

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 0,375 mg ocriplasmin* i 0,3 ml opløsning (1,25 mg/ml). Dette giver en brugbar mængde til levering af en enkeltdosis på 0,1 ml, som indeholder 0,125 mg ocriplasmin.

Ocriplasmin (ocriplasminum) er en trunkeret form af humant plasmin, som fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i et *Pichia pastoris* ekspressionssystem.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (opløsning).
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Jetrea er indiceret til voksne til behandling af vitreomaculær traktion (VMT), herunder også når tilstanden er forbundet med maculahul med en diameter på mindre end eller svarende til 400 mikrometer (μ) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Jetrea skal administreres af en specialuddannet oftalmolog, der har erfaring med intravitreale injektioner. Diagnosticeringen af vitreomaculær traktion (VMT) skal foretages på baggrund af det samlede kliniske billede, herunder patientens anamnese og kliniske undersøgelser ved hjælp af alment godkendt diagnostisk værktøj, såsom optisk kohærenstomografi (OCT).

Dosering

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske er en "færdigfortyndet" opløsning, som ikke kræver yderligere fortynding. Den anbefalede dosis er 0,125 mg i 0,1 ml af opløsningen, som administreres ved intravitreal injektion i det berørte øje som éngangsdosis. Hvert hætteglas må kun anvendes én gang og til behandling af et enkelt øje. Da forløbet skal overvåges i dagene efter injektionen, og da der er risiko for nedsat syn i det øje, hvor injektionen blev givet, anbefales det ikke at behandle det andet øje med Jetrea samtidigt med eller inden for 7 dage efter den indledende injektion. Gentagen administration i det samme øje anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Se pkt. 4.4 for instruktioner i monitorering efter injektionen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen formelle studier med Jetrea hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der forventes ingen dosisjustering eller særlige hensyn for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført nogen formelle studier med Jetrea hos patienter med nedsat leverfunktion. Der forventes ingen dosisjustering eller særlige hensyn for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Den ældre population er blevet undersøgt i kliniske studier. Der kræves ingen dosisjusteringer.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Jetrea til børn i alderen 0-18 år til indikationen vitreomaculær traktion (VMT), heller ikke når tilstanden er forbundet med maculahul med en diameter på mindre end eller svarende til 400 mikrometer.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Engangshætteglas udelukkende til intravitreal anvendelse.

Der kan administreres antibiotikadråber præoperativt efter den behandlende oftalmologs vurdering.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Den intravitreale injektionsprocedure skal udføres under kontrollerede aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt spekulum til øjenlåg (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Den periokulære hud, øjenlåget og den okulære overflade skal desinficeres, og tilstrækkelig anæstesi og et topikalt, bredspektret antibiotikum skal administreres inden injektionen efter gældende medicinsk praksis.

Der må kun administreres 0,1 ml af de i alt 0,3 ml injektionsvæske i hætteglasset. Enhver overskydende volumen skal presses ud inden injektionen, så der leveres en enkelt dosis på 0,1 ml, som indeholder 0,125 mg ocriplasmin. For instruktioner i håndtering af lægemidlet, se pkt. 6.6.

Injektionskanylen skal indføres 3,5 - 4,0 mm posteriort for limbus i retning af midten af glaslegemet, idet den horisontale meridian undgås. Injektionsvolumenet på 0,1 ml injiceres derpå ind i midten af glaslegemet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Aktive eller formodede okulære eller periokulære infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Monitorering efter injektion

Jetrea administreres kun ved intravitreal injektion. Intravitreale injektioner har været forbundet med intraokulær inflammation/infektion, intraokulær blødning og øget intraokulært tryk (IOP). Der skal altid bruges korrekte aseptiske injektionsteknikker. Efter intravitreal injektion skal patienten monitoreres for eventuelle bivirkninger, såsom (men ikke begrænset til) intraokulær inflammation/infektion og stigning i IOP. Forbigående stigninger i IOP, inklusive forbigående blindhed og manglende perfusion af synsnerven, er konstateret inden for 60 minutter efter Jetrea-injektionen. Monitorering af stigninger i IOP kan bestå i en kontrol for perfusion af synsnerven straks efter injektionen og tonometri inden for 30 minutter efter injektionen. Intraokulær inflammation/infektion kan vurderes ved hjælp af biomikroskopi mellem 2 og 7 dage efter injektionen. Patienten skal instrueres i straks at rapportere symptomer, som antyder intraokulær inflammation/infektion eller enhver anden form for visuelle eller okulære symptomer. Hvis nogen af ovenstående hændelser forekommer, skal patienten behandles efter gældende medicinsk praksis.

Administration i begge øjne

Jetrea's sikkerhed og virkning ved samtidig administration i begge øjne er ikke undersøgt. Samtidig administration i begge øjne anbefales derfor ikke.

Gentagen administration

Gentagen administration af Jetrea i samme øje er ikke tilstrækkeligt undersøgt og anbefales derfor ikke.

Population med begrænsede eller manglende data

Jetrea er endnu ikke undersøgt hos patienter med maculahulter med stor diameter (> 400 mikrometer), høj myopi (> 8 dioptri sfærisk korrektion eller aksial længde > 28 mm), afaki, fortilfælde af rhygmatoget nethindeløsning, manglende zonulær linsestabilitet, nylig okulær kirurgi eller intraokulær injektion (herunder laserbehandling), proliferativ diabetisk retinopati, iskæmisk retinopati, retinal veneokklusion, exudativ aldersrelateret maculadegeneration (AMD) og glaslegemeblødning. Behandling anbefales ikke hos sådanne patienter.

Der er begrænset erfaring hos patienter med non-proliferativ diabetisk retinopati eller fortilfælde af uveitis (herunder alvorlig aktiv inflammation) eller signifikant øjentraume. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af sådanne patienter.

Andet

Risikoen for linsesubluksation eller phacodonese kan ikke udelukkes. Hvis det skulle opstå, skal der gives medicinsk standardbehandling. Patienten skal monitoreres på passende vis (se pkt. 4.8 og 5.3). Virkningen af ocriplasmin (især om det fremkalder en normalisering af vitreomaculær adhæsion (VMA) eller forårsager total posterior glaslegemeløsning [PVD]) er nedsat hos forsøgspersoner med en epiretinal membran (ERM) eller en VMA-diameter > 1500 mikrometer (se pkt. 5.1)

Der er risiko for en betydelig reduktion af visus i løbet af den første uge efter injektionen. Patienten skal monitoreres på passende vis (se pkt. 4.8).

Oftalmologiske undersøgelser kan være unormale efter administration af JETREA. Disse kan være oftalmoskopi (foveal refleks), test af farvesyn (Roth 28 farver) og fuldfelts-ERG. Der skal tages højde for dette, når disse tests anvendes til diagnosticering eller monitorering af andre tilstande (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

Ocriplasmin er et proteolytisk enzym med serin proteaseaktivitet, som kan være til stede i øjet i flere dage efter intravitreal injektion (se pkt. 5.2). Tidsmæssig tæt administration af andre lægemidler med samme administrationsvej kan påvirke aktiviteten af begge lægemidler og kan derfor ikke anbefales.

Der foreligger ingen kliniske data for samtidig anvendelse af ocriplasmin og VEGF-hæmmere (vaskulær endotelvækstfaktor) og det anbefales derfor ikke.

Der forventes ingen systemiske interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Jetrea til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionstoksikologiske studier. Den systemiske eksponering af Jetrea forventes at være meget lav efter intravitreal injektion. Jetrea må kun anvendes under graviditet, hvis den kliniske fordel opvejer de potentielle risici.

Amning

Det er ukendt, om Jetrea udskilles i human mælk. Jetrea må kun anvendes under amning, hvis den kliniske fordel opvejer de potentielle risici.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende Jetreas virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Intravitreal injektion af Jetrea kan have moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af potentielle midlertidige synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). I sådanne tilfælde må patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før synsforstyrrelserne er ophørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Over 1400 patienter er blevet behandlet med den anbefalede dosis på 0,125 mg Jetrea i kliniske interventionsundersøgelser.

Alle bivirkninger var okulære. I 3 kliniske undersøgelser med opfølgning fra 6 måneder (TG-MV-006 og TG-MV-007) til 24 måneder (TG-MV-014) var de hyppigst rapporterede bivirkninger mouches volantes (uklarheder i glaslegemet), øjensmerter, fotopsi og kromatopsi samt konjunktival blødning som følge af injektionsproceduren. De fleste bivirkninger forekom inden for den første uge efter injektionen. Størstedelen af disse reaktioner var ikke-alvorlige, milde til moderate i intensitet og ophørte inden for 2 til 3 uger. Information om normalisering af specifikke hændelser så som kromatopsi og ændringer i ERG kan findes i de relevante afsnit i sektionen ”beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

De klinisk mest relevante bivirkninger var forbigående blindhed, nethinderift, nethindeløsning, linsesubluksation og progression af maculahul.

Tabeloversigt over bivirkninger

Følgende tabel sammenfatter de bivirkninger, der blev indberettet for det behandlede øje i forbindelse med kliniske studier og/eller efter markedsføring.

Der er også indberettet visuelle symptomer i det kontralaterale øje eller bilateralt.

Bivirkninger, hvor der er rimelig grund til at antage en årsagssammenhæng med injektionen eller JETREA, er angivet efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighed.

Øjne	<p><u>Meget almindelige</u> Mouches volantes, øjensmerter, konjunktival blødning, kromatopsi</p> <p><u>Almindelige</u> Nedsat visus*, svækkelse af synet¹⁾, synsfeltdefekt²⁾, sløret syn, retinal blødning, blødning i glaslegemet, maculahul*, maculadegeneration, nethindedegeneration, maculært ødem³⁾, nethindeødem⁴⁾, retinapigmentepiteliopati, metamorfopsier, konjunktivalt ødem, øjenlågsødem, vitritis, celler i forreste kammer, flare i forreste kammer, iritis, fotopsi, konjunktival hyperæmi, okulær hyperæmi, posterior glaslegmeløsning, øjenirritation, øjentørhed, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, øjenkløe, ubehag i øjet, fotofobi, øget tåredannelse*</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Forbigående blindhed, linsesubluksation*, nethinderift^{*5)}, nethindeløsning^{*5)}, natteblindhed, nedsat pupilrefleks, diplopi, hyfæma, miøse, forskel i pupilstørrelse, hornhindeabrasion, forkammerinflammation, betændelse i øjet, konjunktival irritation</p>
Undersøgelser	<p><u>Meget almindelig</u> Abnormt retinogram*, abnorm farvesynstest[†]</p> <p><u>Almindelig</u> Øget intraokulært tryk, abnorm macularefleks, abnorm OCT (optical coherence tomography)*</p>

* se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

¹⁾ herunder tågesyn

²⁾ herunder skotom

³⁾ herunder cystoidt maculaødem

⁴⁾ herunder subretinal væske

⁵⁾ hændelser som forekommer før vitrektomi

[†] med Roth 28-farvers farvesynstest. Se også pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat visus

I de placebokontrollerede, pivotale fase III-studier (TG-MV-006 og TG-MV-007) oplevede 7,7 % af Jetrea-patienterne og 1,6 % af placebo-patienterne akut, forbigående fald på ≥ 2 -line (≥ 10 ETDRS bogstaver) i bedste korrigerede visus (BCVA) i løbet af den første uge efter injektionen, uden nogen anden forklaring på ændringen. For størstedelen af Jetrea-patienterne (80,6 %) var tabet i visus normaliseret ved afslutningen af studierne, men for nogle af patienterne blev tilstanden ikke normaliseret på trods af vitrektomi. Den mediane tid til normalisering var 22 dage.

I studiet TG-MV-014 oplevede 2,8 % af Jetrea-patienterne og 1,4 % af placebo-patienterne akut tab ≥ 2 linjer i BCVA i løbet af den første uge efter injektionen. Af de 4 Jetrea-patienter med akut nedsat visus normaliseredes tilstanden for de 3 efter vitrektomi. Se pkt. 4.4 for anbefalinger vedrørende monitorering.

Kromatopsi (herunder dyskromatopsi og abnorm farvesynstest)

Ændringer i farvesyn (herunder gulligt syn og abnorm Roth 28-farvers farvesynstest) blev rapporteret som en meget almindelig bivirkning hos patienter, som fik injiceret Jetrea. Størstedelen af hændelserne, undtagen en enkelt, var ikke- alvorlige, milde og 14 ud af de 17 tilfælde forsvandt generelt spontant. Mediantiden til normalisering var 3 måneder.

Anomalt retinogram

Elektroretinografiske (ERG) ændringer (fald i a- og b-tak amplitude) blev rapporteret som en meget almindelig bivirkning hos patienter, som fik injiceret Jetrea; i størstedelen af tilfældene blev der også rapporteret nedsat synsfunktion og kromatopsi.

I studiet TG-MV-014 gennemgik en undergruppe på 40 patienter, som fik JETREA, systematisk ERG-test. De ERG-ændringer, der havde udviklet sig hos 16 ud af 40 patienter, forsvandt hos de fleste af patienterne (13 ud af 16). Mediantiden til normalisering var 6 måneder. ERG-ændringer var ikke

prædiktive for negative resultater med hensyn til visus. Visus blev forbedret eller opretholdt hos 15 ud af 16 patienter sammenlignet med *baseline*.

Nethinderuptur (nethindeløsning og -rift)

I de placebokontrollerede, pivotale fase III-studier (TG-MV-006 og TG-MV-007) blev der rapporteret nethinderuptur (nethindeløsning og -rift) hos 1,9 % af de patienter, som fik injiceret Jetrea, vs. 4,3 %, som fik injiceret placebo. De fleste af disse hændelser forekom under eller efter vitrektomi i begge grupper. Forekomsten af nethindeløsning før vitrektomi var henholdsvis 0,4 % i Jetrea-gruppen og ingen i placebogruppen, mens forekomsten af nethinderifter (uden nethindeløsning) før vitrektomi var 0,2 % i Jetrea-gruppen og 0,5 % i placebogruppen.

I studiet TG-MV-014 blev der rapporteret nethinderift hos 1,4 % af de patienter, som fik injiceret Jetrea, og 6,8 % af dem, som fik injiceret placebo. Forekomsten af nethindeløsning var 1,4 % i begge arme. I placebogruppen forekom der ingen hændelser før vitrektomi. I Jetrea-gruppen fik 1 patient (0,7 %) nethinderift og nethindeløsning mellem dag 0 og dag 7 efter injektionen.

Maculahul

I de placebokontrollerede, pivotale fase III-studier (TG-MV-006 og TG-MV-007) blev der rapporteret om hændelser med maculahul (herunder både progression og nyt maculahul) hos 6,7 % af alle patienter, som fik injiceret Jetrea, vs. 9,6 %, som fik injiceret placebo, ved måned 6.

I studiet TG-MV-014 blev der rapporteret tilfælde med maculahul (herunder både progression og nyt maculahul) hos 15,8 % af de patienter, som fik Jetrea, vs. 13,5 % af de patienter, som fik placebo, ved måned 24.

Tidlige forekomster af maculahul med fuld tykkelse (indtil dag 7 efter injektionen) ved RPE (retinapigmentepitel) var højere hos patienter behandlet med Jetrea i forhold til placebo.

Progressionsrater efter måned 6 var dog højere ved placebo end hos patienter behandlet med Jetrea. Vedvarende eller progredierende maculahul bør behandles i henhold til standardpraksis.

Linsesubluksation/phacodonese

Der blev rapporteret om et tilfælde af linsesubluksation/phacodonese i kliniske studier hos voksne, hvilket synes at have en mulig årsagsammenhæng med Jetrea-behandlingen. I et pædiatrisk studie, hvor Jetrea blev evalueret som et supplement til vitrektomi, blev der rapporteret et tilfælde af subluksation hos et præmaturnt barn, der modtog en enkelt intravitreal injektion af Jetrea 0,175 mg. Linsesubluksation blev observeret hos 3 dyrearter ved ocriplasmin-koncentrationer over den tiltænkte kliniske koncentration (se pkt. 5.3).

På grundlag af den proteolytiske aktivitet af ocriplasmin, prækliniske og kliniske fund kan potentialet for linsesubluksation eller phacodonese ikke udelukkes. Hvis denne hændelse forekommer, skal det behandles efter gældende medicinsk praksis.

Abnorm OCT (optical coherence tomography)

I studiet TG-MV-014 var ukomplet indre/ydre segmentbånd (IS/OS) (også kaldet den ellipsoide zone) i det centrale område meget almindeligt ved *baseline* (65,8 % i Jetrea-gruppen og 62,2 % i placebogruppen). Efter behandling havde en større andel af patienterne i Jetrea-gruppen imidlertid en ændring fra et intakt IS/OS-bånd ved *baseline* til et ukomplet IS/OS-bånd i det centrale område på et senere tidspunkt i Jetrea-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 7,7 % og 2,8 % ved dag 28). Andre steder end i det centrale område er der observeret unormale aspekter af IS/OS-båndet, som kan tilskrives Jetrea, hos op til 10 % af patienterne.

Rifter i den ellipsoide zone i og uden for det centrale område er blevet rapporteret i ikke-interventionelle studier og indberetninger efter markedsføring. I størstedelen af tilfældene forekom normalisering inden for 6 måneder. Der blev rapporteret subretinal væske samt tegn og symptomer på nedsat fotoreceptorfunktion, herunder nedsat visus (i nogle tilfælde i svær grad), i forbindelse med disse hændelser.

Se pkt. 4.4 for anbefalinger vedrørende monitorering. Rutinemæssig monitorering anbefales i alle ovennævnte situationer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De kliniske data om virkningen af en overdosis af Jetrea er begrænsede. Et tilfælde af utilsigtet overdosis på 0,250 mg ocriplasmin (det dobbelte af den anbefalede dosis) er blevet rapporteret. Patienten oplevede et fald i bedst korrigerede visus (BCVA) på 21 ETDRS-bogstaver i forhold til *baseline*, som reduceredes til et fald på 9 ETDRS-bogstaver i forhold til *baseline* ved studiets afslutning. Patienten udviklede også mild konjunktival hyperæmi, øjeninflammation og miosis, som blev afhjulpet med kortikosteroid-øjendråber.

Hvis en overdosis forekommer anbefales nøje monitorering. Hvis en bivirkning forekommer, skal den behandles efter gældende medicinsk praksis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologika, Andre oftalmologika, ATC-kode: S01XA22

Virkningsmekanisme

Ocriplasmin har en proteolytisk aktivitet mod proteinkomponenter i glaslegemet og den vitreoretinale grænseflade (VRI) (f.eks. laminin, fibronectin og kollagen), og behandlingsmålet med brugen er at opløse den proteinmatrix, der er ansvarlig for den unormale vitreomaculære adhæsion (VMA). Proteinkomponenternes tætte binding inden for det maculære område af den vitreoretinale interfase (VRI) bidrager til vitreomaculær traktion (VMT), som fører til nedsat synsfunktion og/eller maculahuller.

Klinisk virkning og sikkerhed

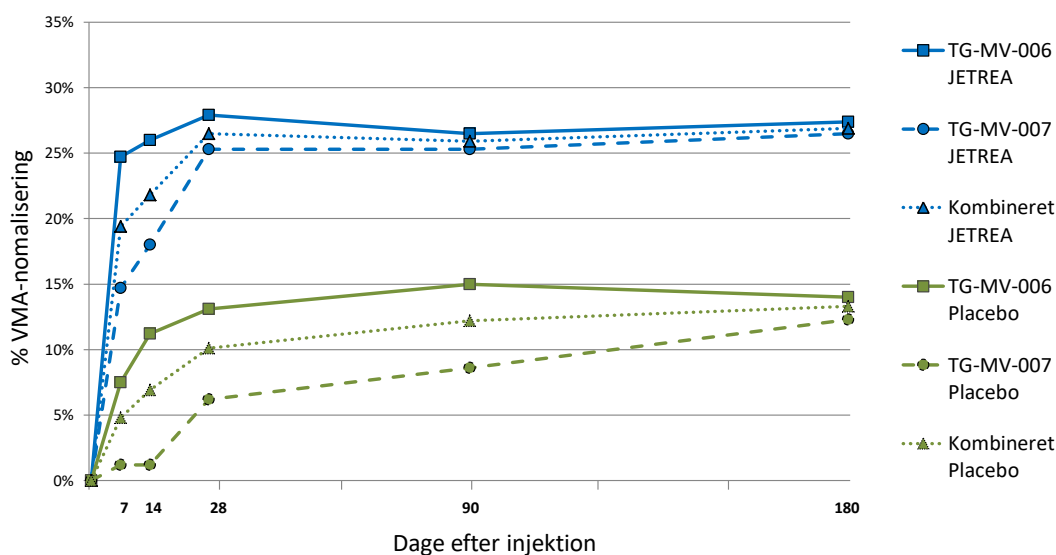
Jetreas kliniske virkning og sikkerhed ved behandling af vitreomaculær traktion (VMT) blev vurderet i 3 dobbeltmaskerede studier.

Studie TG-MV-006 og TG-MV-007

Effekten af Jetrea blev påvist i 2 pivotale multicenter, randomiserede, dobbeltmaskerede, placebokontrollerede studier af 6 måneders varighed hos patienter med VMT. I alt 652 patienter (Jetrea 464, placebo 188) blev randomiseret i disse 2 studier.

I begge pivotale studier var den andel af patienter, som opnåede en normalisering af VMA på dag 28 (primære endpoint), signifikant ($p \leq 0,003$) højere i Jetrea-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Forskellen fortsatte med at være statistisk signifikant til og med måned 6 i hvert studie ($p \leq 0,024$). I de integrerede data opnåede 26,5 % i Jetrea-gruppen sammenlignet med 10,1 % i placebogruppen en normalisering af VMA på dag 28 ($p < 0,001$). Forskellen blev opretholdt fra dag 7 til og med måned 6 (**figur 1**).

Figur 1: Andel af patienter, der opnåede en normalisering af VMA frem til dag 180 (måned 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 og integrerede data)



På alle dage efter injektionen, $p \leq 0,024$ i TG-MV-006, $p \leq 0,009$ i TG-MV-007, $p < 0,001$ i integrerede data

Patienter uden ERM ved *baseline* havde større sandsynlighed for at opnå en normalisering af VMA på dag 28 sammenlignet med patienter med ERM ved *baseline*. I de integrerede data var forekomsten af normalisering af VMA på dag 28 højere hos patienter, som blev behandlet med Jetrea sammenlignet med placebo, både i undergruppen uden ERM (37,4 % vs. 14,3 % $p < 0,001$) og i undergruppen med ERM (8,7 % vs. 1,5 %, $p = 0,046$).

Patienter med en mindre VMA-diameter ved *baseline* (≤ 1500 mikrometer) havde større sandsynlighed for at opnå en normalisering af VMA på dag 28 sammenlignet med patienter, som havde en VMA-diameter på > 1500 mikrometer. I de integrerede data var forekomsten af normalisering af VMA på dag 28 højere hos patienter, som blev behandlet med Jetrea sammenlignet med placebo, både i undergruppen med VMA ≤ 1500 mikrometer ved *baseline* (34,7 % vs. 14,6 %, $p < 0,001$) og i undergruppen med VMA > 1500 mikrometer ved *baseline* (5,9 % vs. 0 %, $p = 0,113$).

I de integrerede data var fuld tykkelses macula-hul (FTMH) til stede hos henholdsvis 106/464 patienter (22,8 %) og 47/188 patienter (25 %) i Jetrea- og placebo-grupperne ved *baseline*. Heraf var den andel af patienter, som opnåede FTMH-lukning uden vitrektomi på dag 28, højere i Jetrea-gruppen end i placebo-gruppen (40,6 % vs. 10,6 %; $p < 0,001$). En forskel blev opretholdt til og med studierne afslutning (6. måned).

En signifikant højere procentvis andel af patienter, som blev behandlet med Jetrea, oplevede total PVD (normalisering af den posteriore vitreoretinale interfase) på dag 28 sammenlignet med patienter, som blev behandlet med placebo (integrerede data: 13,4 % vs. 3,7 %; $p = 0,001$).

Vitrektomi kunne udføres efter investigators vurdering i løbet af studierne. Der var mindre sandsynlighed for, at patienter behandlet med Jetrea havde gennemgået vitrektomi ved studiets afslutning (6. måned) sammenlignet med patienter behandlet med placebo (integrerede data: 17,7 % vs. 26,6 %; $p = 0,016$).

En større andel af patienter, som blev behandlet med Jetrea, oplevede en forøgelse på ≥ 2 eller ≥ 3 linjer i BCVA (bedst korrigerede synsstyrke) (uanset vitrektomi) i 6. måned (henholdsvis 28,0 % og 12,3 %) sammenlignet med patienter, som blev behandlet med placebo (17,1 % og 6,4 %) (henholdsvis $p = 0,003$ og $p = 0,024$). Desuden viste andelen af patienter med en forøgelse på ≥ 2 eller ≥ 3 linjer i BCVA uden vitrektomi en fordel ved Jetrea i 6. måned (23,7 % vs. 11,2 %, $p < 0,001$ for en forøgelse på ≥ 2 linjer og 9,7 % vs. 3,7 %, $p = 0,008$ for en forøgelse på ≥ 3 linjer).

I den integrerede analyse fra National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (VFQ 25) viste hver subskala-score og den sammensatte score også en numerisk forskel til fordel for Jetrea over for placebo. Forskellen i forbedring i den generelle subskala-score for synsevne var statistisk signifikant (6,1 Jetrea vs. 2,1 placebo, $p = 0,024$).

Studie TG-MV-014

Jetreas effekt er blevet undersøgt yderligere i et randomiseret, dobbeltmaskeret, placebokontrolleret studie af 24 måneders varighed med patienter med VMT, som blev afsluttet efter godkendelse af den første markedsføringstilladelse. I dette studie blev der i alt randomiseret 220 patienter (Jetrea 146, placebo 74).

Andelen af patienter, der opnåede normalisering af VMA ved dag 28 (primært endepunkt), var 41,7 % i Jetrea-gruppen sammenlignet med 6,2 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Denne virkning blev opretholdt over tid, og normaliseringen af VMA var konsekvent større i Jetrea-gruppen ved alle studiebesøg efter injektionen sammenlignet med placebogruppen.

I dette studie var FTMH til stede ved *baseline* hos henholdsvis 50/145 (34,5 %) og 26/73 (35,6 %) af patienterne i Jetrea- og placebo grupperne. Af disse oplevede 30 % af de Jetrea-behandlede patienter og 15,4 % af patienterne i placebogruppen ikke-kirurgisk FTMH-lukning i måned 24. Alle disse patienter oplevede det senest ved måned 3.

Andelen af patienter, som fik foretaget vitrektomi, var mindre i Jetrea-gruppen end i placebogruppen ved alle besøg. Ved måned 24 var andelen henholdsvis 48/145 (33,3 %) og 32/73 (43 %). Den mest almindelige årsag til udførelse af vitrektomi var FTMH (hos 24,8 % af Jetrea-behandlede patienter og 23,3 % af placebo-behandlede patienter). Andelen af patienter, som fik foretaget vitrektomi for en hændelse med VMA/VMT, var 8,3 % i Jetrea-gruppen sammenlignet med 19,2 % i placebogruppen.

Andelen af patienter, som oplevede en forøgelse på ≥ 2 eller ≥ 3 linjer i BCVA ved måned 6, uanset om der var foretaget vitrektomi eller ej, var lidt højere i Jetrea-gruppen (36,2 %, 18,6 %) end i placebogruppen (28,6 %, 13,1 %). Ved måned 24 var andelen af patienter med ≥ 2 linjers forbedring i BCVA i forhold til *baseline* større i Jetrea-gruppen end i placebogruppen (50,5 % vs. 39,1 %). Andelen af patienter med en forøgelse på ≥ 3 linjer i forhold til *baseline* var kun større i Jetrea-gruppen (hhv. 23,4 % vs. 12,8 %) i den undergruppe, som ikke havde nogen FTMH ved *baseline*. Forøgelsen på ≥ 2 eller ≥ 3 linjer i BCVA uden vitrektomi var større ved Jetrea i forhold til placebo både ved måned 6 (henholdsvis 26,8 %, 14,0 %, vs. 15,62 %, 6,2 %) og måned 24 (31,9 %, 16,8 %, vs. 11,7 %, 4,1 %).

En større andel af patienterne i Jetrea-gruppen havde en forbedring ≥ 5 point i den sammensatte score og i subskala-score for VFQ-25, uanset om der var foretaget vitrektomi eller ej, ved alle besøg. Ved måned 24 havde 51,4 % af Jetrea-patienterne ≥ 5 point forbedring i den sammensatte score for VFQ-25 sammenlignet med 30,1 % i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra forpligtelsen til at indgive resultaterne af studier med Jetrea i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af vitreomaculær traktion (VMT), herunder også når tilstanden er forbundet med maculahul med en diameter på mindre end eller svarende til 400 mikrometer (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

Sikkerheden og virkningen af ocriplasmin hos pædiatriske forsøgspersoner, som var blevet henvist til vitrektomi, blev undersøgt i studiet TG-MV-009. En enkelt intravitreal injektion på 0,175 mg (over anbefalet dosis), eller placebo, blev injiceret midt i glaslegemet i 24 øjne hos børn i alderen 0 til 16 år, 30 til 60 minutter inden det planlagte starttidspunkt for vitrektomien. Hovedårsagerne til vitrektomien var nethindeløsning og præmatur retinopati. Behandlingen med ocriplasmin viste ingen virkning på forekomsten af posterior glaslegemeløsning, graden af likvefaktion af glaslegemet, forekomsten af omgående postoperativ nethindetilhæftning, udviklingen af proliferativ vitreoretinopati eller stadiet af præmatur retinopati. De sikkerhedsmæssige observationer i studiet TG-MV-009 stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for Jetrea. På grundlag af resultaterne af dette studie kan brug af Jetrea

ikke anbefales som tillægsbehandling til vitrektomi hos børn med henblik på at afhjælpe løsnings og fjernelse af glaslegemet.

Etnicitet

Der er begrænset erfaring med andre grupper end kaukasiske

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ocriplasmin-koncentrationer i glaslegemet falder hurtigt efter intravitreal administration. I et klinisk studie hos patienter, som var planlagt til vitrektomi, og som fik 0,125 mg Jetrea (svarende til en teoretisk startkoncentration på 29 µg/ml glaslegeme), var den gennemsnitlige ocriplasmin-aktivitet 9 % af teoretisk startkoncentration 2-4 timer efter injektion og under det nedre kvantificeringsniveau efter 7 dage.

På grund af den lille mængde, der administreres (0,125 mg), forventes der ingen detekterbare koncentrationer af ocriplasmin i systemisk cirkulation efter intravitreal injektion.

Når ocriplasmin administreres intravenøst, går det ind i den endogene proteinkatabolisme, hvor det hurtigt inaktiveres gennem dets interaktioner med protease-hæmmere α_2 antiplasmin eller α_2 makroglobulin. Det inaktive ocriplasmin/ α_2 antiplasmin kompleks udgår af cirkulationen med en halveringstid ($t_{1/2}$) på flere timer.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ocriplasmin hos patienter med nedsat nyrefunktion, da den systemiske eksponering forventes at være meget lav efter intravitreal administration.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført nogen studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ocriplasmin hos patienter med nedsat leverfunktion, da den systemiske eksponering forventes at være meget lav efter intravitreal administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Den intravitreale toksicitet af ocriplasmin er blevet evalueret i kaniner, aber og smågrise. Ocriplasmin inducerede et inflammatorisk respons og forbigående ERG-ændringer hos kaniner og aber, mens der ikke blev observeret nogen inflammation eller ERG-ændringer hos smågrise. Hos kaniner og aber havde forekomsten af celleinfiltrater i glaslegemet tendens til at opløses med tiden. Efter administration af 125 µg/øje (68 µg/ml glaslegeme) hos aber var ERG'en fuldt opløst ved dag 55. Linsesubluksation blev observeret i de 3 arter ved ocriplasmin-koncentrationer på eller over 41 µg/ml glaslegeme, en koncentration over den tiltænkte kliniske koncentration på 29 µg/ml. Denne effekt forekom at være dosisrelateret og blev observeret hos alle dyr, som fik indgivet intravitreal ocriplasmin mere end en gang. Patologiske ændringer knyttet til intraokulær blødning blev observeret hos kaniner og aber. Det er fortsat uklart, om denne blødning er knyttet til selve injektionsproceduren eller til administration af ocriplasmin. Der blev ikke observeret nogen systemisk toksicitet efter intravitreal administration af ocriplasmin.

Den systemiske toksicitet af ocriplasmin er blevet evalueret hos både rotter og hunde. Intravenøs administration af 10 mg/kg blev generelt tolereret vel hos både rotter og hunde, uanset om det blev administreret som enkelt dosis eller som gentagne doser.

Der findes ingen carcinogenicitetsdata, mutagenicitetsdata eller reproduktive og udviklingsmæssige toksicitetsdata.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid (natrii chloridum) (NaCl)
Mannitol (mannitolum)
Citronsyre (acidum citricum)
Natriumhydroxid (natrii hydroxidum) (NaOH) (til pH-justering)
Saltsyre (HCl) (til pH-justering) (acidum hydrochloridum)
Vand til injektionsvæsker (aqua ad iniectabile)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år ved opbevaring i fryser ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Efter optøning

Det uåbnede hætteglas, i den oprindelige karton og beskyttet mod lys, kan opbevares i køleskab ved (2 °C til 8 °C) i op til en uge. Den nye udløbsdato skal beregnes og skrives på kartonen, inden denne anbringes i køleskabet.

Så snart lægemidlet er taget ud af køleskabet eller fryseren skal det opbevares ved under 25 °C i op til 8 timer. I slutningen af denne periode skal produktet anvendes eller kasseres.

Hætteglasset må ikke fryses igen, når det først har været optøet.

Efter åbning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme efter åbning. Hætteglas og eventuelt ikke anvendt opløsning skal bortskaffes efter hver anvendelse.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i dybfryser ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).
For opbevaringsforhold efter optøning/ åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,3 ml opløsning i et hætteglas (type I glas) lukket med en chlorobutyl gummiprop og en blå flip-off-hætte af polypropylen. Pakke indeholdende 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

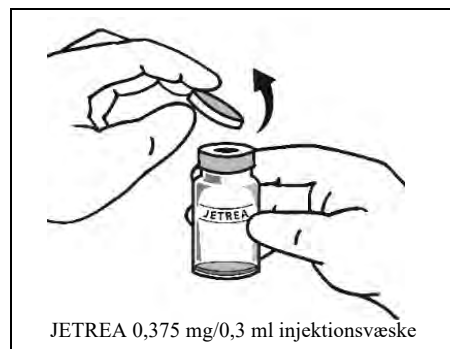
Hætteglas er kun til engangsbrug.

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske er en "færdigfortyndet" opløsning, som ikke kræver yderligere fortynding. Der må kun administreres 0,1 ml af de i alt 0,3 ml injektionsvæske i hætteglasset. Enhver overskydende volumen skal presses ud inden injektionen, så der leveres en enkelt dosis på 0,1 ml, som indeholder 0,125 mg ocriplasmin.

Brugsanvisning

1. Tag hætteglasset ud af fryseren, og lad det optø ved stuetemperatur (tager ca. 2 minutter).

2. Når det er helt optøet, tages den beskyttende blå flip-off hætte af polypropylen af hætteglasset.

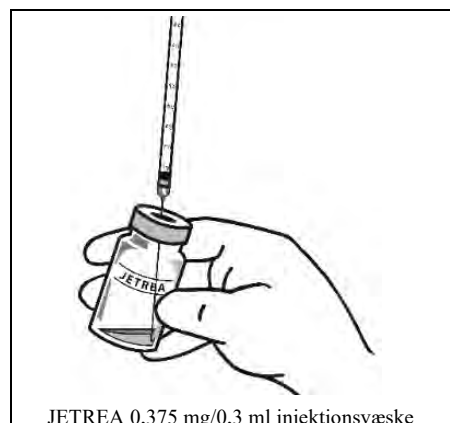


3. Desinficer toppen af hætteglasset med en spritserviet.

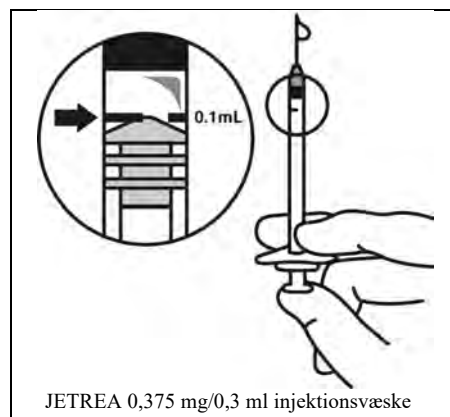


4. Se hætteglasset efter for småpartikler. Der må kun bruges en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

5. Brug aseptisk teknik til at trække al opløsning ud ved hjælp af en passende steril kanyle (sæt hætteglasset let på skrå for at gøre det lettere at trække den ud) og bortskaf kanylen, når alt hætteglassets indhold er trukket ud. Brug ikke denne kanyle til intravitreal injektion.



6. Udskift kanylen med en passende steril kanyle, pres forsigtigt overskydende mængde ud af sprøjten ved langsomt at trykke stemplet ned, indtil stemplets spids flugter med 0,1 ml-stregen på sprøjten (svarende til 0,125 mg ocriplasmin).



7. Injicer med det samme 0,1 ml af opløsningen midt i glaslegemet

8. Bortskaf hætteglasset og eventuelt overskud af opløsningen efter en enkelt anvendelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/819/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. marts 2013
Dato for seneste fornyelse: 8. december 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Jetrea findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIEN

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden markedsføring af lægemidlet i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) have undervisningsmateriale godkendt af de relevante myndigheder i det enkelte medlemsland.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for efter diskussioner og aftale med de relevante myndigheder i hver enkelt medlemsstat, hvor Jetrea vil blive markedsført, såvel ved lanceringen som efter lanceringen, at sundhedspersonale, som forventes at anvende Jetrea, får udleveret følgende materiale:

- Produktresumé
- Indlægsseddel: Information til patienten

Patientinformationspakken skal udgives på tryk og i lydformat og skal indeholde følgende hovedelementer:

- Indlægsseddel med information til patienten
- Hvordan forberedes Jetrea-behandlingen
- Hvordan Jetrea-behandlingen administreres
- Hvilke trin man bør følge efter behandlingen med Jetrea
- Vigtige tegn og symptomer på bivirkninger
- Hvornår patienten omgående bør kontakte læge- og sundhedspersonalet

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning
ocriplasmin (ocriplasminum)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 0,375 mg ocriplasmin i 0,3 ml opløsning (1,25 mg/ml). Dette giver en brugbar mængde til at levere en enkelt dosis på 0,1 ml, der indeholder 0,125 mg ocriplasmin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, (natrii chloridum) mannitol (mannitolum), citronsyre (acidum citricum), natriumhydroxid (natrii hydroxidum), saltsyre (acidum hydrochloridum), vand til injektionsvæsker (aqua ad iniectabile).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Færdigfortyndet
Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravitreal anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i dybfryser.

Efter optøning kan det uåbnede hætteglas opbevares i køleskab i op til en uge. Optøet opløsning skal anvendes inden: ----- / ----- / -----

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/819/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske
ocriplasmin (ocriplasminum)
Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning ocriplasmin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Jetrea
3. Sådan vil du få Jetrea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Jetrea indeholder det aktive stof ocriplasmin (ocriplasminum).

Jetrea anvendes til at behandle voksne med en øjensygdom betegnet vitreomaculær traktion (VMT), herunder når det er forbundet med et lille hul i macula ("den gule plet", som er den centrale del af det lysfølsomme cellelag bagest i øjet).

VMT skyldes, at et gel-lignende materiale i bagerste del af øjet, kaldet glaslegemet, har hæftet sig fast ved macula og udøver et træk der. Macula sørger for det centrale syn, som man bruger ved udførelsen af dagligdags opgaver, såsom at køre bil, læse og genkende ansigter. VMT kan give symptomer i form af forvrænget eller svækket syn. Efterhånden som sygdommen udvikler sig, kan det tilknyttede træk i sidste ende medføre, at der dannes et hul i macula (kaldet et maculahul).

Jetrea fungerer ved at adskille glaslegemet fra macula og hjælpe med at lukke maculahullet, hvis et sådant findes, hvilket kan mindske symptomerne fra VMT.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Jetrea

Du må ikke få Jetrea

- hvis du er allergisk over for ocriplasmin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Jetrea (angivet i pkt. 6)
- hvis du har (eller har mistanke om, at du har) en betændelseslignende tilstand (infektion) i eller omkring øjet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen/øjnlægen, før du får Jetrea.

Jetrea gives som en injektion i øjet. Din læge/øjnlæge vil undersøge dig i tilfælde af, at du udvikler en betændelseslignende tilstand (infektion) eller eventuelle komplikationer efter injektionen. Kontakt straks din læge/øjnlæge, hvis du udvikler et af de øjensymptomer, som er beskrevet i pkt. 4, efter injektion af Jetrea.

Du vil ikke få Jetrea i begge øjne samtidigt.

Du vil ikke få Jetrea mere end én gang i det samme øje.

Fortæl din læge/øjnlæge, hvis du har eller har haft nogen øjensygdomme eller har modtaget nogen øjenbehandlinger. Din læge/øjnlæge vil beslutte, om behandling med Jetrea er det rigtige for dig.

Børn og unge

Der er ingen relevante indikationer for Jetrea til børn og unge i alderen 0-18 år. Brug af Jetrea anbefales derfor ikke til denne patientgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Jetrea

Fortæl altid lægen/øjnlægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Informér din læge/øjnlæge, hvis du for nylig har fået en injektion af et lægemiddel i øjet. Der vil blive taget hensyn til disse oplysninger for at vurdere, om Jetrea kan injiceres i samme øje.

Graviditet og amning

Der er ingen erfaring med brug af Jetrea til gravide eller ammende kvinder. Jetrea må ikke bruges under graviditet eller amning, medmindre din læge/øjnlæge mener, det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge/øjnlæge til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter behandling med Jetrea kan du opleve en vis midlertidig svækkelse af synet. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før dit syn er klart igen.

3. Sådan vil du få Jetrea

Jetrea skal gives af en specialuddannet oftalmolog (speciallæge i øjensygdomme), som har erfaring i at give injektioner i øjet.

Jetrea gives som en enkelt injektion i det berørte øje. Den anbefalede dosis er 0,125 mg.

Din læge/øjnlæge vil muligvis give dig antibiotika-øjendråber før og efter injektionen. Dette er for at forbygge en mulig betændelseslignende tilstand (infektion) i øjet.

Inden din læge eller øjnlæge giver dig injektionen, vil de først dryppe øjet med antimikrobielle øjendråber og rense øjet og øjenlåget grundigt for at forhindre infektion. Din læge/øjnlæge vil muligvis også give dig lokalbedøvelse for at undgå eventuel smerte i forbindelse med injektionen.

Efter injektionen vil din læge/øjnlæge overvåge dit syn.

Spørg lægen/øjnlægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge/øjnlæge, hvis du udvikler **et af følgende symptomer** efter en injektion med Jetrea. Din læge/øjnlæge vil overvåge dig og træffe særlige foranstaltninger, hvis det viser sig nødvendigt.

- En **alvorlig** synsforringelse er rapporteret i op til 1 ud af 10 patienter inden for en uge efter behandling med Jetrea. Den er almindeligvis forbigående og forsvinder normalt uden behandling.

- Symptomer såsom øjensmerter, **forværring** af rødme i øjet, **svært** sløret eller svækket syn, **øget** lysfølsomhed eller **øget** antal mørke pletter i synsfeltet ("flyvende fluer") er også observeret hos op til 1 ud af 10 patienter og kan være et tegn på en betændelseslignende tilstand (infektion), blødning, løsnings eller rift i øjets bageste del (nethindeløsning eller -rift) eller en stigning i trykket i det behandlede øje.
- Symptomer såsom synsforstyrrelser, dobbeltsyn, hovedpine, glorie omkring lyskilder, kvalme og opkastning er rapporteret hos op til 1 ud af 100 patienter, og kan være tegn på, at linsen i øjet vipper eller er forskudt fra dens normale position.

Tal med din læge/øjnelæge, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- mørke pletter, der bevæger sig i synsfeltet (fluer)
- smerter i øjet
- blødning i øjets overflade
- ændringer i farvesynet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat syn, som kan være kraftigt nedsat
- synsforstyrrelser
- nedsat syn eller blinde pletter i dele af synsfeltet
- sløret syn
- blødning inde i øjet
- blind plet eller blindt område i synsfeltet
- forvrænget syn
- hævelse i øjets overflade
- hævelse af øjenlåget
- betændelseslignende tilstand (inflammation) i øjet
- lysglimt i øjet
- røde øjne
- irritation på øjets overflade
- tørre øjne
- en følelse af at have noget i øjet
- kløe i øjet
- ubehag i øjet
- lysfølsomhed
- øget tåreproduktion

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- forbigående kraftig nedsættelse af synet
- besvær med at se om natten eller i dæmpet lys
- forstyrrelser i øjets reaktion på lys, som kan øge følsomheden over for lys (nedsat pupilrefleks)
- dobbeltsyn
- ophobning af blod i den forreste del af øjet
- unormal forsnævring af pupillen (det sorte i midten af øjet)
- pupiller af forskellig størrelse
- en rift eller en afskrabning på hornhinden (det gennemsigtige lag på øjets overflade)

Nogle tests og billedundersøgelser af det bageste i øjet (nethinden) har vist sig at være unormale efter indgift af Jetrea. Din læge vil være opmærksom på dette og tage hensyn til det ved øjenundersøgelser.

I nogle tilfælde kan der også opleves bivirkninger såsom lysglimt og "fluer" (pletter i synsfeltet) i det ubehandlede øje.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan

også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Oplysninger om opbevaring og anvendelsestidspunktet for Jetrea efter optøning beskrives i punktet til sundhedspersonalet.

Din øjenlæge/læge eller apotekspersonalet har ansvaret for korrekt opbevaring af dette lægemiddel og bortskaffelse af ikke anvendt opløsning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger:

Jetrea indeholder:

- Aktivt stof: ocriplasmin (ocriplasminum). Et hætteglas med Jetrea indeholder 0,375 mg ocriplasmin i 0,3 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (NaCl) mannitol, citronsyre, natriumhydroxid (NaOH) (til pH-justering), saltsyre (HCl) (til pH-justering), vand til injektionsvæsker (natrii chloridum, mannitolium, acidum citricum, natrii hydroxidum, acidum hydrochloridum, aqua ad iniectabile).

Udseende og pakningsstørrelser

Jetrea er et til injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas. Opløsningen er klar og farveløs. Hver pakke indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

Fremstiller

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Jetrea skal administreres af en specialuddannet oftalmolog, der har erfaring med intravitreale injektioner. Diagnosticeringen af vitreomaculær traktion (VMT) skal foretages på baggrund af det samlede kliniske billede, herunder patientens anamnese og kliniske undersøgelser ved hjælp af alment godkendt diagnostisk værktøj, såsom optisk kohærenstomografi (OCT).

Jetrea 0,375 mg/0,3 ml injektionsvæske er en "færdigfortyndet" formel, der ikke kræver yderligere fortynding. Den anbefalede dosis er 0,125 mg (0,1 ml af den opløsning), som administreres ved intravitreal injektion i det berørte øje som éngangsdosis. Hvert hætteglas må kun anvendes én gang og

til behandling af et enkelt øje. Da forløbet skal overvåges i dagene efter injektionen, og da der er risiko for nedsat syn i det øje, hvor injektionen blev givet, anbefales det ikke at behandle det andet øje med Jetrea samtidigt med eller inden for 7 dage efter den indledende injektion. Gentagen administration i det samme øje anbefales ikke.

Se pkt. 4.4 i produktresumeeet for instruktioner i monitorering efter injektionen.

Engangshætteglas udelukkende til intravitreal anvendelse.

Der kan administreres antibiotikadråber præoperativt efter den behandlende oftalmologs vurdering.

Den intravitreale injektionsprocedure skal udføres under kontrollerede aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt spekulum til øjenlåg (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Den periokulære hud, øjenlåget og den okulære overflade skal desinficeres, og tilstrækkelig anæstesi og et bredspektret topikalt antibiotikum skal administreres inden injektionen efter gældende medicinsk praksis.

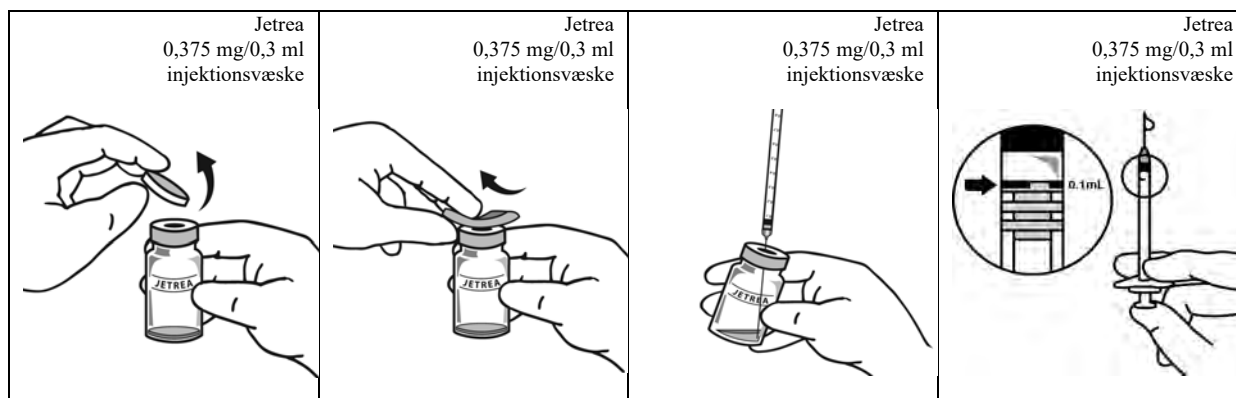
Der må kun administreres 0,1 ml af de i alt 0,3 ml opløsning i hætteglasset. Enhver overskydende volumen skal presses ud inden injektionen, så der leveres en enkelt dosis på 0,1 ml, som indeholder 0,125 mg ocriplasmin.

Injektionskanylen skal indføres 3,5 - 4,0 mm posteriort for limbus i retning af midten af glaslegemet, idet den horisontale meridian undgås. Injektionsvolumenet på 0,1 ml injiceres derpå ind i midten af glaslegemet.

Brugsanvisning

1. Tag hætteglasset ud af dybfryseren og lad det optø ved stuetemperatur (tager ca. 2 minutter).
2. Når det er helt optøet, tages den beskyttende blå flip-off hætte af polypropylen af hætteglasset (**figur 1**).
3. Desinficer toppen af hætteglasset med en spritserviet (**figur 2**).
4. Se hætteglasset efter for småpartikler. Der må kun bruges en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.
5. Brug aseptisk teknik til at trække al den opløsning ud ved hjælp af en passende steril kanyle (sæt hætteglasset let på skrå for at gøre det lettere at trække den ud) (**figur 3**) og bortskaf kanylen, når alt hætteglassets indhold er trukket ud. Brug ikke denne kanyle til intravitreal injektion.
6. Udskift kanylen med en passende steril kanyle, pres forsigtigt overskydende volumen ud af sprøjten ved langsomt at trykke stemplet ned, indtil stempelspidsen flugter med 0,1-stregen på sprøjten (svarende til 0,125 mg ocriplasmin). (**figur 4**).
7. Injicer med det samme 0,1 ml af opløsningen midt i glaslegemet.
8. Bortskaf hætteglasset og eventuelle ubrugte dele af den opløsning efter en enkelt anvendelse.

Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.



Figur 1

Figur 2

Figur 3

Figur 4

Oplysninger om opbevaring

Dette lægemiddel må ikke anvendes efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i fryser ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Efter optøning

Når det uåbnede hætteglas opbevares i den oprindelige karton beskyttet mod lys, kan det opbevares i køleskab ved (2 °C til 8 °C) i op til 1 uge. Den nye udløbsdato skal beregnes og skrives på kartonen, inden denne anbringes i køleskabet.

Så snart lægemidlet er taget ud af fryseren eller køleskabet, skal det opbevares ved under 25 °C i op til 8 timer. Når dette tidsrum er forløbet, skal produktet anvendes med det samme eller kasseres.

Hætteglasset må ikke fryses igen, når det først har været optøet.

Efter åbning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme efter åbning. Hætteglas og eventuelt ikke anvendt opløsning skal bortskaffes efter hver anvendelse.