

BIJLAGE 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JETREA 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 0,375 mg ocriplasmine* in 0,3 ml oplossing (1,25 mg/ml). Dit zorgt voor een bruikbare hoeveelheid om een eenmalige dosis van 0,1 ml met 0,125 mg ocriplasmine toe te dienen.

*Ocriplasmine is een verkorte vorm van humaan plasmine geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in een *Pichia pastoris*-expressiesysteem.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

JETREA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van vitreomaculaire tractie (VMT), ook wanneer dit geassocieerd is met een maculagat met een diameter kleiner dan of gelijk aan 400 micrometer (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

JETREA moet worden toegediend door een gekwalificeerde oogarts die ervaring heeft met intravitreale injecties. De diagnose van vitreomaculaire tractie (VMT) moet bestaan uit een volledig klinisch beeld inclusief de voorgeschiedenis van de patiënt, klinische controle en onderzoek gebruikmakend van momenteel aanvaarde diagnostische instrumenten, zoals optische-coherentietomografie (OCT).

Dosering

JETREA 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie is een gebruiksklaar verdunde toepassingsvorm waarbij geen verdere verdunning nodig is. De aanbevolen dosis is 0,125 mg in 0,1 ml van de oplossing, eenmalig als enkelvoudige dosis via intravitreale injectie toegediend in het aangetaste oog. Elke injectieflacon mag slechts eenmaal worden gebruikt en voor de behandeling van één oog. Behandeling van het andere oog met JETREA, gelijktijdig of binnen de 7 dagen van de initiële injectie, wordt niet aanbevolen om het verloop na injectie op te volgen, inclusief de mogelijkheid tot verminderd zien in het geïnjecteerde oog. Herhaalde toediening in hetzelfde oog wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Zie rubriek 4.4 voor instructies over controle na de injectie.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen

Er werden geen formele onderzoeken verricht met JETREA bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Een dosisaanpassing of speciale overwegingen worden niet voorzien voor patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Er werden geen formele onderzoeken verricht met JETREA bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Een dosisaanpassing of speciale overwegingen worden niet voorzien voor patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Ouderen

De oudere populatie werd bestudeerd in klinische studies. Een dosisaanpassing is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van JETREA bij kinderen jonger dan 18 jaar voor de indicatie vitreomaculaire tractie (VMT), ook wanneer dit geassocieerd is met een maculagat met een diameter kleiner dan of gelijk aan 400 micrometer. De momenteel beschikbare gegevens over gebruik bij kinderen worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Injectieflacon voor eenmalig gebruik, uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik.

Preoperatieve antibioticumdruppels kunnen toegediend worden naar het oordeel van de behandelende oogarts.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De intravitreale injectieprocedure moet worden uitgevoerd onder gecontroleerde aseptische omstandigheden, dit impliceert een chirurgische desinfectie van de handen, het gebruik van steriele handschoenen, een steriel laken, een steriel ooglid-speculum (of equivalent) en de beschikbaarheid van steriele paracentese (indien nodig). De perioculaire huid, het ooglid en het oculaire oppervlak moeten worden gedesinfecteerd en adequate anesthesie en een topisch breed spectrum microbiocide moeten worden toegediend voorafgaand aan de injectie volgens de standaard medische praktijk.

Slechts 0,1 ml van de totale 0,3 ml oplossing in de injectieflacon moet worden toegediend. Het overblijvend volume moet vóór injectie worden verwijderd om een enkele dosis van 0,1 ml met 0,125 mg ocriplasmine toe te dienen. Voor de gebruiksinstructies van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

De injectienaald moet 3,5-4,0 mm achter de limbus worden ingebracht, gericht op het midden van de vitreale holte, waarbij de horizontale meridiaan wordt vermeden. Het injectievolume van 0,1 ml wordt vervolgens ingebracht in het midden van het glasachtig lichaam.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle na injectie

JETREA wordt uitsluitend toegediend via een intravitreale injectie. Intravitreale injecties werden geassocieerd met een intraoculaire ontsteking/infectie, intraoculaire bloeding en verhoogde intraoculaire druk (IOD). De geschikte aseptische injectietechnieken moeten altijd worden gebruikt. Na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals (maar niet beperkt tot) een intraoculaire ontsteking/infectie en verhoogde IOD. Tijdelijke verhogingen van de IOD waaronder tijdelijke blindheid en non-perfusie van de oogzenuw werden waargenomen binnen de 60 minuten na de injectie met JETREA. Controle van een verhoogde IOD kan bestaan uit een controle van perfusie van de oogzenuwkop direct na de injectie en tonometrie binnen 30 minuten na de injectie. Een intraoculaire ontsteking/infectie kan worden beoordeeld via een biomicroscopie twee tot zeven dagen na de injectie. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om symptomen die kunnen wijzen op een intraoculaire ontsteking/infectie of andere visuele of oculaire symptomen, onmiddellijk te melden. Als één van de bovengenoemde voorvallen optreden, moet de patiënt worden behandeld volgens de standaard medische praktijk.

Bilaterale behandeling

De veiligheid en werkzaamheid van JETREA bij gelijktijdige toediening in beide ogen zijn niet onderzocht. Daarom wordt gelijktijdige toediening in beide ogen niet aanbevolen.

Herhaalde toediening

Herhaalde toediening van JETREA in hetzelfde oog is niet voldoende onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Populatie met geen of beperkte gegevens

JETREA is niet onderzocht bij patiënten met een maculagat met grote diameter (>400 micrometer), hoge myopie (>8 dioptrie sferische correctie of axiale lengte >28 mm), afakie, voorgeschiedenis van regmatogene retinale loslating, instabiele lensbandjes, recente oogoperatie of intraoculaire injectie (waaronder lasertherapie), proliferatieve diabetische retinopathie, ischemische retinopathieën, retinale veneuze oclusies, exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AMD) en bloeding van het glasachtig lichaam. Behandeling wordt niet aanbevolen bij dergelijke patiënten.

Er is beperkte ervaring met patiënten met non-proliferatieve diabetische retinopathie of een voorgeschiedenis van uveïtis (inclusief actieve ernstige ontsteking) of significant oogtrauma. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Overige

De mogelijkheid tot sublaxatie van lens of facodonesis kan niet uitgesloten worden. Als dit voorvalt, moet dit volgens de standaard medische praktijk worden behandeld. Patiënten moeten op een gepaste manier gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8 en 5.3).

Het effect van ocriplasmine (met name het induceren van het genezen van de vitreomaculaire adhesie of het veroorzaken van totale achterste glasvochtmembraanloslating, AGVL) is gereduceerd bij proefpersonen met een epiretinaal membraan (ERM) of met een VMA-diameter > 1500 micrometer (zie rubriek 5.1).

Er is een risico op een significante vermindering van de gezichtsscherpte tijdens de eerste week na de injectie. De patiënten moeten op een geschikte manier worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Oogheelkundige onderzoeken na toediening van JETREA kunnen afwijkend zijn. Hiertoe behoren optische coherentietomografie (OCT), oftalmoscopie (foveale reflex), kleurentest (Roth 28-hue) en full-field ERG. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer deze tests worden gebruikt voor de diagnose of de controle van andere aandoeningen (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Ocriplasmine is een proteolytisch enzym met serineproteaseactiviteit dat een aantal dagen in het oog aanwezig kan zijn na intravitreale injectie (zie rubriek 5.2). Vrijwel gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen in hetzelfde oog kan een invloed hebben op de werking van beide geneesmiddelen en wordt daarom niet aanbevolen.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van ocriplasmine met anti-VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) geneesmiddelen en daarom wordt het niet aanbevolen.

Er worden geen systemische interacties verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van JETREA bij zwangere vrouwen. Er werden geen onderzoeken naar reproductietoxicologie uitgevoerd. De systemische blootstelling van JETREA na intravitreale injectie is waarschijnlijk zeer laag. JETREA mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het klinische voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of JETREA in de moedermelk wordt uitgescheiden. JETREA mag uitsluitend tijdens de borstvoeding worden gebruikt indien het klinische voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van JETREA op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De intravitreale injectie met JETREA kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen door mogelijke tijdelijke visuele stoornissen (zie rubriek 4.8). In deze gevallen mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen tot de visuele stoornissen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Meer dan 1400 patiënten werden behandeld met de aanbevolen dosis van 0,125 mg JETREA in interventionele klinische studies.

Alle bijwerkingen waren oculair. In 3 klinische studies met een follow-up van 6 maanden (TG-MV-006 en TG-MV-007) tot 24 maanden (TG-MV-014) waren de meest frequent gemelde bijwerkingen zwevers (floaters), oogpijn, fotopsie en chromatopsie, evenals conjunctivale bloedingen als gevolg van de injectieprocedure. De meeste bijwerkingen traden op in de eerste week na de injectie. De meerderheid van deze reacties was niet ernstig, van lichte tot matige intensiteit en verdween binnen 2 tot 3 weken.

Informatie over de genezing van specifieke bijwerkingen zoals chromatopsie en veranderingen van het ERG zijn te vinden in de betreffende paragrafen van de rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Tot de meest klinisch relevante bijwerkingen behoorden tijdelijke blindheid, retinale scheur, retinale loslating, subluxatie van de lens en progressie van maculagaten.

Tabel met bijwerkingen

In de volgende tabel worden de bijwerkingen samengevat die werden gerapporteerd in het behandelde oog bij klinische studies en/of uit postmarketing ervaring.

Visuele symptomen waargenomen in het contralaterale oog of bilateraal werden ook gerapporteerd.

De bijwerkingen waarvan redelijkerwijs kan worden aangenomen dat er een causaal verband bestaat met de injectieprocedure of JETREA zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende conventie is gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Oogaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> zwevers (floaters), oogpijn, conjunctivale bloeding, chromatopsie*</p> <p><u>Vaak</u> Verminderde gezichtsscherpte*, visuele stoornis¹⁾, gezichtsvelddefect²⁾, wazig zien, retinale bloeding, vitreale bloeding, maculagat*, maculadegeneratie, retinadegeneratie, macula-oedeem³⁾, retina-oedeem⁴⁾, retinale pigmentepitheliopathie, metamorfopsie, conjunctivaal oedeem, ooglidooedeem, vitritis, voorste oogkamer, verschijnselen van ontsteking in de voorste kamer, iritis, fotopsie, conjunctivale hyperemie, oculaire hyperemie, glasvochtmembraanloslating, oogirritatie, droog oog, gevoel van vreemde deeltjes in de ogen, oogpruritus, oogongemak, fotofobie, verhoogde tranenvloed</p> <p><u>Soms</u> Tijdelijke blindheid, subluxatie van lens*, retinale scheur⁵⁾, retinale loslating⁵⁾, nachtblindheid, pupilreactie gestoord, diplopie, hyfema, miose, ongelijke pupillen, cornea-abrasie, ontsteking van de voorste oogkamer, oogontsteking, conjunctivale irritatie</p>
Onderzoeken	<p><u>Zeer vaak</u> Afwijkend retinogram*, afwijkende kleurentest[†]</p> <p><u>Vaak</u> Verhoogde intraoculaire druk, afwijkende maculareflex, afwijkende optische-coherentietomografie (OC T)*</p>

* zie de rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

¹⁾ inclusief wazig zien

²⁾ inclusief scotoma

³⁾ inclusief cystoïde macula-oedeem

⁴⁾ inclusief subretinaal vocht

⁵⁾ voorvallen voorafgaand aan vitrectomie

^{†)} met de Roth 28-hue kleurentest. Zie ook rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verminderde gezichtsscherpte

In de placebogecontroleerde fase III-hoofdstudies (TG-MV-006 en TG-MV-007) vertoonden 7,7% van de patiënten behandeld met JETREA en 1,6% van de patiënten behandeld met placebo een acuut verlies van de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (Best Corrected Visual Acuity - BCVA) van ≥ 2 regels (≥ 10 ETDRS letters) tijdens de eerste week na de injectie zonder andere verklaring voor de verandering. Bij de meeste patiënten behandeld met JETREA (80,6%) was de verminderde gezichtsscherpte verdwenen aan het einde van de studies, maar er waren enkele patiënten die niet herstelden ondanks een vitrectomie. De mediane tijd tot genezing was 22 dagen.

In studie TG-MV-014 had 2,8% van de patiënten behandeld met JETREA en 1,4% van de patiënten met een shambehandeling een acuut verlies van de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (Best Corrected Visual Acuity - BCVA) van ≥ 2 regels tijdens de eerste week na de injectie. Van de 4 met JETREA behandelde patiënten met een acute vermindering van de gezichtsscherpte herstelden er 3 na een vitrectomie. Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen voor controle.

Chromatopsie (inclusief dyschromatopsie en afwijkende kleurentest)

Veranderingen van de kleurentest (inclusief geelachtig zien en afwijkende Roth 28-hue kleurentest) zijn gemeld als een zeer vaak voorkomende bijwerking bij patiënten na de injectie met JETREA. De meerderheid van de gevallen was niet ernstig, licht en genas doorgaans spontaan. De mediane tijd tot genezing was 3 maanden.

Afwijkend retinogram

Elektroretinografische (ERG) veranderingen (a- en b-golf-amplitudeafname) zijn gemeld als een zeer vaak voorkomende bijwerking bij patiënten na de injectie met JETREA; in de meerderheid van de gevallen werden visuele stoornis en dyschromatopsie gemeld.

In studie TG-MV-014 onderging een subgroep van 40 patiënten die werden behandeld met JETREA systematisch een ERG-test; de ERG-veranderingen die waren ontstaan bij 16 van de 40 patiënten genazen bij de meerderheid van de patiënten (13 van de 16). De mediane tijd tot genezing was 6 maanden. De ERG-veranderingen waren niet voorspellend voor negatieve resultaten wat betreft gezichtsscherpte; bij 15 van de 16 patiënten verbeterde de gezichtsscherpte of bleef deze gehandhaafd ten opzichte van de uitgangswaarde.

Retinale breuken (scheuren en loslating)

In de placebogecontroleerde fase III-hoofdstudies (TG-MV-006 en TG-MV-007) werden retinale breuken (scheurtjes en loslating) gemeld bij 1,9 % van de patiënten geïnjecteerd met JETREA vs. 4,3 % bij de patiënten geïnjecteerd met placebo. Het grootste deel van deze voorvallen kwamen voor tijdens of na vitrectomie in beide groepen. De incidentie van retinale loslating die voorkwamen voorafgaand aan de vitrectomie was 0,4 % in de JETREA-groep en geen in de placebogroep, terwijl de incidentie van retinale scheuren (zonder loslating) die voorkwamen voorafgaand aan de vitrectomie 0,2% was in de JETREA-groep en 0,5% in de placebogroep.

In studie TG-MV-014 werd een retinale scheur gemeld bij 1,4% van de patiënten geïnjecteerd met JETREA en bij 6,8% van de patiënten die een shambehandeling kregen; de incidentie van retinale loslating was 1,4% in beide groepen. In de placebogroep deden zich geen voorvallen voor voorafgaand aan een vitrectomie. In de JETREA-groep ontwikkelde 1 patiënt (0,7%) een retinale scheur en retinale loslating tussen dag 0 en dag 7 na de injectie.

Maculagat

In de placebogecontroleerde fase III-hoofdstudies (TG-MV-006 en TG-MV-007) werden voorvallen van een maculagat (waaronder zowel progressie als het ontstaan van nieuwe gaten) gemeld in maand 6 voor 6,7 % van alle patiënten geïnjecteerd met JETREA vs. 9,6 % van de patiënten geïnjecteerd met placebo.

In studie TG-MV-014 werden voorvallen van een maculagat (waaronder zowel progressie als het ontstaan van nieuwe gaten) gemeld in maand 24 bij 15,8% van de patiënten die JETREA kregen vs. 13,5% van de patiënten die een shambehandeling kregen.

De percentages voor vroegtijdige progressie van een volledige dikte maculagat (tot dag 7 na de injectie) bij het RPE (retinaal pigmentepitheel) waren hoger bij de patiënten die werden behandeld met JETREA dan in de sham- of placebogroep. De progressiepercentages na maand 6 waren echter hoger in de sham- of placebogroep dan in de groep die werd behandeld met JETREA. Eventueel aanhouden of progressie van een maculagat moet worden behandeld volgens de gebruikelijke praktijk.

Subluxatie van de lens/phacodonesis

Eén geval van subluxatie van de lens/phacodonesis werd gerapporteerd in klinische studies bij volwassenen en lijkt mogelijk in verband te staan met de behandeling met JETREA. In een studie bij kinderen waarbij JETREA werd beoordeeld als aanvulling op een vitrectomie, werd één geval van subluxatie gemeld bij een premature baby, die één enkele intravitreale injectie kreeg met 0,175 mg JETREA. Subluxatie van de lens werd waargenomen bij 3 diersoorten bij ocriplasmineconcentraties boven de beoogde klinische concentratie (zie rubriek 5.3).

Op basis van de proteolytische activiteit van ocriplasmine, de preklinische en de klinische bevindingen kan de kans op lenssubluxatie of phacodonesis niet worden uitgesloten. Als dit voorval optreedt, moet het worden behandeld volgens de standaard medische praktijk.

Afwijkende optische-coherentietomografie

In studie TG-MV-014 kwam in de uitgangssituatie zeer vaak (65,8% in de JETREA-groep en 62,2% in de shamgroep) in het centrale gebied een onvolledige laag van binnen-/buitensegmenten (IS/OS) voor, ook wel ellipsoïde zone genoemd. Na de behandeling had echter een groter gedeelte van de patiënten in de JETREA-groep een verandering van een intacte IS/OS-laag in de uitgangssituatie naar een onvolledige IS/OS-laag in het centrale gebied op een later tijdstip dan in de shamgroep

(respectievelijk 7,7% en 2,8% op dag 28). Buiten het centrale gebied werden bij maximaal 10% van de patiënten aan JETREA toegeschreven afwijkende aspecten van de IS/OS-laag waargenomen. Loslating van de ellipsoïde zone binnen en buiten het centrale gebied is gemeld in niet-interventionele studies en postmarketingrapporten. In de meerderheid van de gevallen trad binnen 6 maanden herstel op. Subretinaal vocht en tekenen en symptomen van een verstoorde fotoreceptorfunctie, waaronder verminderde gezichtsscherpte (in sommige gevallen ernstig), werden gemeld in combinatie met deze voorvallen.

Zie rubriek 4.4 voor controleaanbevelingen. De gebruikelijke observatie wordt aanbevolen in alle bovengenoemde situaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De klinische gegevens over de effecten van een overdosering met JETREA zijn beperkt. Eén geval van een toevallige overdosering met 0,250 mg ocriplasmine (tweemaal de aanbevolen dosis) werd gemeld. De patiënt had een daling van de BCVA met 21 ETDRS-letters vanaf de uitgangswaarde die op het einde van de studie terugviel tot binnen 9 letters van de uitgangswaarde. De patiënt ontwikkelde ook een lichte conjunctivale hyperemie, oogontsteking en miose die verdwenen met corticosteroïde oogdruppels.

Bij een overdosering wordt een nauwgezette controle aanbevolen. Als een bijwerking optreedt, moet deze worden behandeld volgens de standaard medische praktijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogmiddelen, andere oogmiddelen, ATC-code: S01XA22.

Werkingsmechanisme

Ocriplasmine heeft een proteolytische werking tegen eiwitcomponenten van het glasachtig lichaam en de vitreoretinale interface (VRI) (bijv. laminine, fibronectine en collageen), met als doel de eiwitmatrix die verantwoordelijk is voor de abnormale vitreomaculaire adhesie (VMA) op te lossen. De strakke binding van de eiwitcomponenten binnen het maculagebied van de VRI draagt bij aan de vitreomaculaire tractie (VMT), wat leidt tot een visuele stoornis en/of maculagaten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van JETREA voor de behandeling van vitreomaculaire tractie (VMT) werden beoordeeld in 3 dubbelgeblindeerde studies.

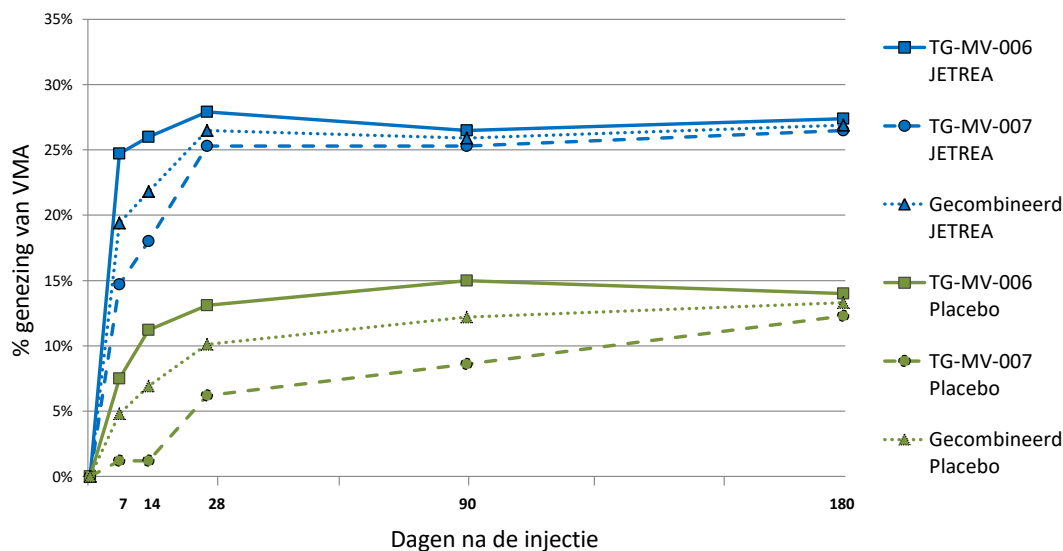
Studie TG-MV-006 en TG-MV-007

De werkzaamheid van JETREA werd aangetoond in 2 centrale multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van 6 maanden bij patiënten met VMT. In totaal werden 652 patiënten (JETREA 464, placebo 188) gerandomiseerd in deze 2 studies.

In beide hoofdstudies was het aantal patiënten dat een genezing van de VMA bereikte op dag 28 (primaire eindpunt) significant ($p \leq 0,003$) hoger in de JETREA-groep vergeleken met de placebogroep. Het verschil bleef statistisch significant tot en met maand 6 in elke studie ($p \leq 0,024$). In de geïntegreerde gegevens bereikte 26,5 % in de JETREA-groep een genezing van de VMA op dag 28

vergeleken met 10,1 % in de placebogroep ($p < 0,001$). Het verschil werd gehandhaafd vanaf dag 7 tot en met maand 6 (**Afbeelding 1**).

Afbeelding 1: Aantal patiënten met genezing van de VMA tot dag 180 (maand 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 en geïntegreerde gegevens)



Op alle dagen na de injectie, $p \leq 0,024$ in TG-MV-006, $p \leq 0,009$ in TG-MV-007, $p < 0,001$ in geïntegreerde gegevens

Patiënten zonder ERM bij de uitgangswaarde hadden meer kans om een VMA genezing op dag 28 te behalen in vergelijking met degenen die ERM bij de uitgangswaarde hadden. In de geïntegreerde gegevens was de mate van genezing van VMA op dag 28 hoger bij patiënten behandeld met JETREA in vergelijking met placebo in beide subgroepen zonder ERM (37,4% vs. 14,3%; $p < 0,001$) en met ERM (8,7% vs. 1,5%; $p = 0,046$).

Patiënten met een kleinere VMA-diameter bij de uitgangswaarde (≤ 1500 micrometer) hadden meer kans om een VMA-genezing op dag 28 te behalen in vergelijking met degenen die een diameter > 1500 micrometer hadden. In de geïntegreerde gegevens was de mate van genezing van VMA op dag 28 hoger bij patiënten behandeld met JETREA in vergelijking met placebo in beide subgroepen met VMA ≤ 1500 micrometer als uitgangswaarde (34,7% vs. 14,6%; $p < 0,001$) en met VMA > 1500 micrometer als uitgangswaarde (5,9% vs. 0%; $p = 0,113$).

In de geïntegreerde gegevens was een volledige dikte maculagat (Full Thickness Macular Hole - FTMH) aanwezig in de uitgangssituatie bij respectievelijk 106/464 (22,8 %) en 47/188 (25 %) patiënten van de JETREA- en de placebogroep. Daarvan was het aantal patiënten dat een sluiting van het FTMH bereikte zonder vitrectomie op dag 28 hoger in de JETREA-groep dan in de placebogroep (respectievelijk 40,6 % vs. 10,6 %; $p < 0,001$). Een verschil bleef gehandhaafd tot en met het eind van de studies (maand 6).

Een significant hoger percentage van met JETREA behandelde patiënten ervoer totale AGVL op dag 28 vergeleken met de met placebo behandelde patiënten (geïntegreerde gegevens: respectievelijk 13,4 % vs. 3,7 %; $p < 0,001$).

Tijdens de studies kon vitrectomie worden uitgevoerd naar het oordeel van de onderzoeker. De met JETREA behandelde patiënten hadden minder vaak een vitrectomie gehad aan het eind van de studie (maand 6) vergeleken met de met placebo behandelde patiënten (geïntegreerde gegevens: respectievelijk 17,7 % vs. 26,6 %; $p = 0,016$).

Een hoger aantal met JETREA behandelde patiënten verbeterde met ≥ 2 of ≥ 3 regels in BCVA (ongeacht een vitrectomie) in maand 6 (respectievelijk 28,0 % en 12,3 %) in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (17,1 % en 6,4 %) (respectievelijk $p = 0,003$ en $p = 0,024$). Ook het

aantal patiënten dat met ≥ 2 of ≥ 3 regels verbeterde in BCVA zonder vitrectomie was in maand 6 in het voordeel van JETREA (23,7 % vs. 11,2 %; $p < 0,001$ voor een verbetering met ≥ 2 regels en 9,7 % vs. 3,7 %; $p = 0,008$ voor een verbetering met ≥ 3 regels).

In de geïntegreerde analyse van de National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) werd een numeriek verschil in het voordeel van JETREA ten opzichte van placebo aangetoond in elke subschaalscore alsmede de samengestelde score. Het verschil voor verbetering in de subschaalscore voor het algemeen zien was statistisch significant (6,1 JETREA vs. 2,1 placebo; $p = 0,024$).

Studie TG-MV-014

De werkzaamheid van JETREA is verder bevestigd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, shamgecontroleerde studie van 24 maanden bij patiënten met VMT die werd afgerond na de goedkeuring van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen. In totaal werden 220 patiënten (JETREA 146, shambehandeling 74) in deze studie gerandomiseerd.

Het gedeelte patiënten dat genezing van VMA bereikte op dag 28 (primair eindpunt) was 41,7% in de JETREA-groep tegenover 6,2% in de shamgroep ($p < 0,001$). Dit effect bleef behouden in de loop van de tijd en bij elk studiebezoek na de injectie lag de genezing van VMA telkens hoger in de JETREA-groep dan in de shamgroep.

In deze studie was FTMH aanwezig in de uitgangssituatie bij respectievelijk 50/145 (34,5%) patiënten in de JETREA-groep en 26/73 (35,6%) patiënten in de shamgroep. Hiervan bereikte 30% van de met JETREA behandelde patiënten en 15,4% van de patiënten in de shamgroep een niet-operatieve sluiting van het FTMH in maand 24. Bij alle patiënten was dit het geval in maand 3.

Het gedeelte patiënten dat een vitrectomie onderging was bij alle bezoeken kleiner in de JETREA-groep dan in de shamgroep. In maand 24 waren de aantallen respectievelijk 48/145 (33,3%) en 32/73 (43%). De meest voorkomende reden voor het uitvoeren van een vitrectomie was FTMH (bij 24,8% van de met JETREA behandelde patiënten en bij 23,3% van de patiënten met een shambehandeling). Het gedeelte patiënten dat een vitrectomie onderging vanwege een voorval van VMA/VMT was 8,3% in de JETREA-groep tegenover 19,2% in de shamgroep.

Het aantal patiënten dat ≥ 2 of ≥ 3 regels winst boekte van de BCVA in maand 6, ongeacht een vitrectomie, was iets hoger in de JETREA-groep (36,2%, 18,6%) dan in de shamgroep (28,6%, 13,1%). In maand 24 was het gedeelte patiënten met een verbetering van ≥ 2 regels van de BCVA ten opzichte van de uitgangssituatie groter in de JETREA-groep dan in de placebogroep (50,5% vs. 39,1%). Het gedeelte patiënten met een verbetering van ≥ 3 regels ten opzichte van de uitgangssituatie was enkel groter in de JETREA-groep (respectievelijk 23,4% vs. 12,8%) in de subgroep die geen FTMH had in de uitgangssituatie. Het aantal verbeteringen van ≥ 2 of ≥ 3 regels van de BCVA zonder vitrectomie was zowel in maand 6 (respectievelijk 26,8%, 14,0% vs. 15,62%, 6,2%) als in maand 24 (respectievelijk 31,9%, 16,8% vs. 11,7%, 4,1%) hoger in de JETREA-groep dan in de shamgroep.

Een groter gedeelte van de patiënten in de JETREA-groep had bij alle bezoeken een verbetering van ≥ 5 punten van de VFQ-25 samengestelde score en de subschaalscores, ongeacht een vitrectomie. In maand 24 had 51,4% van de JETREA-patiënten een verbetering van ≥ 5 punten van de VFQ-25 samengestelde score tegenover 30,1% van de shamgroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met JETREA in alle subgroepen van pediatrische patiënten in de behandeling van vitreomaculaire tractie (VMT), ook wanneer dit geassocieerd is met een maculagat met een diameter kleiner dan of gelijk aan 400 micrometer (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De veiligheid en werkzaamheid van ocriplasmine bij pediatrische patiënten voor wie een vitrectomie was gepland, werden onderzocht in studie TG-MV-009. Eén enkele intravitreale injectie van 0,175 mg (hoger dan de aanbevolen dosis), of placebo, werd 30 tot 60 minuten voor de geplande vitrectomie

geïnjecteerd in het midden van het glasachtig lichaam van 24 ogen van kinderen met een leeftijd tussen 0 en 16 jaar. De voornaamste redenen voor vitrectomie waren retinale loslating en premature retinopathie. De behandeling met ocriplasmine had geen effect op de mate van achterste glasvochtmembraanloslating, mate van vervloeiing van het glasachtig lichaam, mate van onmiddellijke postoperatieve retinale vasthechting, ontwikkeling van proliferatieve vitreo-retinopathie of het stadium van premature retinopathie. De veiligheidsgegevens die werden waargenomen tijdens studie TG-MV-009 waren consistent met het gekende veiligheidsprofiel van JETREA. Op basis van de resultaten van deze studie, wordt het gebruik van JETREA als aanvulling bij een vitrectomie om de scheiding en verwijdering van glasvocht te vergemakkelijken, niet aanbevolen bij kinderen.

Etniciteit

De ervaring bij groepen anders dan blanken is beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De ocriplasmineniveaus in het glasachtig lichaam dalen snel na de intravitreale toediening. In een klinische studie bij patiënten bij wie een vitrectomie werd gepland die 0,125 mg JETREA kregen toegediend (overeenkomend met een theoretische beginconcentratie van 29 µg/ml glasvocht), was de gemiddelde ocriplasmineactiviteit 9 % van de theoretische beginconcentratie 2-4 uur na de injectie en onder het laagste niveau van kwantificatie na 7 dagen.

Vanwege de kleine toegediende dosis (0,125 mg) worden geen detecteerbare niveaus van ocriplasmine in de systemische circulatie verwacht na de intravitreale injectie.

Indien intraveneus toegediend, komt ocriplasmine de endogene eiwitkatabolismebaan binnen waardoor het snel wordt geïnactiveerd via de interacties met proteaseremmer α_2 antiplasmine of α_2 macroglobuline. Het inactieve ocriplasmine/ α_2 antiplasminecomplex wordt geklaard uit de circulatie met een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van verscheidene uren.

Nierfunctiestoornissen

Er werden geen onderzoeken verricht om de farmacokinetische eigenschappen van ocriplasmine te onderzoeken bij patiënten met nierfunctiestoornissen omdat de systemische blootstelling naar verwachting zeer laag zal zijn na de intravitreale toediening.

Leverfunctiestoornissen

Er werden geen onderzoeken verricht om de farmacokinetische eigenschappen van ocriplasmine te onderzoeken bij patiënten met leverfunctiestoornissen omdat de systemische blootstelling naar verwachting zeer laag zal zijn na de intravitreale toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De intravitreale toxiciteit van ocriplasmine werd geëvalueerd bij konijnen, apen en minivarkens. Ocriplasmine veroorzaakte een ontstekingsreactie en tijdelijke ERG-veranderingen bij konijnen en apen, terwijl er bij minivarkens geen ontsteking of ERG-veranderingen werden waargenomen. Bij konijnen en apen neigde de incidentie van celinfiltraten in het glasvocht in de loop van de tijd op te lossen. Bij apen was na toediening van 125 µg/oog (68 µg/ml glasvocht) het ERG volledig hersteld tegen dag 55. Subluxatie van de lens werd waargenomen bij de 3 species bij ocriplasmineconcentraties op of boven 41 µg/ml glasvocht, een concentratie boven de beoogde klinische concentratie van 29 µg/ml. Dit effect bleek dosisgerelateerd te zijn en werd vastgesteld bij alle dieren die intravitreaal ocriplasmine meer dan eens kregen toegediend. Pathologische veranderingen door een intraoculaire bloeding werden waargenomen bij konijnen en apen. Het blijft onduidelijk of deze bloeding te wijten is aan de injectieprocedure zelf of aan de toediening van ocriplasmine. Er werd geen systemische toxiciteit waargenomen na de intravitreale toediening van ocriplasmine.

De systemische toxiciteit van ocriplasmine werd geëvalueerd bij zowel ratten als honden. Een intraveneuze toediening van 10 mg/kg werd doorgaans goed verdragen bij zowel ratten als honden, als enkelvoudige dosis en als herhaalde dosis.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot carcinogeniciteit, mutageniciteit of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride (NaCl)
Mannitol
Citroenzuur
Natriumhydroxide (NaOH) (voor pH-aanpassing)
Waterstofchloride (HCl) (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar indien bewaard in de vriezer ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$)

Na ontdooiing

De ongeopende injectieflacon in zijn originele verpakking, beschermd tegen licht, mag in de koelkast (2 °C tot 8 °C) tot 1 week bewaard worden. De nieuwe in-gebruik vervaldatum moet worden berekend en genoteerd op de verpakking voordat het in de koelkast wordt gezet.

Eens uit de vriezer of de koelkast verwijderd, kan het geneesmiddel tot 8 uur onder 25 °C bewaard worden. Aan het einde van deze periode moet het product gebruikt of vernietigd worden.

De injectieflacon niet opnieuw invriezen na ontdooiing.

Na opening

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na opening worden gebruikt. De injectieflacon en eventueel ongebruikte oplossing moeten na het eenmalige gebruik worden vernietigd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing/opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,3 ml oplossing in een injectieflacon (type I glas) afgesloten met een chloorbutylrubberen stop en een blauwe polypropyleen flip-off dop. Een verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

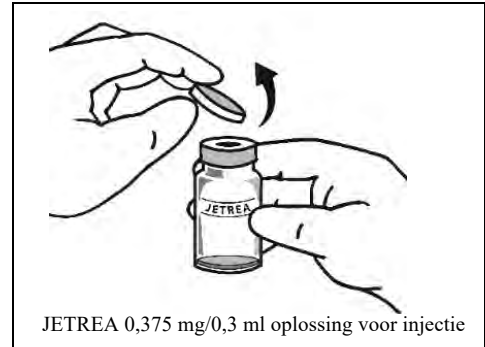
JETREA 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie is een gebruiksklaar verdunde toepassingsvorm waarbij geen verdere verdunning nodig is. Slechts 0,1 ml van de totale 0,3 ml oplossing in de

injectieflacon moet worden toegediend. Het overblijvend volume moet vóór injectie worden verwijderd om een enkele dosis van 0,1 ml met 0,125 mg ocriplasmine toe te dienen.

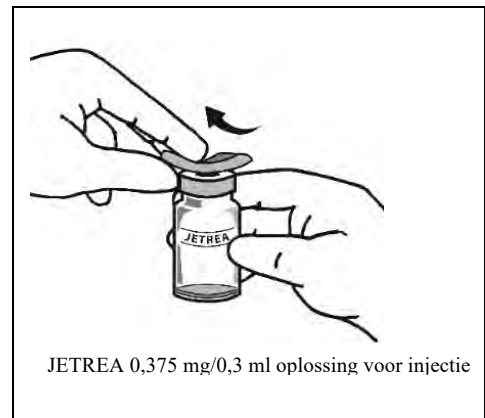
Instructies voor gebruik

1. Haal de injectieflacon uit de vriezer en laat deze op kamertemperatuur ontdooien (duurt ongeveer 2 minuten).

2. Verwijder de beschermende blauwe polypropyleen flip-off dop van de injectieflacon zodra het concentraat volledig ontdooid is.

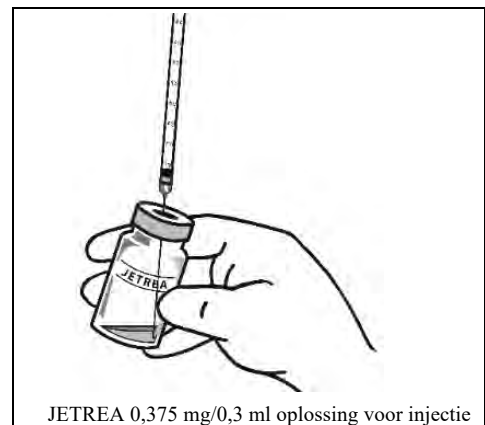


3. Desinfecteer de bovenzijde van de injectieflacon met een alcoholdoekje.

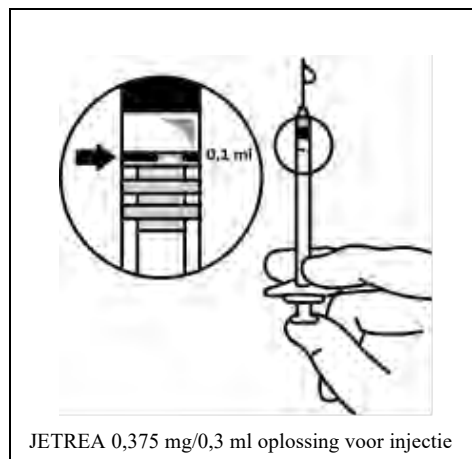


4. Voer een visuele inspectie van de injectieflacon uit op zichtbare deeltjes. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes mag worden gebruikt.

5. Zuig de verdunde oplossing volledig op, gebruikmakend van een aseptische techniek, via een geschikte steriele naald (houd de flacon wat schuin om het opzuigen te vergemakkelijken) en gooi de naald weg na het opzuigen van de inhoud van de flacon. Gebruik deze naald niet voor de intravitreale injectie.



6. Vervang de naald door een geschikte steriele naald, verwijder nauwgezet de overmaat aan volume uit de spuit door de plunjer traag in te drukken zodat de tip van de plunjer op één lijn ligt met de streep van 0,1 ml op de spuit (overeenkomend met 0,125 mg ocriplasmine).



7. Injecteer 0,1 ml van de oplossing onmiddellijk in het midden van het glasachtig lichaam.
8. Vernietig de injectieflacon en eventueel niet-gebruikte oplossing na het eenmalige gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/819/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2013
Datum van laatste verlenging: 8 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering in elke lidstaat zal de vergunninghouder een educatief programma overeenkomen met de bevoegde nationale registratieautoriteit.

De vergunninghouder zal erop toezien dat, na overleg en overeenstemming met de bevoegde nationale registratieautoriteit in elke lidstaat waar JETREA op de markt zal worden gebracht, ten tijde van lancering en na lancering, al het medisch personeel van wie verwacht wordt dat ze JETREA gaan gebruiken, worden voorzien van de volgende onderdelen:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Patiënteninformatiepakketten

Het patiënteninformatiepakket moet in druk en audioformaat ter beschikking worden gesteld, en de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- Patiëntenbijsluiters
- Hoe moet u zich voorbereiden op behandeling met Jetrea?
- Hoe wordt de behandeling met Jetrea gegeven?
- Wat zijn de stappen na behandeling met Jetrea?
- Belangrijkste klachten en symptomen van ernstige bijwerkingen
- Wanneer moet u met spoed hulp van uw arts inroepen?

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JETREA 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie
ocriplasmine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon bevat 0,375 mg ocriplasmine in 0,3 ml oplossing (1,25 mg/ml). Dit zorgt voor een bruikbare hoeveelheid om een eenmalige dosis van 0,1 ml met 0,125 mg ocriplasmine toe te dienen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, mannitol, citroenzuur, natriumhydroxide, waterstofchloride, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Reeds verdund
Alleen voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intravitreaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer.
Na ontdooiing, kan de ongeopende injectieflacon tot 1 week in de koelkast bewaard worden. Gebruik ontdooide oplossing voor: ----/----/----

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/819/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injectie
ocriplasmine
Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

JETREA, 0,375 mg/0,3 ml, oplossing voor injectie Ocriplasmine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Jetrea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Jetrea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Jetrea bevat de werkzame stof ocriplasmine.

Jetrea wordt gebruikt om volwassenen te behandelen die een oogziekte hebben, genaamd vitreomaculaire tractie (VMT), ook wanneer deze oogziekte geassocieerd is met een klein gaatje in de macula (centrale deel van de lichtgevoelige laag aan de achterzijde van het oog).

VMT wordt veroorzaakt door tractie als gevolg van een aanhoudende verkleving van het glasachtig lichaam (geleiachtig materiaal in het achterste gedeelte van het oog) aan de macula. De macula zorgt voor het centrale zien dat nodig is voor dagelijkse taken zoals autorijden, lezen en het herkennen van gezichten. VMT kan symptomen veroorzaken zoals een vertekend of afgenomen zien. Als de ziekte zich verder ontwikkelt, kan de tractie uiteindelijk leiden tot de vorming van een maculagat.

Jetrea werkt door het glasvocht van de macula los te maken en het maculagat, indien er een aanwezig is, te helpen sluiten. Dit kan de symptomen veroorzaakt door VMT verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een infectie in of rond het oog of u vermoedt dat u een infectie in of rond het oog kan hebben.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts/oogarts voordat u dit middel toegediend krijgt.

Jetrea wordt toegediend via een injectie in het oog. Uw arts/oogarts zal uw situatie controleren voor het geval u een infectie of eventuele complicaties krijgt na de injectie. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts/oogarts als u na een injectie met Jetrea een van de oogsymptomen krijgt die worden beschreven in rubriek 4.

U krijgt Jetrea niet tegelijkertijd in beide ogen toegediend.

U krijgt Jetrea niet meer dan één keer in hetzelfde oog toegediend.

Vertel uw arts/oogarts als u een oogaandoening of oogbehandeling heeft of heeft gehad. Uw arts/oogarts beslist of Jetrea een geschikte behandeling voor u is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen relevante toepassing van Jetrea bij kinderen en bij jongeren jonger dan 18 jaar. Het gebruik van Jetrea wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiëntengroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Jetrea nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts/oogarts. Informeer uw arts/oogarts als u onlangs een injectie van een geneesmiddel in het oog hebt gehad. Er zal rekening worden gehouden met deze informatie bij het beoordelen of en wanneer Jetrea in hetzelfde oog kan worden geïnjecteerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met het gebruik van Jetrea bij zwangere vrouwen of tijdens het geven van borstvoeding. Jetrea mag tijdens de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding niet worden gebruikt, tenzij uw arts/oogarts van mening is dat dit noodzakelijk is. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts/oogarts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na de behandeling met Jetrea kunt u tijdelijk een verminderd zien hebben. Als dit gebeurt, mag u geen voertuigen besturen of instrumenten of machines gebruiken tot uw zien weer verbetert.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Jetrea moet worden gegeven door een gekwalificeerde oogarts (oogspecialist) die ervaring heeft met het geven van injecties in het oog.

Jetrea wordt gegeven als een enkelvoudige injectie in het aangetaste oog. De aanbevolen dosis is 0,125 mg.

Uw arts/oogarts kan u vragen om antibioticumogdruppels te gebruiken voor en na de injectie om een mogelijke ooginfectie te voorkomen.

Op de dag van de injectie geeft uw arts/oogarts u antimicrobiële oogdruppels en maakt hij/zij uw oog en ooglid zorgvuldig schoon om een infectie te voorkomen. Uw arts/oogarts geeft u ook een lokale verdoving om eventuele pijn van de injectie te voorkomen.

Na de injectie controleert uw arts/oogarts uw zien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts/oogarts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts/oogarts als u een van de volgende symptomen ontwikkelt na injectie van Jetrea. Uw arts/oogarts zal uw situatie controleren en zal, indien nodig, corrigerende maatregelen nemen.

- Een **ernstige** vermindering van het zien is gemeld bij maximaal 1 op de 10 patiënten binnen één week na de behandeling met Jetrea. Dit is over het algemeen omkeerbaar en verdwijnt doorgaans zonder behandeling.
- Symptomen zoals oogpijn, **verergerende** roodheid van de ogen, **ernstig** wazig of verminderd zien, **verhoogde** lichtgevoeligheid of **verhoogd** aantal donkere zwevende vlekken in het gezichtsveld (floaters) werden ook waargenomen bij maximaal 1 op 10 patiënten en kunnen wijzen op een infectie, bloeding, loslating of scheur van het netvlies of een verhoging van de druk in het behandelde oog.
- Symptomen zoals wijzigingen in het zien, dubbel zien, hoofdpijn, wazig zien in de nabijheid van licht, misselijkheid en braken werden bij maximaal 1 op de 100 patiënten gemeld en kunnen wijzen op het verplaatsen of wiebelen van de lens in het oog uit zijn normale positie.

Neem contact op met uw arts/oogarts als u een van onderstaande bijkomende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- donkere zwevende vlekken in het gezichtsveld ('floaters')
- oogpijn
- bloeding van het oogoppervlak
- verandering van het kleurenzien

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 patiënten):

- afname van het gezichtsvermogen die ernstig kan zijn
- verstoord zien
- afname van het gezichtsvermogen of blinde vlekken in delen van het gezichtsveld
- wazig zien
- bloeding in het oog
- blinde vlek of blind gebied in het midden van het gezichtsveld
- vertekend zien
- zwelling van het oogoppervlak
- zwelling van het ooglid
- ontsteking van het oog
- lichtflitsen in het oog
- roodheid van de ogen
- irritatie aan het oogoppervlak
- droog oog
- het gevoel iets in het oog te hebben
- jeuk aan het oog
- oogongemak
- lichtgevoeligheid
- verhoogde traanproductie

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 patiënten):

- tijdelijk sterk verminderd gezichtsvermogen
- moeilijkheden om 's nachts of bij gedempt licht goed te zien
- verstoring van de reactie van uw oog op het licht waardoor u gevoeliger kunt zijn voor licht (pupilreactie verstoord)
- dubbel zien
- ophoping van bloed in het voorste deel van het oog
- abnormale samentrekking van de pupil (zwart gedeelte in het midden van het oog)
- verschillende pupilgrootten
- een kras of schaafwond van de cornea (doorzichtige laag die de voorkant van het oog bedekt)

Sommige tests en beeldvormende onderzoeken van de achterzijde van het oog (netvlies) bleken afwijkend na toediening van Jetrea. Uw arts is hiervan op de hoogte en houdt hier rekening mee bij de controle van uw oog.

Sommige effecten (zoals flitsen, floaters) kunnen in sommige gevallen ook worden waargenomen in het onbehandelde oog.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts/oogarts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Informatie over de bewaring en de periode waarbinnen Jetrea moet worden gebruikt nadat het is ontdooid, worden beschreven in de rubriek die alleen bestemd is voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Uw oogarts/arts of apotheker is verantwoordelijk voor de bewaring van dit geneesmiddel en voor het correct weggooien van ongebruikte oplossing.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ocriplasmine. Eén injectieflacon Jetrea bevat 0,375 mg ocriplasmine in 0,3 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride (NaCl), mannitol, citroenzuur, natriumhydroxide (NaOH) (voor pH aanpassing), waterstofchloride (HCl) (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Hoe ziet Jetrea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Jetrea is een oplossing voor injectie in een injectieflacon. De oplossing is helder en kleurloos. Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

Fabrikant

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
België

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Jetrea moet worden toegediend door een gekwalificeerde oogarts die ervaring heeft met intravitreale injecties. De diagnose van vitreomaculaire tractie (VMT) moet bestaan uit een volledig klinisch beeld inclusief de voorgeschiedenis van de patiënt, klinische controle en onderzoek gebruikmakend van momenteel aanvaarde diagnostische instrumenten, zoals optische-coherentietomografie (OCT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml oplossing voor injectie is een gebruiksklaar verdunde toepassingsvorm waarbij geen verdere verdunning nodig is. De aanbevolen dosis is 0,125 mg in 0,1 ml van de oplossing, eenmalig als enkelvoudige dosis via intravitreale injectie toegediend in het aangetaste oog. Elke injectieflacon mag slechts eenmaal worden gebruikt en voor de behandeling van één oog. Behandeling van het andere oog met Jetrea, gelijktijdig of binnen de 7 dagen van de initiële injectie, wordt niet aanbevolen om het verloop na injectie op te volgen, inclusief de mogelijkheid tot verminderd zien in het geïnjecteerde oog. Herhaalde toediening in hetzelfde oog wordt niet aanbevolen.

Zie rubriek 4.4 van de Samenvatting van de Productkenmerken voor instructies over controle na de injectie.

Injectieflacon voor eenmalig gebruik, uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik.

Preoperatieve antibioticumdruppels kunnen toegediend worden naar het oordeel van de behandelende oogarts.

De intravitreale injectieprocedure moet worden uitgevoerd onder gecontroleerde aseptische omstandigheden, dit impliceert een chirurgische desinfectie van de handen, het gebruik van steriele handschoenen, een steriel laken, een steriel ooglid-speculum (of equivalent) en de beschikbaarheid van steriele paracentese (indien nodig). De periculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak moeten worden gedesinfecteerd en adequate anesthesie en een topisch breedspectrum microbicide moeten worden toegediend voorafgaand aan de injectie volgens de standaard medische praktijk.

Slechts 0,1 ml van de totale 0,3 ml oplossing in de injectieflacon moet worden toegediend. Het overblijvend volume moet vóór injectie worden verwijderd om een enkele dosis van 0,1 ml met 0,125 mg ocriplasmine toe te dienen.

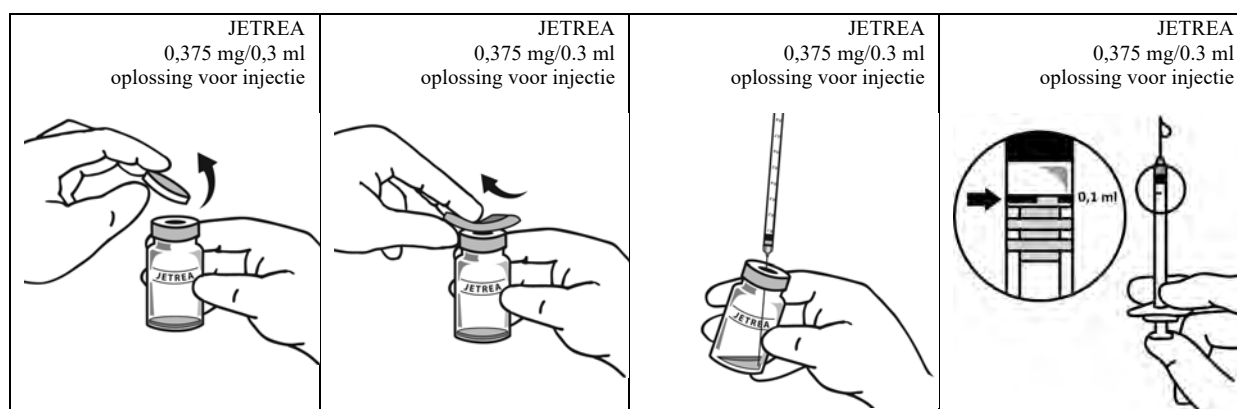
De injectienaald moet 3,5-4,0 mm achter de limbus worden ingebracht, gericht op het midden van de vitreale holte, waarbij de horizontale meridiaan wordt vermeden. Het injectievolume van 0,1 ml wordt vervolgens ingebracht in het midden van het glasachtig lichaam.

Instructies voor gebruik

1. Haal de injectieflacon uit de vriezer en laat deze op kamertemperatuur ontdooien (duurt ongeveer 2 minuten).
2. Verwijder de beschermende blauwe polypropyleen flip-off dop van de injectieflacon zodra de oplossing volledig ontdooit is (**Afbeelding 1**).
3. Desinfecteer de bovenzijde van de injectieflacon met een alcoholdoekje (**Afbeelding 2**).
4. Voer een visuele inspectie van de injectieflacon uit op zichtbare deeltjes. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes mag worden gebruikt.

5. Zuig de oplossing volledig op, gebruikmakend van een aseptische techniek, via een geschikte steriele naald (houd de flacon wat schuin om het opzuigen te vergemakkelijken) **(Afbeelding 3)** en gooi de naald weg na het opzuigen van de inhoud van de flacon. Gebruik deze naald niet voor de intravitreale injectie.
6. Vervang de naald door een geschikte steriele naald, verwijder nauwgezet de overmaat aan volume uit de spuit door de plunjer traag in te drukken zodat de tip van de plunjer op één lijn ligt met de streep van 0,1 ml op de spuit (overeenkomend met 0,125 mg ocriplasmine) **(Afbeelding 4)**.
7. Injecteer 0,1 ml van de oplossing onmiddellijk in het midden van het glasachtig lichaam.
8. Vernietig de injectieflacon en eventueel niet-gebruikte oplossing na het eenmalige gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.



Afbeelding 1

Afbeelding 2

Afbeelding 3

Afbeelding 4

Informatie over de bewaring

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en op de kartonnen doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de vriezer ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Na ontdooiing

De ongeopende injectieflacon in zijn originele verpakking, beschermd tegen licht, kan bewaard worden in de koelkast (2 °C tot 8 °C) tot 1 week. De nieuwe in-gebruik vervaldatum moet worden berekend en genoteerd op de verpakking voordat het in de koelkast wordt gezet.

Eens uit de diepvriezer of de koelkast verwijderd, kan het geneesmiddel tot 8 uur onder 25 °C bewaard worden. Aan het einde van deze periode moet het product gebruikt of verwijderd worden.

De injectieflacon niet opnieuw invriezen na ontdooiing.

Na opening

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na opening worden gebruikt. De injectieflacon en eventueel ongebruikte oplossing moeten na het eenmalige gebruik worden vernietigd.