und bei 6,8 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe ein Netzhautabriss berichtet. Die Inzidenz einer Netzhautablösung betrug in beiden Studienarmen 1,4 %. In der Sham-Kontrollgruppe traten vor der Vitrektomie keine Ereignisse auf. In der JETREA-Gruppe entwickelte 1 Patient (0,7 %) zwischen Tag 0 und Tag 7 nach der Injektion einen Netzhautabriss und eine Netzhautablösung.

Makulaloch

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) trat bei 6,7% aller Patienten, denen JETREA injiziert wurde, ein Makulaloch (einschließlich Progression und Neubeginn) auf, verglichen mit 9,6 % im 6. Monat unter Placebo.

In der Studie TG-MV-014 trat bei 15,8 % der mit JETREA behandelten Patienten ein Makulaloch (einschließlich Progression und Neubeginn) auf, verglichen mit 13,5 % im 24. Monat in der Sham-Kontrollgruppe.

Bei den mit JETREA behandelten Patienten wurden im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe oder Placebo höhere frühe Progressionsraten eines durchgreifenden Makulalochs (bis Tag 7 nach der Injektion) am RPE (Retinapigmentepithel) beobachtet. Nach dem 6. Monat waren die Progressionsraten jedoch in der Sham-Kontrollgruppe und bei Placebo höher als bei den mit JETREA behandelten Patienten. Jegliche Persistenz oder Progression eines Makulalochs sollte entsprechend der üblichen Praxis behandelt werden.

Subluxation der Linse/ Phakodonesis

Klinische Studien mit Erwachsenen berichten über einen Fall von Subluxation/Phakodonesis, der möglicherweise mit der JETREA-Behandlung in Verbindung steht. Eine pädiatrische Studie mit JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie berichtet über einen Fall von Subluxation bei einem Frühgeborenen, das einmalig eine intravitreale Injektion von 0,175 mg JETREA erhalten hatte.

Bei 3 Tierarten wurde unter Ocriplasmin-Konzentrationen, die höher als die vorgesehenen klinischen Konzentrationen waren, eine Subluxation der Linse beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auf Grund der proteolytischen Aktivität von Ocriplasmin sowie der präklinischen und klinischen Ergebnisse kann die Möglichkeit einer Subluxation der Linse oder einer Phakodonesis nicht ausgeschlossen werden. Sollte ein derartiges Ereignis auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeinem medizinischen Standard durchzuführen.

Anomale optische Kohärenztomographie

In der Studie TG-MV-014 lag bei Baseline im zentralen Bereich sehr häufig ein unvollständiges Innensegment/Außensegment-Band (Inner Segment/Outer Segment band, IS/OS), auch als ellipsoide Zone bezeichnet, vor (bei 65,8 % in der JETREA-Gruppe und bei 62,2 % in der Sham-Kontrollgruppe). Nach der Behandlung zeigte jedoch ein höherer Anteil an Patienten in der JETREA-Gruppe, die zu Beginn ein intaktes IS/OS-Band hatten, zu einem späteren Zeitpunkt eine Veränderung hin zu einem unvollständigen IS/OS-Band im zentralen Bereich im Vergleich zur Sham-

Kontrollgruppe (7,7 % bzw. 2,8 % am Tag 28). Außerhalb des zentralen Bereichs wurden anomale Erscheinungen des IS/OS-Bandes, die JETREA zugeschrieben wurden, bei bis zu 10 % der Patienten beschrieben.

Von einer Unterbrechung der ellipsoiden Zone innerhalb und außerhalb des zentralen Bereichs wurde in nicht-interventionellen Studien und nach der Markteinführung berichtet. In den meisten Fällen bildete sich dieser bis zum 6. Monat zurück. Im Zusammenhang mit diesen Ereignissen wurde über subretinale Flüssigkeit sowie über Anzeichen und Symptome einer beeinträchtigten Fotorezeptorfunktion einschließlich verschlechterter Sehschärfe (in einigen Fällen schwerwiegend) berichtet.

Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Überwachung.

In allen oben beschriebenen Situationen wird eine routinemäßige Überwachung empfohlen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das im [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Auswirkungen einer Überdosierung von JETREA vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung mit 0,250 mg Ocriplasmin (zweifache Menge der empfohlenen Dosis) wurde berichtet. Die Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) nahm bei diesem Patienten im Vergleich zum Ausgangswert um 21 Buchstaben ab. Am Ende der Studie war der Wert auf 9 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zurückgegangen. Der Patient entwickelte auch eine leichte Hyperämie der Bindehaut, Augenentzündung und Miosis, die sich nach Anwendung Corticosteroid-haltiger Augentropfen zurückbildeten.

Im Falle einer Überdosierung wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Sollte eine Nebenwirkung auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeiner ärztlicher Praxis durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, andere Ophthalmika, ATC-Code: S01XA22.

Wirkmechanismus

Ocriplasmin wirkt proteolytisch auf Proteinbestandteile des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzschicht (vitreoretinal interface, VRI) (z. B. Laminin, Fibronectin und Kollagen). Hiermit wird die Auflösung der Proteinmatrix, die für die abnorme vitreomakuläre Adhäsion (VMA) verantwortlich ist, angestrebt. Die enge Bindung der Proteinbestandteile innerhalb des Makulabereichs des VRI trägt zur vitreomakulären Traktion (VMT) bei und führt zu Beeinträchtigungen des Sehvermögens bzw. zu Makulalöchern.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von JETREA zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) wurden in 3 doppelblinden Studien geprüft.

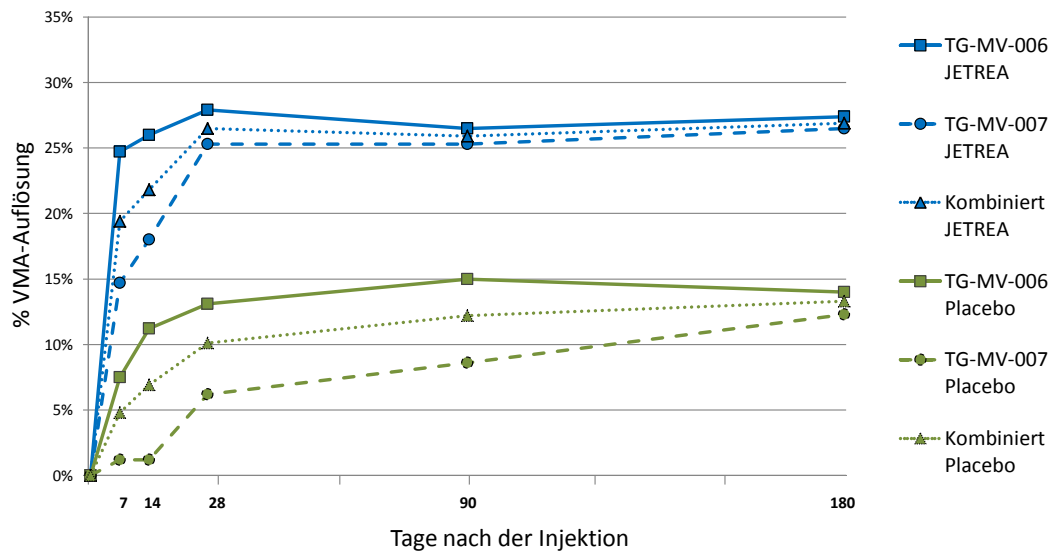
Studien TG-MV-006 und TG-MV-007

Die Wirksamkeit von JETREA wurde in zwei pivotalen 6-monatigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien bei Patienten mit VMT untersucht. Es wurden insgesamt 652 Patienten (464 JETREA und 188 Placebo) in diesen 2 Studien randomisiert.

In beiden pivotalen Studien war der Anteil an Patienten, bei denen an Tag 28 eine VMA-Auflösung erzielt wurde (primärer Endpunkt) in der JETREA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher ($p \leq 0,003$). In beiden Studien war diese Differenz auch nach 6 Monaten noch statistisch signifikant ($p \leq 0,024$).

In integrierten Daten erreichten 26,5% in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 10,1% in der Placebo-Gruppe an Tag 28 eine VMA-Auflösung ($p < 0,001$). Die Differenz wurde von Tag 7 bis zum 6. Monat aufrechterhalten (**Abbildung 1**).

Abbildung 1: Anteil der Patienten mit VMA-Auflösung bis Tag 180 (6. Monat) (TG-MV-006, TG-MV-007 und integrierte Daten)



An allen Tagen nach der Injektion, $p \leq 0,024$ in TG-MV-006, $p \leq 0,009$ in TG-MV-007, $p < 0,001$ bei den integrierten Daten

Patienten, die zu Studienbeginn keine epiretinale Gliose (ERM) aufwiesen, hatten am Tag 28 eher eine VMA-Auflösung als solche mit ERM. Die integrierten Daten ergeben eine höhere VMA-Auflösungsrate an Tag 28 bei mit JETREA behandelten Patienten als in den Placebo-Gruppen, und zwar für beide Untergruppen, die ohne ERM (37,4% vs. 14,3%, $p < 0,001$) und die mit ERM (8,7% vs. 1,5%, $p=0,046$).

Patienten, deren VMA-Durchmesser zu Studienbeginn kleiner war (≤ 1500 Mikrometer) erreichten eher eine VMA-Auflösung an Tag 28 als solche mit einem Durchmesser > 1500 Mikrometer. Die integrierten Daten ergeben bei Patienten, die mit JETREA behandelt wurden, eine höhere VMA-Auflösungsrate an Tag 28 als bei den Placebogruppen. Dies gilt sowohl für die Untergruppe mit VMA ≤ 1500 Mikrometer zu Studienbeginn (34,7% vs. 14,6%, $p < 0,001$) als auch für diejenige mit VMA > 1500 Mikrometer zu Studienbeginn (5,9% vs. 0%, $p=0,113$).

Zu Studienbeginn hatten gemäß der integrierten Daten 106/464 Patienten der JETREA-Gruppen (22,8%) bzw. 47/188 der Placebogruppen (25%) ein durchgreifendes Makulaloch (Full Thickness Macular Hole, FTMH). Der Anteil der Patienten dieser Gruppe, die an Tag 28 ohne Vitrektomie einen FTMH-Verschluss erreichten, war in der JETREA-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (40,6% vs. 10,6%; $p < 0,001$). Eine Differenz blieb bis zum Studienende nach 6 Monaten erhalten.

Der Anteil der mit JETREA behandelten Patienten, die an Tag 28 eine vollständige PVD erreichten, war verglichen mit Placebo signifikant höher (integrierte Daten: 13,4% vs. 3,7%; $p < 0,001$).

Während der Studien lag es im Ermessen des Prüfers, eine Vitrektomie durchzuführen. Bei Patienten, die mit JETREA behandelt wurden, wurden bis Studienende (6 Monate) weniger Vitrektomien durchgeführt als bei mit Placebo behandelten Patienten (integrierte Daten: 17,7% vs. 26,6%; $p = 0,016$).

Ein größerer Anteil der mit JETREA behandelten Patienten verbesserte im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten ihre BCVA (unabhängig von der Durchführung einer Vitrektomie) um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen (28,0% bzw. 12,3% vs. 17,1% bzw. 6,4%) ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,024$). Auch der Anteil an Patienten, die ohne Vitrektomie nach 6 Monaten eine Verbesserung der BCVA um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen erreichten, spricht für JETREA (23,7% vs. 11,2%, $p < 0,001$ für Verbesserung um ≥ 2 Zeilen bzw. 9,7% vs. 3,7%, $p = 0,008$ für ≥ 3 Zeilen).

Die integrierte Analyse des Fragebogens vom National Eye Institute zur Ermittlung der Sehfähigkeit (VFQ-25) zeigt in den einzelnen Subskalen sowie in dem aufaddierten Summenscore einen zahlenmäßigen Unterschied zugunsten von JETREA gegenüber Placebo. Die Verbesserung in der Subskala zur allgemeinen Sehfähigkeit zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (6,1 JETREA vs. 2,1 Placebo, $p = 0,024$).

Studie TG-MV-014

Die Wirksamkeit von JETREA wurde weiterhin in einer randomisierten, doppelblinden, Sham-kontrollierten, 24-monatigen Studie bei Patienten mit VMT bestätigt, die nach der erstmaligen Zulassung von Jetrea abgeschlossen wurde. Insgesamt 220 Patienten (146 unter JETREA, 74 Sham-Injektion) wurden in diese Studie randomisiert.

Der Anteil an Patienten, bei denen sich am Tag 28 die vitreomakulären Adhäsion (VMA) gelöst hatte (primärer Endpunkt), betrug 41,7 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 6,2 % in der Sham-Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Dieser Effekt blieb im Verlauf der Zeit erhalten, und die Ablösungsrate der VMA war bei jedem Studienbesuch nach Injektion in der JETREA-Gruppe gleichbleibend größer im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe.

Zu Beginn dieser Studie war bei 50/145 (34,5 %) und 26/73 (35,6 %) Patienten in der JETREA-Gruppe bzw. in der Sham-Kontrollgruppe ein FTMH (Full Thickness Macular Hole) vorhanden. Dabei kam es bei 30 % der mit JETREA behandelten und bei 15,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe bis Monat 24 zu einem nicht-operativen Verschluss des FTMH. Bei allen Patienten war dies bereits in Monat 3 der Fall.

Der Anteil der Patienten, die sich einer Vitrektomie unterzogen, war bei allen Studienbesuchen in der JETREA-Gruppe kleiner als in der Sham-Kontrollgruppe. Im Monat 24 betrug das Verhältnis 48/145 (33,3 %) bzw. 32/73 (43 %). Der häufigste Grund für eine Vitrektomie war ein FTMH (bei 24,8 % der Patienten unter JETREA und bei 23,3 % der Patienten aus der Sham-Kontrollgruppe). Der Anteil der Patienten, die sich wegen einer VMA/VMT einer Vitrektomie unterzogen, betrug 8,3 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 19,2 % in der Sham-Kontrollgruppe.

Der Anteil an Patienten, der sich ungeachtet einer Vitrektomie im Monat 6 um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen im BCVA-Test verbessert hatte, war in der JETREA-Gruppe etwas höher (36,2 %, 18,6 %) als in der Sham-Kontrollgruppe (28,6 %, 13,1 %). Im Monat 24 war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 2 Zeilen im BCVA-Test im Vergleich zum Beginn der Studie in der JETREA-Gruppe größer als in der Sham-Kontrollgruppe (50,5 % gegenüber 39,1 %). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Zeilen im Vergleich zum Beginn der Studie war nur in der JETREA-Subgruppe, die bei Beginn der Studie kein FTMH aufwies, größer (23,4 % gegenüber 12,8 %). Die Verbesserung im Monat 6 ohne Vitrektomie um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen im BCVA-Test zeigt ein für JETREA im Vergleich zu den Kontrollen günstigeres Ergebnis (26,8 % bzw. 14,0 % gegenüber 15,62 % bzw. 6,2 %), ebenso im Monat 24 (31,9 % bzw. 16,8 % gegenüber 11,7 % bzw. 4,1 %).

Ein größerer Anteil an Patienten in der JETREA-Gruppe zeigte ungeachtet einer Vitrektomie bei allen Studienbesuchen eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im VFQ-25- composite score und in den Sub-scale Testergebnissen. Im Monat 24 zeigten 51,4 % der Patienten in der JETREA-Gruppe eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im VFQ-25-composite score im Vergleich zu 30,1 % in der Kontrollgruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat JETREA von der Verpflichtung frei gestellt, für alle Untergruppen der betreffenden pädiatrischen Population Studienergebnisse für die Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch bei Anwesenheit eines Makulalochs kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Studie TG-MV-009 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocriplasmin bei Kindern und Jugendlichen, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren. 24 Augen von Kindern im Alter zwischen 0 und 16 Jahren wurde 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Vitrektomie einmalig 0,175 mg Ocriplasmin (höhere Menge als die empfohlene Dosis) oder Placebo mittig in den Glaskörper injiziert. Die Hauptgründe für die Vitrektomie waren Netzhautablösung und Frühgeborenenretinopathie. Die Behandlung mit Ocriplasmin zeigte keine Auswirkung auf die Häufigkeit posteriorer Netzhautablösungen, den Grad der Glaskörperverschleimung, die unmittelbare postoperative Wiederanheftungsrate, die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie oder den Grad der Frühgeborenenretinopathie. Die Ergebnisse der Studie TG-MV-009 zur Sicherheit waren im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von JETREA. Auf Basis dieser Studienergebnisse wird die Anwendung von JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie bei Kindern und Jugendlichen zur leichteren Ablösung und Entfernung des Glaskörpers nicht empfohlen.

Ethnische Herkunft

Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasier sind begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ocriplasminspiegel im Glaskörper sinken nach der intravitrealen Verabreichung rasch ab. In einer klinischen Studie mit Patienten, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren und 0,125 mg JETREA erhielten (dies entspricht einer theoretischen Ausgangskonzentration von 29 µg/ml Glaskörper), betrug die Ocriplasmin-Aktivität 2-4 Stunden nach der Injektion 9% der theoretischen Ausgangskonzentration. Nach 7 Tagen lag sie unterhalb der Nachweisgrenze.

Wegen der geringen verabreichten Menge (0,125 mg) werden nach der intravitrealen Injektion keine nachweisbaren Ocriplasminspiegel im systemischen Kreislauf erwartet.

Bei intravenöser Verabreichung unterliegt Ocriplasmin dem Abbau durch den endogenen Proteinkatabolismus. Es erfolgt eine rasche Inaktivierung durch Interaktion mit dem Protease-Inhibitor α_2 -Antiplasmin oder α_2 -Makroglobulin. Der inaktivierte Ocriplasmin/ α_2 -Antiplasmin-Komplex wird mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von einigen Stunden aus dem Kreislauf eliminiert.

Nierenfunktionsstörung

Da die erwartete systemische Exposition nach intravitrealer Verabreichung sehr gering ist, wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ocriplasmin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Da die erwartete systemische Exposition nach intravitrealer Verabreichung sehr gering ist, wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ocriplasmin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die intravitreale Toxizität von Ocriplasmin wurde an Kaninchen, Affen und Minischweinen untersucht. Während Ocriplasmin bei Kaninchen und Affen zu einer Entzündungsreaktion sowie zu vorübergehenden ERG-Veränderungen führte, traten bei Minischweinen weder Entzündungen noch ERG-Veränderungen auf. Mit der Zeit ging die Inzidenz von Glaskörper-Zellinfiltraten bei Kaninchen und Affen tendenziell zurück. Bei Affen kam es nach der Gabe von 125 µg/Auge (68 µg/ml Glaskörper) innerhalb von 55 Tagen zu einer vollständigen Erholung des ERG. Bei allen 3 Tierarten

wurde eine Subluxation der Linse bei Ocriplasminkonzentrationen im Glaskörper von 41 µg/ml oder darüber beobachtet, einer Konzentration, die über der vorgesehenen klinischen Konzentration von 29 µg/ml liegt. Dieser Effekt erscheint dosisabhängig und wurde in allen Tieren beobachtet, denen Ocriplasmin öfter als einmal intravitreal gegeben worden war. Bei Kaninchen und Affen traten pathologische Veränderungen aufgrund intraokularer Blutungen auf. Es ist noch nicht geklärt, ob diese Blutung mit dem Injektionsvorgang selbst zusammenhängt oder mit der Ocriplasmingabe. Es wurde keine systemische Toxizität nach der intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin beobachtet.

Die systemische Toxizität von Ocriplasmin wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Eine intravenöse Gabe von 10 mg/kg wurde generell von Ratten und Hunden gut vertragen, sowohl als Einzeldosis als auch bei wiederholter Gabe.

Es liegen keine Daten zur Karzinogenität, Mutagenität, Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumhydroxid (NaOH) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme von steriler, konservierungsmittelfreier, ungepufferter Kochsalzlösung für Injektionszwecke in einer Konzentration von 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank (-20 °C ± 5 °C).

Nach dem Auftauen:

Nach dem Auftauen sollte dieses Arzneimittel sofort verdünnt und verwendet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das ungeöffnete Produkt auch bei Temperaturen unter 25 °C bis zu 8 Stunden chemisch und physikalisch stabil bleibt, wenn es vor Licht geschützt im Originalkarton gelagert wird. Die Durchstechflasche nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Nach dem Öffnen/Verdünnen:

Aus mikrobiologischer Sicht muss dieses Arzneimittel sofort nach dem Öffnen/Verdünnen verwendet werden. Nach der Einzelanwendung müssen die Durchstechflasche und jegliche Restmengen der verdünnten Lösung entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern (-20 °C ± 5 °C). Siehe Abschnitt 6.3 zu Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Öffnen/Verdünnen dieses Arzneimittels.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

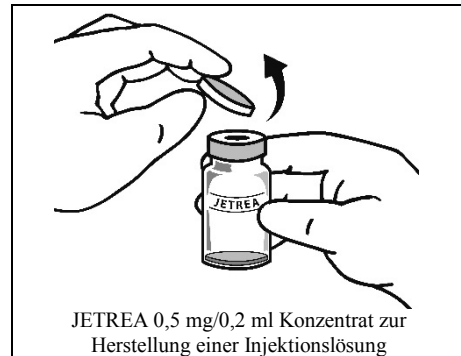
0,2 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glastyp I), verschlossen mit einem Stopfen aus Chlorbutylkautschuk und einer orangen Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen. Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

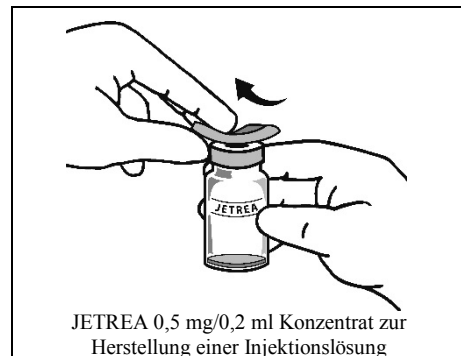
Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Beachten Sie die folgenden Anweisungen, wenn Sie JETREA für die intravitreale Injektion zubereiten:

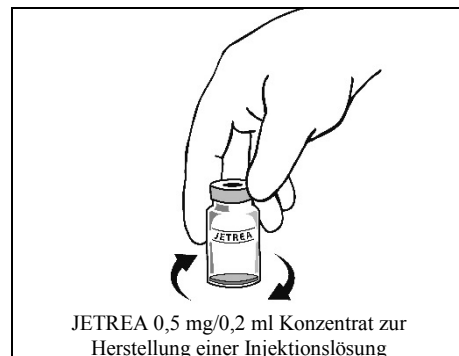
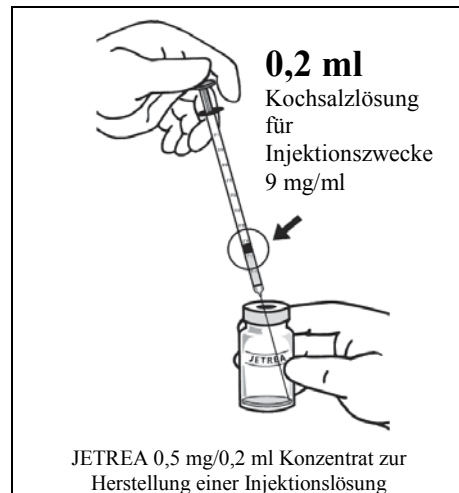
1. Nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Gefrierschrank und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen (Dauer ungefähr 2 Minuten).
2. Entfernen Sie nach dem vollständigen Auftauen die orange Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen von der Durchstechflasche.



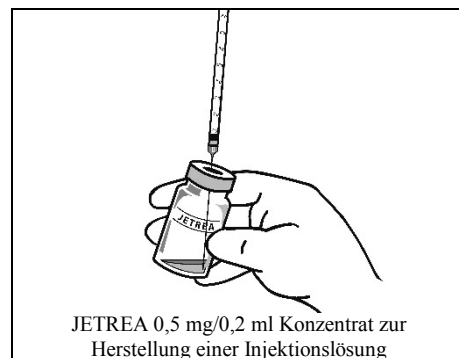
3. Desinfizieren Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer.



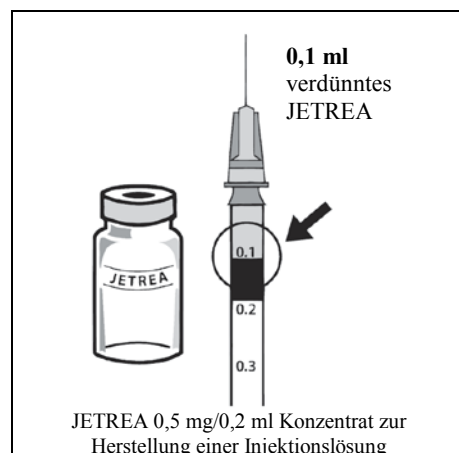
4. Führen Sie die Verdünnung mittels aseptischer Technik durch. Geben Sie 0,2 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) (steril, ohne Konservierungsmittel, ungepuffert) in die JETREA-Durchstechflasche. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich die Lösungen vermischt haben. Das Verdünnungsmittel sollte aus einem ungeöffneten Behältnis entnommen und sowohl Verdünnungsmittel als auch Behältnis nur einmal verwendet werden. Die verbleibende Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) ist zu verwerfen. Da die verdünnte Lösung keine Konservierungsmittel enthält, muss sie sofort verwendet werden.



5. Untersuchen Sie die Durchstechflasche auf Partikelfreiheit. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen aufweist.
6. Entnehmen Sie mit einer geeigneten sterilen Kanüle mittels aseptischer Technik die gesamte verdünnte Lösung (halten Sie dabei die Durchstechflasche leicht geneigt, um die Entnahme zu erleichtern). Entsorgen Sie die Kanüle nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche. Verwenden Sie diese Kanüle nicht zur intravitrealen Injektion.



7. Ersetzen Sie die Kanüle durch eine geeignete sterile Kanüle, entfernen Sie durch langsames Drücken des Stempels vorsichtig das überschüssige Volumen aus der Spritze und stellen Sie die Dosis auf die 0,1 ml-Markierung der Spritze ein (entsprechend 0,125 mg Ocriplasmin).



8. Injizieren Sie 0,1 ml der verdünnten Lösung sofort mittig in den Glaskörper.

9. Entsorgen Sie nach der Einmalanwendung die Durchstechflasche zusammen mit der nicht verbrauchten Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/819/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 0,375 mg Ocriplasmin* in 0,3 ml Lösung (1,25 mg/ml). Die Lösung ist gebrauchsfertig und dient zur Einmalanwendung von 0,1 ml mit 0,125 mg Ocriplasmin.

*Ocriplasmin ist eine verkürzte Form des humanen Plasmins und wird mittels DNA-Rekombinationstechnik in einem *Pichia pastoris*-Expressionssystem hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).
Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JETREA wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser (siehe Abschnitt 5.1), bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

JETREA darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist. Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

Dosierung

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung ist eine gebrauchsfertig verdünnte Lösung. Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg in 0,1 ml Lösung, die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit JETREA am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Abschnitt 4.4 zu Hinweisen für die Überwachung nach der Injektion.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es wurden klinische Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Indikation vitreomakuläre Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser findet JETREA keine relevante Anwendung. Die aktuell vorliegenden Daten zur Anwendung bei Kindern sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotika-haltige Tropfen gegeben werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum angewendet werden.

Nur 0,1 ml der Gesamtmenge (0,3 ml), die in der Durchstechflasche enthalten sind, dürfen angewendet werden. Das überschüssige Volumen ist vor der Injektion zu entfernen, da nur eine einmalige Dosis von 0,1 ml mit 0,125 mg Ocriplasmin zu injizieren ist.

Siehe Abschnitt 6.6 zu Hinweisen für die Anwendung des Arzneimittels.

Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus und in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers eingebracht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende okulare oder periokulare Infektionen oder wenn ein Verdacht darauf besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung nach der Injektion

JETREA darf nur durch intravitreale Injektion verabreicht werden. Intravitreale Injektionen wurden mit intraokularen Entzündungen/Infektionen, intraokularen Blutungen und einer Zunahme des intraokularen Drucks (IOD) in Verbindung gebracht. Es sollten immer einwandfreie aseptische

Injektionstechniken angewandt werden. Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z. B. intraokulare Entzündungen/Infektionen oder eine Zunahme des IOD. Vorübergehende Zunahmen des IOD, inklusive einer vorübergehenden Erblindung und einer Durchblutungsstörung des Sehnervs, wurden innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion von JETREA beobachtet. Die Überwachung einer IOD-Erhöhung kann darin bestehen, unmittelbar nach der Injektion die Perfusion des Sehnervenkopfes zu kontrollieren sowie 30 Minuten nach der Injektion tonometrisch zu untersuchen. 2 bis 7 Tage nach der Injektion kann mittels Biomikroskopie auf eine intraokulare Entzündung/Infektion hin untersucht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer intraokularen Entzündung/Infektion oder alle sonstigen visuellen oder okularen Symptome unverzüglich zu melden. Falls eines der oben erwähnten Ereignisse eintritt, sollte der Patient gemäß medizinischer Standardpraxis versorgt werden.

Anwendung an beiden Augen

Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von JETREA an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.

Wiederholte Anwendung

Eine wiederholte Anwendung von JETREA am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Patientengruppen, für die nur begrenzte oder keine Daten vorliegen

JETREA wurde nicht untersucht bei Patienten mit großen Makulalöchern (Durchmesser > 400 Mikrometer), bei starker Myopie (sphärische Korrektur > 8 Dioptrien oder axiale Länge > 28 mm), Aphakie, zurückliegender rhegmatogener Netzhautablösung, instabilen Zonulafasern, kürzlich durchgeführter Augenoperation bzw. intraokularer Injektion (u. a. Laserbehandlung), proliferativer diabetischer Retinopathie, ischämischen Retinopathien, retinalem Venenverschluss, exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und Glaskörperblutung. Bei diesen Patienten wird die Behandlung nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, zurückliegender Uveitis (einschließlich akuter schwerer Entzündung) oder signifikantem Augentrauma. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

Sonstiges

Das Auftreten einer Linsenluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn diese auftritt, sollte gemäß der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden. Patienten sollten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Bei Patienten mit einer epiretinalen Membran (ERM) oder einem VMA-Durchmesser > 1500 Mikrometern ist die Wirkung von Ocriplasmin (insbesondere hinsichtlich der Auflösung vitreomakulärer Adhäsion und der Glaskörperablösung) herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.1).

Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko einer signifikanten Verschlechterung der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Verabreichung von JETREA können die Ergebnisse ophthalmologischer Untersuchungen Anomalien aufweisen. Dies kann folgende Untersuchungen betreffen: Optische Kohärenztomografie (OCT, optical coherence tomography), Ophthalmoskopie (Foveareflex), Roth 28-hue-Farbstest und das Ganzfeld Elektoretinogramm (ERG). Dies sollte bei der Durchführung dieser Untersuchungen zur Diagnose oder Überwachung anderer Erkrankungen beachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Die

Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern (vascular endothelial growth factor) vor.

Es sind keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von JETREA bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass die systemische Exposition von JETREA nach intravitrealer Injektion sehr gering ist. JETREA sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob JETREA in die Muttermilch übergeht. JETREA sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Fertilität

Zur Wirkung von JETREA auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die intravitreale Injektion von JETREA kann zu zeitweiligen Sehstörungen führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen sollten Patienten erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Sehstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In interventionellen klinischen Studien wurden über 1400 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von 0,125 mg JETREA behandelt.

Alle Nebenwirkungen waren okulärer Natur. In 3 klinischen Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten (TG-MV-006 und TG-MV-007) und bis zu 24 Monaten (TG-MV-014) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen „fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Photopsie und Chromatopsie, sowie durch das Injektionsverfahren ausgelöste Bindehautblutungen. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend, von leichter bis moderater Intensität und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab. Informationen zur Rückbildung spezifischer Ereignisse wie Chromatopsie und ERG-Veränderungen können dem entsprechenden Absatz in der „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ entnommen werden.

Es wurde auch über die Wahrnehmung visueller Symptome im kontralateralen Auge oder in beiden Augen berichtet

Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen umfassen vorübergehende Blindheit, Netzhautabriss, Netzhautablösung, Subluxation der Linse und Progression des Makulalochs.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die in den klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurde.

Nebenwirkungen mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Injektionsverfahren oder JETREA sind nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet und werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100 < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung aufgeführt.

Augenerkrankungen	<p><u>Sehr häufig</u> „Fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Bindehautblutung, Chromatopsie*.</p> <p><u>Häufig</u> Verminderte Sehschärfe*, Verschlechterung des Sehens¹⁾, Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes²⁾, verschwommenes Sehen; Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Makulaloch*, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem³⁾, Ödem der Retina⁴⁾, Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okulare Hyperämie, Glaskörperablösung, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, verstärkter Tränenfluss.</p> <p><u>Gelegentlich</u> Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse*, Netzhautabriss*⁵⁾, Netzhautablösung*⁵⁾, Nachtblindheit, gestörter Pupillenreflex, Diplopie, Hyphäma, Miosis, ungleiche Pupillen, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung.</p>
Untersuchungen	<p><u>Sehr häufig</u> Anomales Retinogramm*, anomaler Farbttest[†]</p> <p><u>Häufig</u> Erhöhter Augeninnendruck, anomaler Makulareflex, anomale optische Kohärenztomographie (OTC)*</p>

* siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

¹⁾ einschließlich dunkler sehen als normal (dim vision)

²⁾ einschließlich Skotom

³⁾ einschließlich des zystoiden Makulaödems

⁴⁾ einschließlich subretinaler Flüssigkeit

⁵⁾ aufgetreten vor Vitrektomie

[†] Anwendung des Roth 28-hue-Farbttests. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verschlechterung der Sehschärfe

In den Placebo-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) hatten 7,7 % der mit JETREA und 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten innerhalb der ersten Woche nach Injektion eine akute Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen (≥ 10 ETDRS Buchstaben) der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (BCVA). Hierfür gibt es keine andere Erklärung.

Die Verschlechterung der Sehschärfe hatte sich bis zum Abschluss der Studien bei den meisten der mit JETREA behandelten Patienten (80,6 %) zurückgebildet, aber bei einigen Patienten kam es trotz Vitrektomie nicht zu einer Rückbildung. Die durchschnittliche Dauer bis zur Rückbildung betrug 22 Tage. In der Studie TG-MV-014 hatten 2,8 % der mit JETREA behandelten Patienten und 1,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe in der ersten Woche nach der Injektion eine akute Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen im BCVA-Test. Von den 4 JETREA-Patienten mit akuter Verschlechterung der Sehschärfe erlangten 3 die Sehschärfe nach Vitrektomie wieder. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Überwachungsempfehlungen.

Chromatopsie (einschließlich Dyschromatopsie und anomaler Farbtest)

Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, traten als sehr häufige Nebenwirkungen Veränderungen des Farbsehens (einschließlich gelbliches Sehen und anomaler Roth 28-hue-Farbtest) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.

Anomales Retinogramm

Elektroretinographische (ERG) Veränderungen (verringerte Amplitude der a- und b-Wellen) wurden als sehr häufige Nebenwirkung bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, berichtet. In den meisten Fällen traten auch Sehstörungen und Chromatopsie auf.

In der Studie TG-MV-014 wurde bei einer Untergruppe von 40 Patienten, die JETREA erhielten, systematisch eine ERG durchgeführt. Die Veränderungen im ERG, die sich bei 16 von den 40 Patienten entwickelt hatten, bildeten sich bei den meisten dieser Patienten zurück (bei 13 von 16). Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 6 Monate. Die ERG-Veränderungen erlaubten keine Vorhersage hinsichtlich einer negativen Entwicklung der Sehschärfe. Bei 15 von den 16 Patienten besserte sich die Sehschärfe im Vergleich zu den Ausgangswerten, oder sie blieb erhalten.

Netzhautabriss (Einrisse und Ablösungen)

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) traten bei 1,9% der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, Netzhautabrisse (Einrisse und Ablösungen) auf, verglichen mit 4,3% unter Placebo. Die meisten dieser Ereignisse traten in beiden Gruppen während oder nach der Vitrektomie auf. Die Inzidenz von Netzhautablösungen, die vor der Vitrektomie auftraten, betrug in der JETREA-Gruppe 0,4% gegenüber keiner in der Placebo-Gruppe.

In der Studie TG-MV-014 wurde bei 1,4 % der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, und bei 6,8 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe ein Netzhautabriss berichtet. Die Inzidenz einer Netzhautablösung betrug in beiden Studienarmen 1,4 %. In der Sham-Kontrollgruppe traten vor der Vitrektomie keine Ereignisse auf. In der JETREA-Gruppe entwickelte 1 Patient (0,7 %) zwischen Tag 0 und Tag 7 nach der Injektion einen Netzhautabriss und eine Netzhautablösung.

Makulaloch

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) trat bei 6,7% aller Patienten, denen JETREA injiziert wurde, ein Makulaloch (einschließlich Progression und Neubeginn) auf, verglichen mit 9,6% im 6. Monat unter Placebo .

In der Studie TG-MV-014 trat bei 15,8 % der mit JETREA behandelten Patienten ein Makulaloch (einschließlich Progression und Neubeginn) auf, verglichen mit 13,5 % im 24. Monat in der Sham-Kontrollgruppe.

Bei den mit JETREA behandelten Patienten wurden im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe oder Placebo höhere frühe Progressionsraten eines durchgreifenden Makulalochs (bis Tag 7 nach der Injektion) am RPE (Retinapigmentepithel) beobachtet. Nach dem 6. Monat waren die Progressionsraten jedoch in der Sham-Kontrollgruppe und bei Placebo höher als bei den mit JETREA behandelten Patienten. Jegliche Persistenz oder Progression eines Makulalochs sollte entsprechend der üblichen Praxis behandelt werden.

Subluxation der Linse/ Phakodonesis

Klinische Studien mit Erwachsenen berichten über einen Fall von Subluxation/Phakodonesis, der möglicherweise mit der JETREA-Behandlung in Verbindung steht. Eine pädiatrische Studie mit JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie berichtet über einen Fall von Subluxation bei einem Frühgeborenen, das einmalig eine intravitreale Injektion von 0,175 mg JETREA erhalten hatte. Bei 3 Tierarten wurde unter Ocriplasmin-Konzentrationen, die höher als die vorgesehenen klinischen Konzentrationen waren, eine Subluxation der Linse beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auf Grund der proteolytischen Aktivität von Ocriplasmin sowie der präklinischen und klinischen Ergebnisse kann die Möglichkeit einer Subluxation der Linse oder einer Phakodonesis nicht ausgeschlossen werden. Sollte ein derartiges Ereignis auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeinem medizinischen Standard durchzuführen.

Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Überwachung.

In allen oben beschriebenen Situationen wird eine routinemäßige Überwachung empfohlen.

Anomale optische Kohärenztomographie

In der Studie TG-MV-014 lag bei Baseline im zentralen Bereich sehr häufig ein unvollständiges Innensegment/Außensegment-Band (Inner Segment/Outer Segment band, IS/OS), auch als ellipsoide Zone bezeichnet, vor (bei 65,8 % in der JETREA-Gruppe und bei 62,2 % in der Sham-Kontrollgruppe). Nach der Behandlung zeigte jedoch ein höherer Anteil an Patienten in der JETREA-Gruppe, die zu Beginn ein intaktes IS/OS-Band hatten, zu einem späteren Zeitpunkt eine Veränderung hin zu einem unvollständigen IS/OS-Band im zentralen Bereich im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe (7,7 % bzw. 2,8 % am Tag 28). Außerhalb des zentralen Bereichs wurden anomale Erscheinungen des IS/OS-Bandes, die JETREA zugeschrieben wurden, bei bis zu 10 % der Patienten beschrieben.

Von einer Unterbrechung der ellipsoiden Zone innerhalb und außerhalb des zentralen Bereichs wurde in nicht-interventionellen Studien und nach der Markteinführung berichtet. In den meisten Fällen bildete sich dieser bis zum 6. Monat zurück. Im Zusammenhang mit diesen Ereignissen wurde über subretinale Flüssigkeit sowie über Anzeichen und Symptome einer beeinträchtigten Fotorezeptorfunktion einschließlich verschlechterter Sehschärfe (in einigen Fällen schwerwiegend) berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das im [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Auswirkungen einer Überdosierung von JETREA vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung mit 0,250 mg Ocriplasmin (zweifache Menge der empfohlenen Dosis) wurde berichtet. Die Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) nahm bei diesem Patienten im Vergleich zum Ausgangswert um 21 Buchstaben ab. Am Ende der Studie war der Wert auf 9 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zurückgegangen. Der Patient entwickelte auch eine leichte Hyperämie der Bindehaut, Augenentzündung und Miosis, die sich nach Anwendung Corticosteroid-haltiger Augentropfen zurückbildeten.

Im Falle einer Überdosierung wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Sollte eine Nebenwirkung auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeiner ärztlicher Praxis durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, andere Ophthalmika, , ATC-Code: S01XA22.

Wirkmechanismus

Ocriplasmin wirkt proteolytisch auf Proteinbestandteile des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzschicht (vitreoretinal interface, VRI) (z. B. Laminin, Fibronectin und Kollagen). Hiermit wird die Auflösung der Proteinmatrix, die für die abnorme vitreomakuläre Adhäsion (VMA) verantwortlich ist, angestrebt. Die enge Bindung der Proteinbestandteile innerhalb des Makulabereichs des VRI trägt zur vitreomakulären Traktion (VMT) bei und führt zu Beeinträchtigungen des Sehvermögens bzw. zu Makulalöchern.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von JETREA zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) wurden in 3 doppelblinden Studien geprüft.

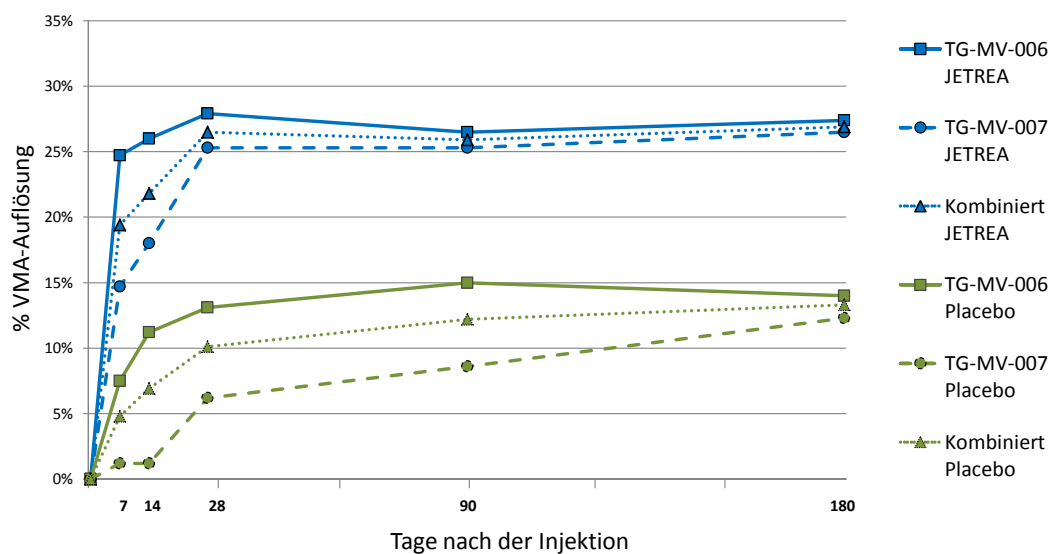
Studien TG-MV-006 und TG-MV-007

Die Wirksamkeit von JETREA wurde in zwei pivotalen 6-monatigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien bei Patienten mit VMT untersucht. Es wurden insgesamt 652 Patienten (464 JETREA und 188 Placebo) in diesen 2 Studien randomisiert.

In beiden pivotalen Studien war der Anteil an Patienten, bei denen an Tag 28 eine VMA-Auflösung erzielt wurde (primärer Endpunkt) in der JETREA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher ($p \leq 0,003$). In beiden Studien war diese Differenz auch nach 6 Monaten noch statistisch signifikant ($p \leq 0,024$).

In integrierten Daten erreichten 26,5% in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 10,1% in der Placebo-Gruppe an Tag 28 eine VMA-Auflösung ($p < 0,001$). Die Differenz wurde von Tag 7 bis zum 6. Monat aufrechterhalten (**Abbildung 1**).

Abbildung 1: Anteil der Patienten mit VMA-Auflösung bis Tag 180 (6. Monat) (TG-MV-006, TG-MV-007 und integrierte Daten)



An allen Tagen nach der Injektion, $p \leq 0,024$ in TG-MV-006, $p \leq 0,009$ in TG-MV-007, $p < 0,001$ bei den integrierten Daten

Patienten, die zu Studienbeginn keine epiretinale Gliose (ERM) aufwiesen, hatten am Tag 28 eher eine VMA-Auflösung als solche mit ERM. Die integrierten Daten ergeben eine höhere VMA-Auflösungsrate an Tag 28 bei mit JETREA behandelten Patienten als in den Placebo-Gruppen, und zwar für beide Untergruppen, die ohne ERM (37,4% vs. 14,3%, $p < 0,001$) und die mit ERM (8,7% vs. 1,5%, $p = 0,046$).

Patienten, deren VMA-Durchmesser zu Studienbeginn kleiner war (≤ 1500 Mikrometer) erreichten eher eine VMA-Auflösung an Tag 28 als solche mit einem Durchmesser > 1500 Mikrometer. Die integrierten Daten ergeben bei Patienten, die mit JETREA behandelt wurden, eine höhere VMA-Auflösungsrate an Tag 28 als bei den Placebogruppen. Dies gilt sowohl für die Untergruppe mit VMA ≤ 1500 Mikrometer zu Studienbeginn (34,7% vs. 14,6%, $p < 0,001$) als auch für diejenige mit VMA > 1500 Mikrometer zu Studienbeginn (5,9% vs. 0%, $p = 0,113$).

Zu Studienbeginn hatten gemäß der integrierten Daten 106/464 Patienten der JETREA-Gruppen (22,8%) bzw. 47/188 der Placebogruppen (25%) ein durchgreifendes Makulaloch (Full Thickness Macular Hole, FTMH). Der Anteil der Patienten dieser Gruppe, die an Tag 28 ohne Vitrektomie einen FTMH-Verschluss erreichten, war in der JETREA-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (40,6% vs. 10,6%; $p < 0,001$). Eine Differenz blieb bis zum Studienende nach 6 Monaten erhalten.

Der Anteil der mit JETREA behandelten Patienten, die an Tag 28 eine vollständige PVD erreichten, war verglichen mit Placebo signifikant höher (integrierte Daten: 13,4% vs. 3,7%; $p < 0,001$).

Während der Studien lag es im Ermessen des Prüfers, eine Vitrektomie durchzuführen. Bei Patienten, die mit JETREA behandelt wurden, wurden bis Studienende (6 Monate) weniger Vitrektomien durchgeführt als bei mit Placebo behandelten Patienten (integrierte Daten: 17,7% vs. 26,6%; $p = 0,016$).

Ein größerer Anteil der mit JETREA behandelten Patienten verbesserte im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten ihre BCVA (unabhängig von der Durchführung einer Vitrektomie) um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen (28,0% bzw. 12,3% vs. 17,1% bzw. 6,4%) ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,024$). Auch der Anteil an Patienten, die ohne Vitrektomie nach 6 Monaten eine Verbesserung der BCVA um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen erreichten, spricht für JETREA (23,7% vs. 11,2%, $p < 0,001$ für Verbesserung um ≥ 2 Zeilen bzw. 9,7% vs. 3,7%, $p = 0,008$ für ≥ 3 Zeilen).

Die integrierte Analyse des Fragebogens vom National Eye Institute zur Ermittlung der Sehfähigkeit (VFQ-25) zeigt in den einzelnen Subskalen sowie in dem aufaddierten Summenscore einen zahlenmäßigen Unterschied zugunsten von JETREA gegenüber Placebo. Die Verbesserung in der Subskala zur allgemeinen Sehfähigkeit zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (6,1 JETREA vs. 2,1 Placebo, $p = 0,024$).

Studie TG-MV-014

Die Wirksamkeit von JETREA wurde weiterhin in einer randomisierten, doppelblinden, Sham-kontrollierten, 24-monatigen Studie bei Patienten mit VMT bestätigt, die nach der erstmaligen Zulassung von Jetrea abgeschlossen wurde. Insgesamt 220 Patienten (146 unter JETREA, 74 Sham-Injektion) wurden in diese Studie randomisiert.

Der Anteil an Patienten, bei denen sich am Tag 28 die vitreomakulären Adhäsion (VMA) gelöst hatte (primärer Endpunkt), betrug 41,7 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 6,2 % in der Sham-Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Dieser Effekt blieb im Verlauf der Zeit erhalten, und die Ablösungsrate der VMA war bei jedem Studienbesuch nach Injektion in der JETREA-Gruppe gleichbleibend größer im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe.

Zu Beginn dieser Studie war bei 50/145 (34,5 %) und 26/73 (35,6 %) Patienten in der JETREA-Gruppe bzw. in der Sham-Kontrollgruppe ein FTMH (Full Thickness Macular Hole) vorhanden. Dabei kam es bei 30 % der mit JETREA behandelten und bei 15,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe bis Monat 24 zu einem nicht operativen Verschluss des FTMH. Bei allen Patienten war dies bis Monat 3 der Fall.

Der Anteil der Patienten, die sich einer Vitrektomie unterzogen, war bei allen Studienbesuchen in der JETREA-Gruppe kleiner als in der Sham-Kontrollgruppe. Im Monat 24 betrug das Verhältnis 48/145 (33,3 %) bzw. 32/73 (43 %). Der häufigste Grund für eine Vitrektomie war ein FTMH (bei 24,8 % der Patienten unter JETREA und bei 23,3 % der Patienten aus der Sham-Kontrollgruppe). Der Anteil der Patienten, die sich wegen einer VMA/VMT einer Vitrektomie unterzogen, betrug 8,3 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 19,2 % in der Sham-Kontrollgruppe.

Der Anteil an Patienten, der sich ungeachtet einer Vitrektomie im Monat 6 um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen im BCVA-Test verbessert hatte, war in der JETREA-Gruppe etwas höher (36,2 %, 18,6 %) als in der Sham-Kontrollgruppe (28,6 %, 13,1 %). Im Monat 24 war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 2 Zeilen im BCVA-Test im Vergleich zum Beginn der Studie in der JETREA-Gruppe größer als in der Sham-Kontrollgruppe (50,5 % gegenüber 39,1 %). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Zeilen im Vergleich zum Beginn der Studie war nur in der JETREA-Subgruppe, die bei Beginn der Studie kein FTMH aufwies, größer (23,4 % gegenüber 12,8 %). Die Verbesserung im Monat 6 ohne Vitrektomie um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen im BCVA-Test zeigt ein für JETREA im Vergleich zu den Kontrollen günstigeres Ergebnis (26,8 % bzw. 14,0 % gegenüber 15,62 % bzw. 6,2 %), ebenso im Monat 24 (31,9 % bzw. 16,8 % gegenüber 11,7 % bzw. 4,1 %).

Ein größerer Anteil an Patienten in der JETREA-Gruppe zeigte ungeachtet einer Vitrektomie bei allen Studienbesuchen eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im VFQ-25- composite score und in den Sub-scale Testergebnissen. Im Monat 24 zeigten 51,4 % der Patienten in der JETREA-Gruppe eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im VFQ-25-composite score im Vergleich zu 30,1 % in der Kontrollgruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat JETREA von der Verpflichtung frei gestellt, für alle Untergruppen der betreffenden pädiatrischen Population Studienergebnisse für die Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch bei Anwesenheit eines Makulalochs kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Studie TG-MV-009 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocriplasmin bei Kindern und Jugendlichen, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren. 24 Augen von Kindern im Alter zwischen 0 und 16 Jahren wurde 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Vitrektomie einmalig 0,175 mg Ocriplasmin (höhere Menge als die empfohlene Dosis) oder Placebo mittig in den Glaskörper injiziert. Die Hauptgründe für die Vitrektomie waren Netzhautablösung und Frühgeborenenretinopathie. Die Behandlung mit Ocriplasmin zeigte keine Auswirkung auf die Häufigkeit posteriorer Netzhautablösungen, den Grad der Glaskörperverflüssigung, die unmittelbare postoperative Wiederanheftungsrate, die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie oder den Grad der Frühgeborenenretinopathie. Die Ergebnisse der Studie TG-MV-009 zur Sicherheit waren im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von JETREA. Auf Basis dieser Studienergebnisse wird die Anwendung von JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie bei Kindern und Jugendlichen zur leichteren Ablösung und Entfernung des Glaskörpers nicht empfohlen.

Ethnische Herkunft

Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasiern sind begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ocriplasminspiegel im Glaskörper sinken nach der intravitrealen Verabreichung rasch ab. In einer klinischen Studie mit Patienten, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren und 0,125 mg JETREA erhielten (dies entspricht einer theoretischen Ausgangskonzentration von 29 $\mu\text{g/ml}$ Glaskörper), betrug die Ocriplasmin-Aktivität 2-4 Stunden nach der Injektion 9% der theoretischen Ausgangskonzentration. Nach 7 Tagen lag sie unterhalb der Nachweisgrenze.

Wegen der geringen verabreichten Menge (0,125 mg) werden nach der intravitrealen Injektion keine nachweisbaren Ocriplasminspiegel im systemischen Kreislauf erwartet.

Bei intravenöser Verabreichung unterliegt Ocriplasmin dem Abbau durch den endogenen Proteinkatabolismus. Es erfolgt eine rasche Inaktivierung durch Interaktion mit dem Protease-Inhibitor α_2 -Antiplasmin oder α_2 -Makroglobulin. Der inaktivierte Ocriplasmin/ α_2 -Antiplasmin-Komplex wird mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von einigen Stunden aus dem Kreislauf eliminiert.

Nierenfunktionsstörung

Da die erwartete systemische Exposition nach intravitrealer Verabreichung sehr gering ist, wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ocriplasmin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Da die erwartete systemische Exposition nach intravitrealer Verabreichung sehr gering ist, wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ocriplasmin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die intravitreale Toxizität von Ocriplasmin wurde an Kaninchen, Affen und Minischweinen untersucht. Während Ocriplasmin bei Kaninchen und Affen zu einer Entzündungsreaktion sowie zu vorübergehenden ERG-Veränderungen führte, traten bei Minischweinen weder Entzündungen noch ERG-Veränderungen auf. Mit der Zeit ging die Inzidenz von Glaskörper-Zellinfiltraten bei Kaninchen und Affen tendenziell zurück. Bei Affen kam es nach der Gabe von 125 µg/Auge (68 µg/ml Glaskörper) innerhalb von 55 Tagen zu einer vollständigen Erholung des ERG. Bei allen 3 Tierarten wurde eine Subluxation der Linse bei Ocriplasminkonzentrationen im Glaskörper von 41 µg/ml oder darüber beobachtet, einer Konzentration, die über der vorgesehenen klinischen Konzentration von 29 µg/ml liegt. Dieser Effekt erscheint dosisabhängig und wurde in allen Tieren beobachtet, denen Ocriplasmin öfter als einmal intravitreal gegeben worden war. Bei Kaninchen und Affen traten pathologische Veränderungen aufgrund intraokularer Blutungen auf. Es ist noch nicht geklärt, ob diese Blutung mit dem Injektionsvorgang selbst zusammenhängt oder mit der Ocriplasmingabe. Es wurde keine systemische Toxizität nach der intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin beobachtet.

Die systemische Toxizität von Ocriplasmin wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Eine intravenöse Gabe von 10 mg/kg wurde generell von Ratten und Hunden gut vertragen, sowohl als Einzeldosis als auch bei wiederholter Gabe.

Es liegen keine Daten zur Karzinogenität, Mutagenität, Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (NaCl)
Mannitol (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumhydroxid (NaOH) (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (HCl) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank (-20 °C ± 5 °C).

Nach dem Auftauen:

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu einer Woche im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden, wenn sie vor Licht geschützt im Originalkarton bleibt.

Bevor die Durchstechflasche in den Kühlschrank gestellt wird, sollte das neue Verfalldatum berechnet und auf der Packung notiert werden.

Nach der Entnahme aus dem Gefrierschrank oder Kühlschrank kann das Arzneimittel bis zu 8 Stunden bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Am Ende dieser Zeitspanne muss das Arzneimittel verwendet werden oder es ist zu verwerfen.

Die Durchstechflasche nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Nach dem Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht muss dieses Arzneimittel sofort nach dem Öffnen verwendet werden. Nach der Einzelanwendung müssen die Durchstechflasche und jegliche Restmengen der Lösung entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$). Siehe Abschnitt 6.3 zu Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Öffnen dieses Arzneimittels.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,3 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glastyp I), verschlossen mit einem Stopfen aus Chlorbutylkautschuk und einer blauen Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen. Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche.

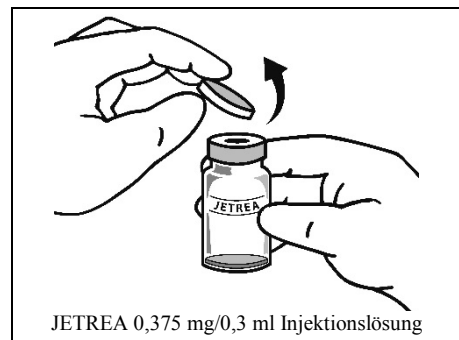
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

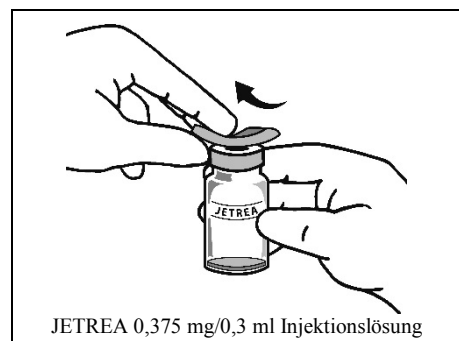
JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung ist eine gebrauchsfertig verdünnte Lösung. Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich. Nur 0,1 ml der Gesamtmenge (0,3 ml), die in der Durchstechflasche enthalten sind, dürfen angewendet werden. Das überschüssige Volumen ist vor der Injektion zu entfernen, da nur eine einmalige Dosis von 0,1 ml mit 0,125 mg Ocriplasmin zu injizieren ist.

Anwendungshinweise

1. Nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Gefrierschrank und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen (Dauer ungefähr 2 Minuten).
2. Entfernen Sie nach dem vollständigen Auftauen die blaue Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen von der Durchstechflasche.

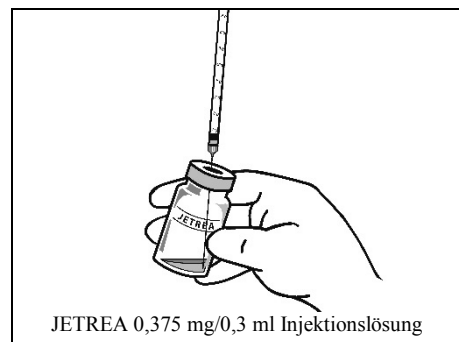


3. Desinfizieren Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer.

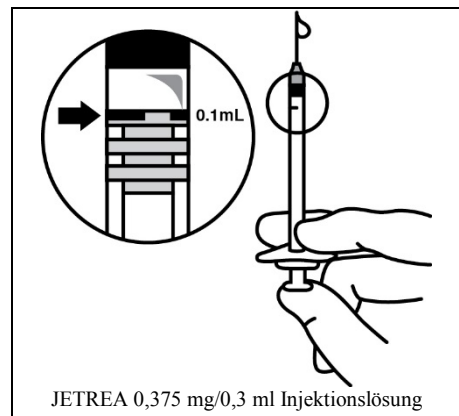


4. Untersuchen Sie die Durchstechflasche auf Partikelfreiheit. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen aufweist.

5. Entnehmen Sie mit einer geeigneten sterilen Kanüle mittels aseptischer Technik die gesamte verdünnte Lösung (halten Sie dabei die Durchstechflasche leicht geneigt, um die Entnahme zu erleichtern). Entsorgen Sie die Kanüle nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche. Verwenden Sie diese Kanüle nicht zur intravitrealen Injektion.



6. Ersetzen Sie die Kanüle durch eine geeignete sterile Kanüle, entfernen Sie durch langsames Drücken des Stempels vorsichtig das überschüssige Volumen aus der Spritze und stellen die Dosis auf die 0,1 ml-Markierung der Spritze ein (entsprechend 0,125 mg Ocriplasmin).



7. Injizieren Sie 0,1 ml der Lösung sofort mittig in den Glaskörper.
8. Entsorgen Sie nach der Einmalanwendung die Durchstechflasche zusammen mit der nicht verbrauchten Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/819/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgium

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor einer Markteinführung in jedem Mitgliedstaat wird sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde auf ein Trainingsprogramm verständigen.

Nach Diskussion und Einigung mit den zuständigen nationalen Behörden jedes Mitgliedstaates, in dem JETREA auf den Markt gebracht werden wird, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei Markteinführung und danach sicherstellen, dass alle im Gesundheitswesen Beschäftigten, die JETREA verabreichen werden, folgende Dokumente erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Informationspaket für die Patienten

Die Patienteninformation soll gedruckt und im Audioformat zur Verfügung gestellt werden und soll die folgenden Hauptbestandteile umfassen:

- Gebrauchsinformation
- Vorbereitung auf die Behandlung mit JETREA
- Wie JETREA verabreicht wird
- Welche Schritte nach der Verabreichung von JETREA folgen
- Hauptmerkmale und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen
- Wann Arzt / Apotheker umgehend zu kontaktieren sind

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JETREA 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung
Ocriplasmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 0,5 mg Ocriplasmin.
Nach der Verdünnung enthalten 0,1 ml 0,125 mg Ocriplasmin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.), Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmaliger Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Nach Verdünnung intravitreal anzuwenden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach der Verdünnung sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Gefrierschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/819/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

JETREA 0,5 mg/0,2 ml steriles Konzentrat
Ocriplasmin
Nach Verdünnung intravitreal anzuwenden

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung
Ocriplasmin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 0,375 mg Ocriplasmin in 0,3 ml Lösung (1,25 mg/ml).
Die Lösung ist gebrauchsfertig und dient zur Einmalanwendung von 0,1 ml mit 0,125 mg Ocriplasmin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Citronensäure, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Gebrauchsfertig verdünnt
Einmaliger Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Intravitreale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Gefrierschrank lagern.

Nach dem Auftauen kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 1 Woche im Kühlschrank gelagert werden. Aufgetaute Lösung zu verbrauchen bis: ----- / ----- / -----

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/819/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung
Ocriplasmin
Intravitreale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

JETREA 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung Ocriplasmin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jetrea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Jetrea gegeben wird?
3. Wie wird Jetrea gegeben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jetrea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jetrea und wofür wird es angewendet?

Jetrea enthält den Wirkstoff Ocriplasmin.

Jetrea wird zur Behandlung von Erwachsenen eingesetzt, die an einer Augenkrankheit namens vitreomakulärer Traktion (VMT) leiden, auch wenn diese mit einem kleinen Loch in der Makula (Zentrum der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Augenabschnitt) in Zusammenhang steht.

VMT entsteht durch Zugspannung, die durch die ständige Anhaftung des Glaskörpers (gallertartige Masse an der Augenseite) an die Makula verursacht wird. Die Makula sorgt für das zentrale Sehen, das für tägliche Aufgaben wie Verkehrsteilnahme, Lesen oder Erkennen von Gesichtern benötigt wird. VMT verursacht Symptome wie verzerrtes Sehen oder Abnahme der Sehfähigkeit. Schreitet die Krankheit fort, kann die Zugspannung zur Bildung eines Loches in der Makula führen, auch Makulaloch genannt.

Jetrea wirkt, indem es den Glaskörper von der Makula trennt und das Verschließen eines gegebenenfalls vorhandenen Makulalochs unterstützt. Dadurch können die durch die VMT hervorgerufenen Symptome verringert werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Jetrea gegeben wird?

Ihnen darf Jetrea nicht gegeben werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ocriplasmin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine Infektion im oder am Auge haben oder ein Verdacht darauf besteht.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Augenarzt, bevor Ihnen Jetrea gegeben wird.

Jetrea wird durch Injektion ins Auge gegeben. Ihr Arzt/Augenarzt wird kontrollieren, ob bei Ihnen nach der Injektion eine Infektion oder Komplikationen auftreten. Falls nach einer Injektion von Jetrea an Ihrem Auge eines der Symptome auftreten sollte, die unter Abschnitt 4 **“Welche Nebenwirkungen sind möglich?”** beschrieben sind, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt/Augenarzt.

Jetrea wird Ihnen nicht gleichzeitig in beide Augen gegeben.

Sie erhalten Jetrea höchstens einmal in dasselbe Auge.

Informieren Sie Ihren Arzt/Augenarzt, falls Sie Augenkrankheiten haben oder hatten oder Ihre Augen behandelt werden oder wurden. Ihr Arzt/Augenarzt wird entscheiden, ob Jetrea die richtige Behandlung für Sie ist.

Kinder und Jugendliche

Jetrea findet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren keine relevante Anwendung. Deshalb wird die Anwendung von Jetrea in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Jetrea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt/Augenarzt, wenn Sie andere Arzneimittel nehmen, andere Arzneimittel kürzlich genommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel zu nehmen. Informieren Sie Ihren Arzt/Augenarzt, falls Ihnen kürzlich ein Arzneimittel in Ihr Auge injiziert wurde. Diese Information muss bei der Entscheidung berücksichtigt werden, ob und wann Jetrea in dasselbe Auge injiziert werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jetrea während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Jetrea sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt/Augenarzt hält dies für dringend notwendig. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt/Augenarzt um Rat, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach einer Behandlung mit Jetrea sehen Sie möglicherweise vorübergehend etwas schlechter. In diesem Fall sollten Sie nicht Auto fahren bzw. keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Ihre Sehfähigkeit sich wieder gebessert hat.

3. Wie wird Jetrea gegeben?

Jetrea muss von einem qualifizierten und spezialisierten Augenarzt gegeben werden, der Erfahrung in der Verabreichung von Injektionen in das Auge hat.

Jetrea wird als einmalige Injektion in das betroffene Auge gegeben. Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg.

Um einer möglichen Infektion vorzubeugen, könnte Ihr Arzt/Augenarzt Sie anweisen, antibiotikahaltige Augentropfen vor und nach der Injektion einzutropfen.

Am Tage der Injektion wird Ihnen Ihr Arzt/Augenarzt antimikrobielle Augentropfen geben und Ihr Auge und Augenlid sorgfältig säubern, um einer Infektion vorzubeugen. Ihr Arzt/Augenarzt wird Ihnen auch ein lokales Betäubungsmittel verabreichen, um Schmerzen bei der Injektion zu vermeiden.

Nach der Injektion wird Ihr Arzt/Augenarzt Ihre Sehfähigkeit kontrollieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt/Augenarzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt/Augenarzt, wenn nach einer Injektion mit Jetrea bei Ihnen **eines der nachfolgenden Symptome** auftritt: Ihr Arzt/Augenarzt wird Sie kontrollieren und bei Bedarf entsprechende Maßnahmen einleiten.

- Bei bis zu 1 von 10 Patienten wurde innerhalb einer Woche nach der Behandlung mit Jetrea eine **starke** Abnahme der Sehfähigkeit beobachtet. Diese bildet sich in der Regel wieder zurück und verschwindet meistens ohne Behandlung.
- Symptome wie Augenschmerzen, **sich verstärkende** Augenrötung, **stark** verschwommenes oder verschlechtertes Sehen, **verstärkte** Lichtempfindlichkeit oder **erhöhte** Anzahl dunkler Flecken, die im Gesichtsfeld schweben („fliegende Mücken“) zeigen sich auch bei bis zu 1 von 10 Patienten und können Anzeichen einer Infektion, einer Blutung, einer Ablösung oder eines Risses der Netzhaut oder eines erhöhten Drucks im behandelten Auge sein.
- Bei bis zu 1 von 100 Patienten wurden Symptome wie Schwankungen der Sehfähigkeit, Doppeltsehen, Kopfschmerzen, Lichthöfe um Lichtquellen, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Diese können Anzeichen einer Verschiebung der Linse aus ihrer normalen Position oder eines Wackelns der Linse sein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Augenarzt, wenn bei Ihnen eine der unten aufgelisteten zusätzlichen Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten):

- Dunkle Flecken, die im Gesichtsfeld schweben (fliegende Mücken)
- Augenschmerzen
- Blutungen an der Augenoberfläche
- Veränderungen des Farbsehens

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten):

- Verminderte Sehfähigkeit, die schwerwiegend sein kann
- Sehstörungen
- Verminderte Sehfähigkeit oder blinder Fleck in Teilen des Gesichtsfelds
- Verschwommenes Sehen
- Blutungen im Inneren des Auges
- Blinder Fleck oder blinder Bereich in der Mitte des Gesichtsfelds
- Verzerrtes Sehen
- Schwellung der Augenoberfläche
- Schwellung des Augenlids
- Augenentzündung
- Lichtblitze in den Augen
- Augenrötung
- Reizung der Augenoberfläche
- Trockene Augen
- Fremdkörpergefühl im Auge
- Augenjucken
- Unangenehmes Gefühl im oder am Auge (Augenbeschwerden)
- Lichtempfindlichkeit
- Verstärkte Tränenbildung

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten):

- Vorübergehende starke Verminderung der Sehfähigkeit
- Schwierigkeiten beim Nacht- oder Dämmerungssehen
- Störung Ihrer Augenreaktion auf Licht, die Ihre Lichtempfindlichkeit erhöhen kann (Pupillenreflex gestört)
- Doppeltsehen
- Ansammlung von Blut im vorderen Bereich des Auges
- Anomales Zusammenziehen der Pupille (schwarzer Bereich in der Augenmitte)
- Unterschiedlich große Pupillen
- Kratzer oder Abschürfungen der Kornea (Oberfläche des durchsichtigen Bereiches der Augenvorderseite).

Einige Untersuchungen und bildgebende Verfahren des Augenhintergrunds (der Netzhaut) haben nach der Verabreichung von Jetrea anomale Ergebnisse gezeigt. Ihr Arzt wird davon Kenntnis haben und dies bei der Überwachung Ihres Auges berücksichtigen.

Einige Nebenwirkungen (beispielsweise Lichtblitze und „fliegende Mücken“) können in manchen Fällen auch am unbehandelten Auge wahrgenommen werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt /Augenarzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jetrea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Lagerung von Jetrea und Verwendbarkeit nach dem Auftauen und Verdünnen beschreibt der Abschnitt für medizinisches Fachpersonal.

Ihr Arzt/Augenarzt oder Apotheker ist für die Lagerung von Jetrea sowie für korrekte Entsorgung von nicht verwendetem Jetrea verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jetrea enthält

- Der Wirkstoff ist Ocriplasmin.
Eine Durchstechflasche Jetrea enthält 0,5 mg Ocriplasmin in 0,2 ml Lösung.
Nach der Verdünnung mit 0,2 ml Kochsalzlösung enthalten 0,1 ml der verdünnten Lösung 0,125 mg Ocriplasmin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.), Citronensäure, Natriumhydroxid (NaOH) (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Jetrea aussieht und Inhalt der Packung

Jetrea ist ein Konzentrat in einer Durchstechflasche zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Konzentrat ist klar und farblos. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1

B-3001 Leuven
Belgien

Hersteller

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgien

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

JETREA muss von einem qualifizierten Augenarzt zubereitet und verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist. Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als Einzeldosis intravitreal in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit Jetrea am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen.

Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Hinweisen für die Überwachung nach der Injektion.

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ antibiotikahaltige Tropfen gegeben werden.

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum verabreicht werden.

Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers appliziert.

Beachten Sie die folgenden Anweisungen, wenn Sie Jetrea für die intravitreale Injektion zubereiten:

1. Nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Gefrierschrank und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen (Dauer ungefähr 2 Minuten).
2. Entfernen Sie nach dem vollständigen Auftauen die orange Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen von der Durchstechflasche (**Abbildung 1**).
3. Desinfizieren Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer (**Abbildung 2**).
4. Verdünnen Sie das Produkt unter aseptischen Bedingungen. Geben Sie 0,2 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) (steril, ohne Konservierungsmittel, ungepuffert) in die Jetrea-Durchstechflasche (**Abbildung 3**). Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich die Lösungen vermischt haben (**Abbildung 4**). Das Verdünnungsmittel sollte einem ungeöffneten Behältnis entnommen und sowohl Verdünnungsmittel als auch Behältnis nur einmal verwendet werden. Die verbleibende Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) ist zu verwerfen. Da die verdünnte Lösung keine Konservierungsmittel enthält, ist sie umgehend zu verwenden.
5. Untersuchen Sie die Durchstechflasche auf Partikel. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen aufweist.
6. Entnehmen Sie mit einer geeigneten sterilen Kanüle mittels aseptischer Technik die gesamte verdünnte Lösung (halten Sie dabei die Durchstechflasche leicht geneigt, um die Entnahme zu erleichtern) (**Abbildung 5**) und entsorgen Sie die Kanüle nach Entnahme der Lösung. Verwenden Sie diese Kanüle nicht zur intravitrealen Injektion.
7. Ersetzen Sie die Kanüle durch eine geeignete sterile Kanüle, entfernen Sie durch langsames Drücken der Stempels vorsichtig das überschüssige Volumen aus der Spritze und stellen Sie die Dosis auf die 0,1 ml-Markierung der Spritze ein (entsprechend 0,125 mg Ocriplasmin) (**Abbildung 6**).
8. Da die Lösung keine Konservierungsstoffe enthält, müssen Sie die 0,1 ml verdünnte Lösung sofort in die Mitte des Glaskörpers injizieren.
9. Entsorgen Sie nach der Einmalanwendung die Durchstechflasche zusammen mit der nicht verbrauchten Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

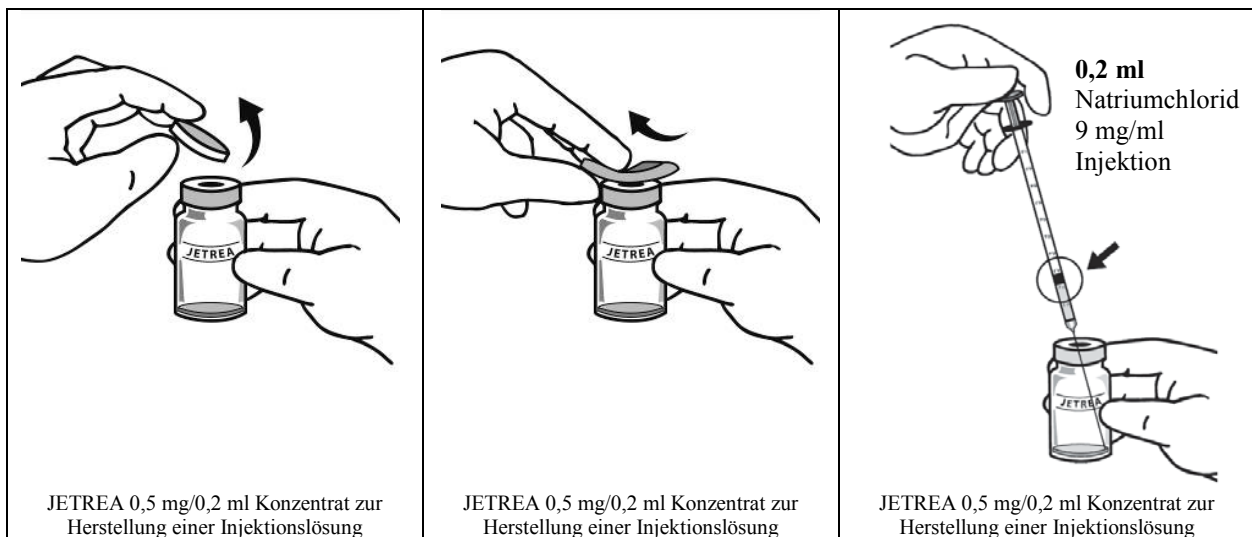


Abbildung 1

Abbildung 2

Abbildung 3

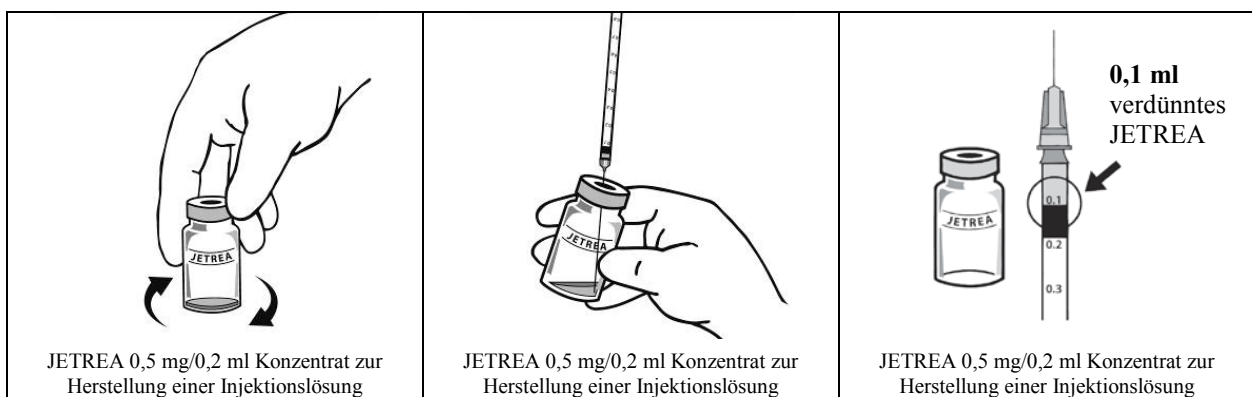


Abbildung 4

Abbildung 5

Abbildung 6

Informationen zur Lagerung

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton hinter „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Gefrierschrank lagern ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Nach dem Auftauen:

Nach dem Auftauen sollte dieses Arzneimittel sofort verdünnt und verwendet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das ungeöffnete Produkt auch bei Temperaturen unter 25 °C bis zu 8 Stunden chemisch und physikalisch stabil bleibt, wenn es vor Licht geschützt im Originalkarton gelagert wird. Die Durchstechflasche nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Nach dem Öffnen/Verdünnen:

Aus mikrobiologischer Sicht muss dieses Arzneimittel sofort nach dem Öffnen/Verdünnen verwendet werden. Nach der Einzelanwendung müssen die Durchstechflasche und jegliche Restmengen der verdünnten Lösung entsorgt werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung Ocriplasmin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jetrea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Jetrea gegeben wird?
3. Wie wird Jetrea gegeben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jetrea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jetrea und wofür wird es angewendet?

Jetrea enthält den Wirkstoff Ocriplasmin.

Jetrea wird zur Behandlung von Erwachsenen eingesetzt, die an einer Augenkrankheit namens vitreomakulärer Traktion (VMT) leiden, auch wenn diese mit einem kleinen Loch in der Makula (Zentrum der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Augenabschnitt) in Zusammenhang steht.

VMT entsteht durch Zugspannung, die durch die ständige Anhaftung des Glaskörpers (gallertartige Masse an der Augenseite) an die Makula verursacht wird. Die Makula sorgt für das zentrale Sehen, das für tägliche Aufgaben wie Verkehrsteilnahme, Lesen oder Erkennen von Gesichtern benötigt wird. VMT verursacht Symptome wie verzerrtes Sehen oder Abnahme der Sehfähigkeit. Schreitet die Krankheit fort, kann die Zugspannung zur Bildung eines Loches in der Makula führen, auch Makulaloch genannt.

Jetrea wirkt, indem es den Glaskörper von der Makula trennt und das Verschließen eines gegebenenfalls vorhandenen Makulalochs unterstützt. Dadurch können die durch die VMT hervorgerufenen Symptome verringert werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Jetrea gegeben wird?

Ihnen darf Jetrea nicht gegeben werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ocriplasmin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine Infektion im oder am Auge haben oder ein Verdacht darauf besteht.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Augenarzt, bevor Ihnen Jetrea gegeben wird.

Jetrea wird durch Injektion ins Auge gegeben. Ihr Arzt/Augenarzt wird kontrollieren, ob bei Ihnen nach der Injektion eine Infektion oder Komplikationen auftreten. Falls nach einer Injektion von Jetrea an Ihrem Auge eines der Symptome auftreten sollte, die unter Abschnitt 4 **“Welche Nebenwirkungen sind möglich?”** beschrieben sind, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt/Augenarzt.

Jetrea wird Ihnen nicht gleichzeitig in beide Augen gegeben.

Sie erhalten Jetrea höchstens einmal in dasselbe Auge.

Informieren Sie Ihren Arzt/Augenarzt, falls Sie Augenkrankheiten haben oder hatten oder Ihre Augen behandelt werden oder wurden. Ihr Arzt/Augenarzt wird entscheiden, ob Jetrea die richtige Behandlung für Sie ist.

Kinder und Jugendliche

Jetrea findet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren keine relevante Anwendung. Deshalb wird die Anwendung von Jetrea in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Jetrea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt/Augenarzt, wenn Sie andere Arzneimittel nehmen, andere Arzneimittel kürzlich genommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel zu nehmen. Informieren Sie Ihren Arzt/Augenarzt, falls Ihnen kürzlich ein Arzneimittel in Ihr Auge injiziert wurde. Diese Information muss bei der Entscheidung berücksichtigt werden, ob und wann Jetrea in dasselbe Auge injiziert werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jetrea während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Jetrea sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt/Augenarzt hält dies für dringend notwendig. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt/Augenarzt um Rat, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach einer Behandlung mit Jetrea sehen Sie möglicherweise vorübergehend etwas schlechter. In diesem Fall sollten Sie nicht Auto fahren bzw. keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Ihre Sehfähigkeit sich wieder gebessert hat.

3. Wie wird Jetrea gegeben?

Jetrea muss von einem qualifizierten und spezialisierten Augenarzt gegeben werden, der Erfahrung in der Verabreichung von Injektionen in das Auge hat.

Jetrea wird als einmalige Injektion in das betroffene Auge gegeben. Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg.

Um einer möglichen Infektion vorzubeugen, könnte Ihr Arzt/Augenarzt Sie anweisen, antibiotikahaltige Augentropfen vor und nach der Injektion einzutropfen.

Am Tage der Injektion wird Ihnen Ihr Arzt/Augenarzt antimikrobielle Augentropfen geben und Ihr Auge und Augenlid sorgfältig säubern, um einer Infektion vorzubeugen. Ihr Arzt/Augenarzt wird Ihnen auch ein lokales Betäubungsmittel verabreichen, um Schmerzen bei der Injektion zu vermeiden.

Nach der Injektion wird Ihr Arzt/Augenarzt Ihre Sehfähigkeit kontrollieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt/Augenarzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt/Augenarzt, wenn nach einer Injektion mit Jetrea bei Ihnen **eines der nachfolgenden Symptome** auftritt: Ihr Arzt/Augenarzt wird Sie kontrollieren und bei Bedarf entsprechende Maßnahmen einleiten.

- Bei bis zu 1 von 10 Patienten wurde innerhalb einer Woche nach der Behandlung mit Jetrea eine **starke** Abnahme der Sehfähigkeit beobachtet. Diese bildet sich in der Regel wieder zurück und verschwindet meistens ohne Behandlung.
- Symptome wie Augenschmerzen, **sich verstärkende** Augenrötung, **stark** verschwommenes oder verschlechtertes Sehen, **verstärkte** Lichtempfindlichkeit oder **erhöhte** Anzahl dunkler Flecken, die im Gesichtsfeld schweben („fliegende Mücken“) zeigen sich auch bei bis zu 1 von 10 Patienten und können Anzeichen einer Infektion, einer Blutung, einer Ablösung oder eines Risses der Netzhaut oder eines erhöhten Drucks im behandelten Auge sein.
- Bei bis zu 1 von 100 Patienten wurden Symptome wie Schwankungen der Sehfähigkeit, Doppelsehen, Kopfschmerzen, Lichthöfe um Lichtquellen, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Diese können Anzeichen einer Verschiebung der Linse aus ihrer normalen Position oder eines Wackelns der Linse sein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Augenarzt, wenn bei Ihnen eine der unten aufgelisteten zusätzlichen Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten):

- Dunkle Flecken, die im Gesichtsfeld schweben (fliegende Mücken)
- Augenschmerzen
- Blutungen an der Augenoberfläche
- Veränderungen des Farbsehens

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten):

- Verminderte Sehfähigkeit, die schwerwiegend sein kann
- Sehstörungen
- Verminderte Sehfähigkeit oder blinder Fleck in Teilen des Gesichtsfelds
- Verschwommenes Sehen
- Blutungen im Inneren des Auges
- Blinder Fleck oder blinder Bereich in der Mitte des Gesichtsfelds
- Verzerrtes Sehen
- Schwellung der Augenoberfläche
- Schwellung des Augenlids
- Augenentzündung
- Lichtblitze in den Augen
- Augenrötung
- Reizung der Augenoberfläche
- Trockene Augen
- Fremdkörpergefühl im Auge
- Augenjucken
- Unangenehmes Gefühl im oder am Auge (Augenbeschwerden)
- Lichtempfindlichkeit
- Verstärkte Tränenbildung

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten):

- Vorübergehende starke Verminderung der Sehfähigkeit
- Schwierigkeiten beim Nacht- oder Dämmerungssehen
- Störung Ihrer Augenreaktion auf Licht, die Ihre Lichtempfindlichkeit erhöhen kann (Pupillenreflex gestört)
- Doppeltsehen
- Ansammlung von Blut im vorderen Bereich des Auges
- Anomales Zusammenziehen der Pupille (schwarzer Bereich in der Augenmitte)
- Unterschiedlich große Pupillen
- Kratzer oder Abschürfungen der Kornea (Oberfläche des durchsichtigen Bereiches der Augenvorderseite).

Einige Untersuchungen und bildgebende Verfahren des Augenhintergrunds (der Netzhaut) haben nach der Verabreichung von Jetrea anomale Ergebnisse gezeigt. Ihr Arzt wird davon Kenntnis haben und dies bei der Untersuchung Ihres Auges berücksichtigen.

Einige Nebenwirkungen (beispielsweise Lichtblitze und „fliegende Mücken“) können in manchen Fällen auch am unbehandelten Auge wahrgenommen werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt /Augenarzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jetrea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Lagerung von Jetrea und Verwendbarkeit nach dem Auftauen beschreibt der Abschnitt für medizinisches Fachpersonal.

Ihr Arzt/Augenarzt oder Apotheker ist für die Lagerung dieses Arzneimittels sowie für die korrekte Entsorgung von nicht verwendeter Lösung verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jetrea enthält

- Der Wirkstoff ist Ocriplasmin.
Eine Durchstechflasche Jetrea enthält 0,375 mg Ocriplasmin in 0,3 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid (NaCl), Mannitol (Ph.Eur.), Citronensäure, Natriumhydroxid (NaOH) (zur pH-Einstellung), Salzsäure (HCl) (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Jetrea aussieht und Inhalt der Packung

Jetrea ist eine Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Die Lösung ist klar und farblos. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

Hersteller

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgien

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

JETREA muss von einem qualifizierten Augenarzt verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist. Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung ist eine gebrauchsfertig verdünnte Lösung. Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg in 0,1 ml Lösung, die nur einmal als Einzeldosis intravitreal in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit Jetrea am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen.

Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Hinweisen für die Überwachung nach der Injektion.

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ antibiotikahaltige Tropfen gegeben werden.

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine

angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum verabreicht werden.

Nur 0,1 ml der Gesamtmenge (0,3 ml), die in der Durchstechflasche enthalten sind, dürfen angewendet werden. Das überschüssige Volumen ist vor der Injektion zu entfernen, da nur eine einmalige Dosis von 0,1 ml mit 0,125 mg Ocriplasmin zu injizieren ist.

Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers appliziert.

Hinweise zur Anwendung

1. Nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Gefrierschrank und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen (Dauer ungefähr 2 Minuten).
2. Entfernen Sie nach dem vollständigen Auftauen die blaue Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen von der Durchstechflasche (**Abbildung 1**).
3. Desinfizieren Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer (**Abbildung 2**).
4. Untersuchen Sie die Durchstechflasche auf Partikel. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen aufweist.
5. Entnehmen Sie mit einer geeigneten sterilen Kanüle mittels aseptischer Technik die gesamte Lösung (halten Sie dabei die Durchstechflasche leicht geneigt, um die Entnahme zu erleichtern) (**Abbildung 3**) und entsorgen Sie die Kanüle nach Entnahme der Lösung. Verwenden Sie diese Kanüle nicht zur intravitrealen Injektion.
6. Ersetzen Sie die Kanüle durch eine geeignete sterile Kanüle, entfernen Sie durch langsames Drücken des Stempels vorsichtig das überschüssige Volumen aus der Spritze und stellen Sie die Dosis auf die 0,1 ml-Markierung der Spritze ein (entsprechend 0,125 mg Ocriplasmin) (**Abbildung 4**).
7. Injizieren Sie 0,1 ml Lösung sofort in die Mitte des Glaskörpers.
8. Entsorgen Sie nach der Einmalanwendung die Durchstechflasche zusammen mit der nicht verbrauchten Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

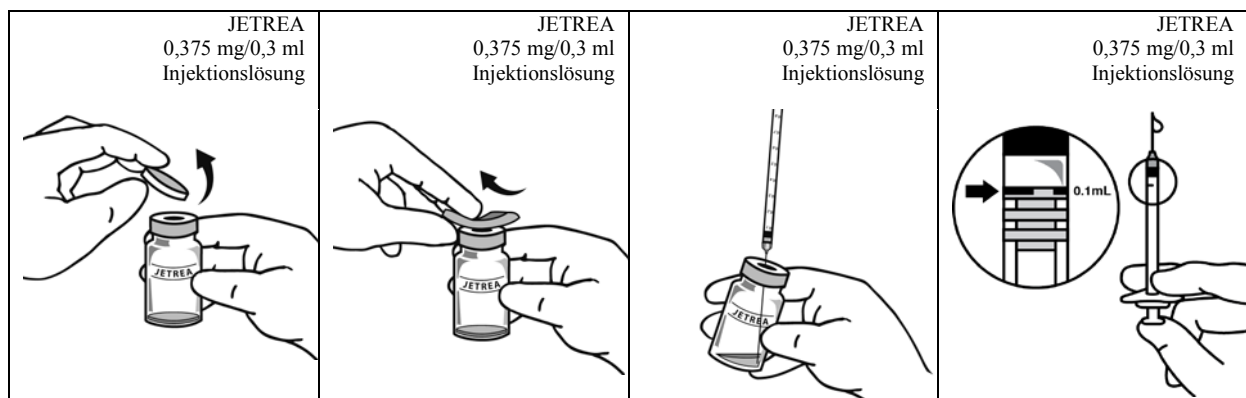


Abbildung 1

Abbildung 2

Abbildung 3

Abbildung 4

Informationen zur Lagerung

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton hinter „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Gefrierschrank lagern ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Nach dem Auftauen:

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu einer Woche im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden, wenn sie vor Licht geschützt im Originalkarton bleibt.

Bevor die Durchstechflasche in den Kühlschrank gestellt wird, sollte das neue Verfalldatum berechnet und auf der Packung notiert werden.

Nach der Entnahme aus dem Gefrierschrank oder Kühlschrank kann das Arzneimittel bis zu 8 Stunden bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Am Ende dieser Zeitspanne muss das Arzneimittel verwendet werden oder es ist zu verwerfen.

Die Durchstechflasche nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Nach dem Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht muss dieses Arzneimittel sofort nach dem Öffnen verwendet werden. Nach der Einzelanwendung müssen die Durchstechflasche und jegliche Restmengen der Lösung entsorgt werden.