

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JETREA 0,375 mg/0,3 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ocriplasmin * 0,375 mg în 0,3 ml soluție (1,25 mg/ml). Această formă farmaceutică permite o cantitate disponibilă pentru o doză unică a 0,1 ml, care conține ocriplasmin 0,125 mg.

*Ocriplasmin este o formă trunchiată a plasmei umane produsă cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant într-un sistem de expresie *Pichia pastoris*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).
Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

JETREA este indicat la adulți pentru tratamentul tracțiunii vitreomaculare (TVM), inclusiv când este asociată cu gaura maculară, cu diametrul mai mic sau egal cu 400 microni (vezi punctul. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

JETREA trebuie administrat de un oftalmolog, cu experiență în injectarea intravitroasă. Diagnosticul de tracțiune vitreomaculară (TVM) trebuie să aibă la bază un tablou clinic complet, incluzând istoricul medical al pacientului, examinări clinice și investigații realizate cu ajutorul instrumentelor de diagnosticare curente, cum este tomografia optică coerentă (OCT).

Doze

JETREA 0,375 mg/0,3 ml soluție injectabilă este o formă farmaceutică “diluată în prealabil” pentru care nu mai este necesară nici o diluare ulterioară. Doza recomandată este de 0,125 mg în 0,1 ml soluție administrată prin injecție intravitroasă în ochiul afectat o singură dată ca doză unică. Fiecare flacon trebuie utilizat doar o singură dată și pentru tratamentul unui singur ochi. Nu se recomandă tratamentul cu JETREA la celălalt ochi în aceeași zi sau în decurs de 7 zile de la injectarea inițială, pentru a permite monitorizarea evoluției post-injecție, inclusiv potențialul de scădere a acuității vizuale a ochiului tratat. Nu se recomandă administrarea repetată în același ochi (vezi punctul 4.4).

Vezi punctul 4.4 pentru instrucțiuni privind monitorizarea după injecție.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu JETREA la pacienții cu insuficiență renală. Nu se anticipează nicio necesitate de ajustare a dozei sau niciun considerent special pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi punctul 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu JETREA la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se anticipează nicio necesitate de ajustare a dozei sau niciun considerent special pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi punctul 5.2).

Vârstnici

Pacienții vârstnici au fost studiați în cadrul studiilor clinice. Nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Copii și adolescenți

Nu există utilizări relevante ale JETREA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în indicația tracțiune vitreomaculară (TVM), inclusiv când este asociată cu gaura maculară cu diametrul mai mic sau egal cu 400 microni. Datele disponibile în prezent privind utilizarea la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1.

Mod de administrare

Flacon de unică folosință, exclusiv pentru administrare intravitroasă.

Preoperator, pot fi administrate picături cu antibiotic, la indicația medicului oftalmolog curant.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Procedura de injectare intravitroasă trebuie efectuată în condiții aseptice controlate, care includ dezinfectarea chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unui câmp steril, a unui speculum steril pentru pleoape (sau un echivalent) și posibilitatea efectuării unei paracenteze în condiții sterile (dacă este necesar). Țesutul cutanat periocular, pleoapa și suprafața oculară trebuie dezinfectate iar înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid local cu spectru larg, conform practicii medicale standard.

Doar un volum de 0,1 ml din totalul de 0,3 ml soluție din flacon trebuie administrat. Orice volum în exces trebuie eliminat înainte de injectare pentru a asigura administrarea unei doze unice a 0,1 ml, care conține 0,125 mg ocriplasmin.

Pentru informații privind manevrarea medicamentului, vezi punctul 6.6.

Acul pentru injectare trebuie introdus 3,5-4,0 mm în spatele limbului, țintind centrul cavității vitroase, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de injectat de 0,1 ml este ulterior introdus în mijlocul corpului vitros.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
Infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea după injectare

JETREA se administrează numai prin injectare intravitroasă. Injecțiile intravitroase au fost asociate cu inflamație/infecție intraoculară, hemoragie intraoculară și tensiune intraoculară crescută (PIO). Trebuie întotdeauna utilizate tehnici aseptice de injectare. Ca urmare a injectării intravitroase, pacienții trebuie monitorizați pentru prezența oricăror reacții adverse, cum sunt (dar fără a se limita la) inflamația/infecția intraoculară și creșterea PIO. În decurs de 60 de minute de la injectarea JETREA s-au observat creșteri temporare ale presiunii intraoculare, inclusiv orbirea temporară și lipsă a irigării la nivelul nervului optic. Monitorizarea creșterilor presiunii intraoculare poate consta într-o verificare a irigării originii nervului optic imediat după injectare și în efectuarea unei tonometrie în decurs de 30 de minute de la injectare. Inflamația/infecția intraoculară poate fi evaluată utilizând biomicroscopia, între 2 și 7 zile după injectare. Pacienții trebuie instruiți în vederea raportării fără întârziere a simptomelor care sugerează inflamația/infecția intraoculară sau oricare alte simptome vizuale sau oculare. Dacă apar oricare dintre evenimentele de mai sus, pacientul trebuie tratat conform practicii medicale standard.

Tratamentul bilateral

Siguranța și eficacitatea JETREA în cazul administrării concomitente la nivelul ambilor ochi nu a fost studiată. Prin urmare, administrarea concomitentă la ambii ochi nu este recomandată.

Administrarea repetată

Administrarea repetată de JETREA în același ochi nu a fost studiată în mod adecvat și, prin urmare, nu este recomandată.

Populații pentru care nu sunt disponibile sau sunt disponibile date limitate

JETREA nu a fost studiată la pacienții cu găuri maculare cu diametru mare (>400 microni), miopie accentuată (>8 dioptrii sferice de corecție sau lungime axială >28 mm), afachie, antecedente de detașare retiniană regmatogenă, instabilitate zonală a cristalinului, intervenție chirurgicală oculară recentă sau injecție intraoculară (inclusiv terapie cu laser), retinopatie diabetică proliferativă, retinopatii ischemice, ocluzii venoase retiniene, degenerescență maculară exudativă legată de vârstă (DMLV) și hemoragie vitroasă. Tratamentul nu este recomandat la astfel de pacienți.

Experiența la pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă sau antecedente de uveită (inclusiv inflamație severă activă) sau traume oculare semnificative este limitată. Este necesară precauție atunci când se tratează astfel de pacienți.

Alte atenționări

Nu se poate exclude potențialul apariției unei subluxații a cristalinului sau a facodonezis. Dacă acest eveniment apare, trebuie tratat conform practicilor medicale standard. Pacienții trebuie monitorizați în mod corespunzător (vezi punctele 4.8 și 5.3).

Efectul ocriplasminului (în mod special în privința inducerii rezolvării adeziunii vitreomaculare sau cauzării detașării posterioare totale a corpului vitros [DPV]) este redus în cazul pacienților cu membrană epiretiniană (MER) sau un diametru al AVM >1500 microni (vezi punctul 5.1).

Există un risc de scădere semnificativă dar temporară a acuității vizuale, în timpul primei săptămâni după injecție. Pacienții trebuie monitorizați în mod corespunzător (vezi punctul 4.8).

Examinările oftalmologice pot avea rezultate anormale după administrarea JETREA. Acestea includ tomografie în coerența optică (OCT), oftalmoscopie (reflex foveal), testul vederii culorilor (Roth 28-hue) și ERG câmp complet. Acest lucru trebuie avut în vedere când se utilizează aceste teste pentru diagnosticarea sau monitorizarea acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Ocriplasmin este o enzimă proteolitică cu activitate de serin protează, care poate fi prezentă la nivelul ochiului timp de câteva zile după injecția intravitroasă (vezi punctul 5.2). Administrarea în asociere temporală strânsă cu alte medicamente la nivelul aceluiași ochi poate afecta activitatea ambelor medicamente și, prin urmare, nu este recomandată.

Nu sunt disponibile date clinice despre utilizarea concomitentă a ocriplasmin și inhibitorilor factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și, prin urmare, această utilizare nu este recomandată.

Nu sunt anticipate interacțiuni sistemice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea JETREA la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere. Expunerea sistemică la JETREA este de așteptat să fie

foarte scăzută după injectarea intravitroasă. JETREA trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile potențiale.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă JETREA se elimină în laptele uman. JETREA trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile potențiale.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul JETREA asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Injectarea intravitroasă cu JETREA poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza tulburărilor de vedere temporare posibile (vezi punctul 4.8). În aceste cazuri, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, până când tulburările de vedere nu s-au rezolvat.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mai mult de 1400 pacienți au fost tratați cu doza recomandată de 0,125 mg JETREA în cadrul studiilor clinice intervenționale.

Toate reacțiile adverse au fost oculare. În 3 studii clinice, cu urmărire de la 6 luni (TG-MV-006 și TG-MV-007) la 24 luni (TG-MV-014), cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost flocoanele vitroase, durerea oculară, fotopsia și cromatopsia, precum și hemoragia conjunctivală ca urmare a procedurii de injectare. Majoritatea reacțiilor adverse au avut loc în decursul primei săptămâni după injectare. Majoritatea acestor reacții nu au fost grave, au fost ușoare până la moderate ca intensitate și s-au rezolvat în 2 până la 3 săptămâni. Informații privind rezolvarea anumitor evenimente, cum sunt cromatopsia și modificările ERG, pot fi găsite în alineatul relevant din secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Reacțiile adverse cele mai relevante din punct de vedere clinic au inclus orbire tranzitorie, ruptură retiniană, detașare retinariană, subluxație a cristalinului și agravarea găurii maculare.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următorul tabel sintetizează reacțiile adverse raportate la nivelul ochiului tratat în studiile clinice și/sau din experiența acumulată după punerea pe piață.

De asemenea, au fost raportate simptome vizuale la ochiul colateral sau la nivelul ambilor ochi.

Reacțiile adverse cu o posibilitate moderată de cauzalitate legată de procedura de injectare sau induse de administrarea JETREA sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări oculare	<p><u>Foarte frecvente</u> Flocoane vitroase, durere oculară, hemoragie conjunctivală, cromatopsie*</p> <p><u>Frecvente</u> Acuitate vizuală redusă*, afectare a funcției vizuale¹⁾, defect de câmp vizual²⁾, vedere încețoșată, hemoragie retiniană, hemoragie vitroasă, gaură maculară*, degenerare maculară, degenerare retiniană, edem macular³⁾, edem retinian⁴⁾, epiteliopatie de pigment retinian, metamorfopsie, edem conjunctival, edem la nivelul pleoapelor, vitrită, celularitatea camerei anterioare, episoade luminoase în camera anterioară, iritită, fotopsie, hiperemie conjunctivală, hiperemie oculară, detașarea a corpului vitros, iritație oculară, xeroftalmie, senzație de corp străin în ochi, prurit ocular, disconfort ocular, fotofobie, lacrimație crescută</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Orbire temporară, subluxație a cristalinului*, ruptură retiniană⁵⁾, detașare retiniană⁵⁾, orbire nocturnă, afectare a reflexului pupilar, diplopie, hifemă, mioză, pupile inegale, abraziune corneană, inflamație la nivelul camerei anterioare, inflamație oculară, iritație conjunctivală</p>
Investigații diagnostice	<p><u>Foarte frecvente</u> Retinogramă anormală*, rezultate anormale la testul de vedere a culorilor†</p> <p><u>Frecvente</u> Presiune intraoculară crescută, reflex macular anormal, rezultate anormale la tomografia în coerență optică (OCT)*</p>

* vezi punctul "Descrierea reacțiilor adverse selectate"

1) inclusiv vedere redusă

2) inclusiv scotoame

3) inclusiv edem macular cistoid

4) inclusiv lichid subretinian

5) evenimente care s-au produs anterior vitrectomiei

† utilizând testul Roth 28 de vedere a nuanțelor culorilor. Vezi și pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reducerea funcției vizuale

În studii pivot de fază III placebo controlate (TG-MV-006 și TG-MV-007), 7,7% dintre pacienții tratați cu JETREA și 1,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o pierdere acută a acuității vizuale cu corecție (AVcc) ≥ 2 linii (≥ 10 litere ETDRS) în timpul primei săptămâni după injectare, fără o altă posibilă explicație a acestei schimbări. Scăderea acuității vizuale s-a rezolvat până la sfârșitul studiilor la majoritatea pacienților tratați cu JETREA (80,6%), dar au existat unii pacienți care nu s-au recuperat în ciuda vitrectomiei. Timpul median până la rezolvare a fost de 22 zile.

În studiul TG-MV-014, 2,8% dintre pacienții tratați cu JETREA și 1,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o pierdere acută a acuității vizuale cu corecție ≥ 2 linii în timpul primei săptămâni după injectare. Dintre cei 4 pacienți tratați cu JETREA cu scădere acută a acuității vizuale, 3 pacienți s-au recuperat după vitrectomie. Vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea.

Cromatopsia (inclusiv discromatopsie și rezultate anormale la testul de vedere a culorilor)

Modificările deficienței de vedere a culorilor (inclusiv vedere cu tentă de galben și rezultate anormale la testul Roth 28 de vedere a nuanțelor culorilor) au fost raportate ca reacție adversă foarte frecventă la pacienții tratați cu JETREA. Majoritatea reacțiilor nu au fost grave, au fost ușoare și în general s-au rezolvat spontan. Media de timp pentru rezolvarea acestora a fost de 3 luni.

Retinograma anormală

Modificările electroretinografice (ERG) (descreștere a amplitudinii undelor a și b) au fost raportate ca reacții adverse foarte frecvente la pacienții tratați cu JETREA; în majoritatea cazurilor s-au raportat și afectarea vederii și cromatopsie.

În studiul TG-MV-014, un subgrup de 40 pacienți cărora li s-a administrat JETREA a fost supus în mod sistematic testării ERG; modificările ERG care au apărut la 16 dintre cei 40 pacienți s-au rezolvat în majoritatea cazurilor (13 din 16). Media de timp pentru rezolvare a fost de 6 luni. Modificările ERG nu au preconizat rezultate negative privind acuitatea vizuală; acuitatea vizuală s-a îmbunătățit sau s-a menținut la 15 din 16 pacienți, comparativ cu momentul inițial.

Rupturi retiniene (dezlipiri și detașări)

În cadrul studiilor pivot de fază III placebo controlate (TG-MV-006 și TG-MV-007), rupturile retiniene (dezlipiri și detașări) au fost raportate la 1,9% dintre pacienții tratați cu JETREA, comparativ cu 4,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Majoritatea acestor evenimente au apărut în timpul sau după vitrectomie, la ambele grupuri.

În studiul TG-MV-014, s-a raportat ruptură retiniană la 1,4% dintre pacienții tratați cu JETREA și la 6,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; incidența detașării retiniene a fost de 1,4% în ambele brațe de tratament. În grupul la care s-a administrat placebo, nu au avut loc evenimente înainte de vitrectomie. În grupul la care s-a administrat JETREA, 1 pacient (0,7%) a dezvoltat ruptură retiniană și detașare retiniană între Ziua 0 și Ziua 7 după administrarea injecției.

Gaura maculară

În cadrul studiilor pivot de fază III placebo controlate (TG-MV-006 și TG-MV-007), evenimente de apariție a unei găuri la nivelul maculei (inclusiv agravare și apariție nouă) au fost raportate la 6,7% din numărul total de pacienți tratați cu JETREA comparativ cu 9,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, în Luna 6.

În studiul TG-MV-014, evenimente de apariție a unei găuri la nivelul maculei (inclusiv agravare și apariție nouă) au fost raportate la 15,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat JETREA comparativ cu 13,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în Luna 24.

Ratele de agravare prematură a găurii maculare pe toată grosimea (până în Ziua 7 post-injecție) la nivelul EPR (epiteliului pigmentar retinian) sunt mai mari la pacienții tratați cu JETREA, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Cu toate acestea, ratele de agravare după Luna 6, au fost mai mari la pacienții la care s-a administrat placebo, decât la pacienții tratați cu JETREA. Orice persistență sau agravare a găurii maculare trebuie tratată conform practicii uzuale.

Subluxația cristalinului/facodonezis

În cadrul studiilor clinice efectuate la adulți a fost raportat un caz de subluxație a cristalinului/facodonezis, posibil corelat cu tratamentul cu JETREA. În cadrul unui studiu pediatric de evaluare a JETREA drept un substitut al vitrectomiei, a fost raportat un caz de subluxație a cristalinului la un nou-născut prematur, căruia i-a fost administrată o singură injecție intravitreală o doză de 0,175 mg JETREA. Subluxația cristalinului a fost observată la 3 specii de animale la concentrații de ocriplasmin peste concentrația clinică vizată (vezi punctul 5.3).

Pe baza activității proteolitice a ocriplasminului, rezultatele preclinice și clinice, potențialul pentru subluxația cristalinului sau facodonezis nu poate fi exclus. Dacă apare acest eveniment, trebuie tratat conform practicii medicale standard.

Rezultate anormale la tomografia în coerență optică

În studiul TG-MV-014, la momentul inițial a fost foarte frecventă banda incompletă de segment interior/segment exterior (SI/SO), denumită și Zonă elipsoidă, în zona centrală (65,8% în grupul la care s-a administrat JETREA și 62,2% în grupul la care s-a administrat placebo). Cu toate acestea, după tratament, un procentaj mai mare dintre pacienții din grupul de tratament cu JETREA a prezentat o modificare de la bandă SI/SO intactă la bandă SI/SO incompletă în zona centrală, la un moment ulterior, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (7,7%, respectiv 2,8% în Ziua 28). În afară de zona centrală, au fost observate aspecte anormale ale benzii SI/SO atribuite administrării JETREA la până la 10% dintre pacienți.

În studii non-intervenționale și raportări de după punerea pe piață, s-a raportat întreruperea zonei elipsoidale în interiorul și exteriorul zonei centrale. În cele mai multe cazuri, recuperarea a avut loc în interval de 6 luni. În asocieră cu aceste evenimente, au fost raportate lichid subretinian și semne și simptome ale funcției afectate a fotoreceptorilor, inclusiv acuitate vizuală diminuată (în unele cazuri, severe).

Vezi punctul 4.4 pentru recomandările de monitorizare. Se recomandă observarea de rutină în toate situațiile de mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Datele clinice privind efectele supradozajului cu JETREA sunt limitate. S-a raportat un caz de supradozaj accidental cu 0,250 mg de ocriplasmin (de două ori doza recomandată). Pacientul a prezentat o scădere a AVcc cu 21 de litere ETDRS de la vizita inițială care a revenit la 9 litere din valoarea inițială la sfârșitul studiului. De asemenea, pacientul a dezvoltat o hiperemie conjunctivală moderată, o inflamație oculară și mioză, care s-au vindecat prin administrarea de picături oftalmice cu corticosteroizi.

În cazul în care apare supradozajul, se recomandă monitorizarea strictă. Dacă apare o reacție adversă, aceasta trebuie tratată conform practicii medicale standard.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse oftalmologice, alte produse oftalmologice, codul ATC: S01XA22.

Mecanism de acțiune

Ocriplasminul are o activitate proteolitică împotriva componentelor proteice ale corpului vitros și ale interfeței vitreoretinale (IVR) (de exemplu laminina, fibronectina și colagenul) și are ca țintă dizolvarea matricei proteice responsabile pentru adeziunea vitreomaculară anormală (AVM). Legătura puternică a componentelor proteice din zona maculară a IVR contribuie la tracțiunea vitreomaculară (TVM), care duce la afectarea funcției vizuale și/sau la găurile maculare.

Eficacitate și siguranță clinică

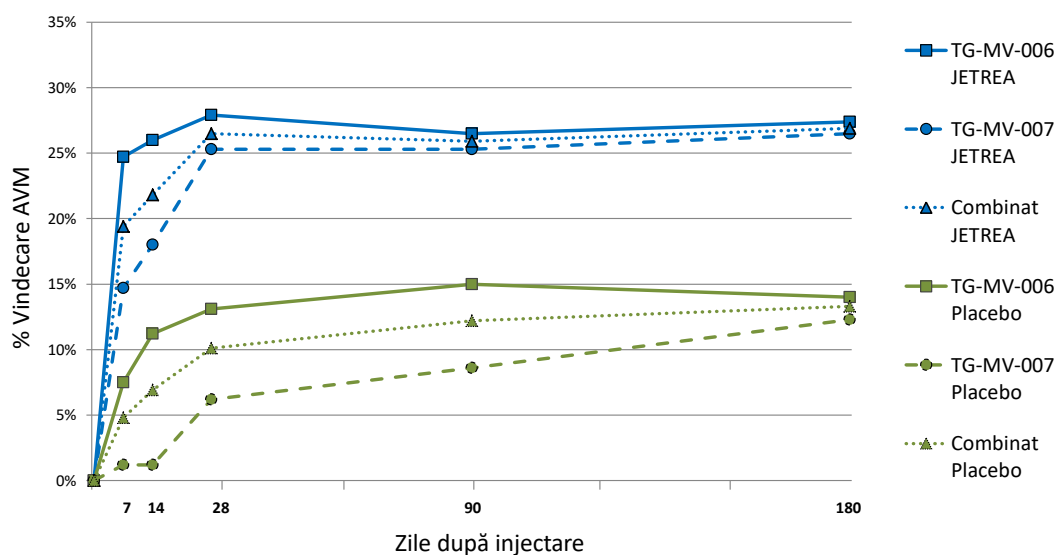
Eficacitatea și siguranța clinică a JETREA în tratamentul tracțiunii vitreomaculare (TVM) au fost evaluate în 3 studii dublu-mascate.

Studiile TG-MV-006 și TG MV-007

Eficacitatea JETREA a fost demonstrată în cadrul a 2 studii clinice pivot, multicentrice, randomizate, dublu-mascate, controlate cu placebo, cu durata de 6 luni la pacienții cu TVM. În total 652 pacienți (JETREA 464, placebo 188) au fost randomizați în cadrul acestor 2 studii.

În cadrul ambelor studii pivot, raportul de pacienți care au obținut rezolvarea AVM în Ziua 28 (criteriu principal de evaluare) a fost semnificativ mai crescut ($p \leq 0,003$) în grupul de tratament cu JETREA, în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo. Diferența a continuat să fie semnificativă statistic până în Luna 6 în cadrul fiecărui studiu ($p \leq 0,024$). În cadrul datelor integrate, 26,5% dintre pacienții din grupul de tratament cu JETREA, în comparație cu 10,1% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo, au obținut vindecarea AVM în Ziua 28 ($p < 0,001$). Diferența a fost menținută din Ziua 7 până în Luna 6 (**Figura 1**).

Figura 1: Raportul de pacienți cu vindecare a AVM până în Ziua 180 (Luna 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 și date integrate)



În toate zilele după injectare, $p \leq 0,024$ în TG-MV-006, $p \leq 0,009$ în TG-MV-007, $p < 0,001$ în datele integrate

Pacienții fără MER la vizita inițială au fost mai predispuși spre obținerea rezolvării AVM în Ziua 28, comparativ cu cei care prezentau MER la vizita inițială. În cadrul datelor integrate, rata de rezolvare a AVM în Ziua 28 a fost mai crescută la pacienții tratați cu JETREA comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, atât în subgrupul fără MER (37,4% vs. 14,3%, $p < 0,001$), cât și în cel cu MER (8,7% vs. 1,5%, $p = 0,046$).

Pacienții cu un diametru mai mic al AVM la vizita inițială (≤ 1500 microni) au fost mai predispuși spre obținerea rezolvării AVM în Ziua 28, comparativ cu cei care au avut un diametru > 1500 microni. În cadrul datelor integrate, rata de rezolvare a AVM în Ziua 28 a fost mai crescută la pacienții tratați cu JETREA comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, atât în subgrupul cu AVM ≤ 1500 microni la vizita inițială (34,7% vs. 14,6%, $p < 0,001$), cât și în cel cu AVM > 1500 microni la vizita inițială (5,9% vs. 0%, $p = 0,113$).

În cadrul datelor integrate, o gaură maculară pe toată grosimea (GMTG) a fost prezentă la vizita inițială la 106/464 (22,8%) pacienți tratați cu JETREA și la 47/188 (25%) pacienți din grupul la care s-a administrat placebo. Dintre aceștia, raportul de pacienți care au obținut închiderea FTMH fără vitrectomie în Ziua 28 a fost mai mare în grupul de tratament cu JETREA, față de grupul la care s-a administrat placebo (40,6% vs. 10,6%; $p < 0,001$). Diferența a fost menținută până la finalul studiilor (Luna 6).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu JETREA au prezentat o detașare posterioară totală a corpului vitros (DPV totală) în Ziua 28 față de pacienții la care s-a administrat placebo (date integrate: 13,4% vs. 3,7%; $p < 0,001$).

În timpul studiilor clinice, investigatorii puteau decide dacă se va interveni printr-o vitrectomie. La pacienții tratați cu JETREA a fost mai puțin probabilă efectuarea unei vitrectomii până la sfârșitul studiului (Luna 6), față de pacienții la care s-a administrat placebo (date integrate: 17,7% comparativ cu 26,6%; $p = 0,016$).

Un procent mai mare dintre pacienții tratați cu JETREA au obținut ≥ 2 sau ≥ 3 linii în AVcc (indiferent de vitrectomie) în Luna 6 (28,0%, respectiv 12,3%) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (17,1% și 6,4%) ($p = 0,003$ și $p = 0,024$). De asemenea, procentul pacienților ce au obținut o creștere ≥ 2 sau ≥ 3 linii în AVcc fără vitrectomie la Luna 6 este în favoarea JETREA (23,7% comparativ cu 11,2%, $p < 0,001$ pentru o creștere ≥ 2 linii și 9,7% comparativ cu 3,7%, $p = 0,008$ pentru o creștere ≥ 3 linii).

În cadrul unei analize integrate a Chestionarului-25 privind Funcția Vizuală al Institutului Național pentru Afecțiuni Oftalmologice (VFQ-25), s-a observat o diferență numerică în favoarea grupului de tratament cu JETREA, față de grupul la care s-a administrat placebo, pentru fiecare punctaj al subscalei, precum și în cazul punctajului compus. Diferența în ameliorarea punctajului general al subscalei vederii a fost statistic semnificativă (6,1 JETREA vs. 2,1 placebo, $p = 0,024$).

Studiul TG-MV-014

Eficacitatea JETREA a fost confirmată în continuare într-un studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo, cu durata de 24 luni, efectuat la pacienții cu TVM finalizată de la aprobarea inițială a autorizării pentru punerea pe piață. Un total de 220 pacienți (JETREA 146, placebo 74) au fost randomizați în acest studiu.

Procentul de pacienți la care s-a obținut rezolvarea AVM în Ziua 28 (criteriu final principal) a fost de 41,7% în grupul la care s-a administrat JETREA, comparativ cu 6,2% în grupul la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). Acest efect a fost menținut în timp și rezolvarea AVM a fost semnificativ mai mare în grupul la care s-a administrat JETREA, la fiecare vizită post-injectare din cadrul studiului comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

În acest studiu, GMTG a fost prezentă la momentul inițial la 50/145 (34,5%) dintre pacienții din grupul de tratament cu JETREA și la 26/73 (35,6%) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Dintre aceștia, 30% dintre pacienții tratați cu JETREA și 15,4% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo au prezentat închiderea non-chirurgicală a GMTG în Luna 24. Aceasta a avut loc la toți pacienții până în Luna 3.

Procentul de pacienți la care s-a efectuat vitrectomie a fost mai mic în grupul la care s-a administrat JETREA, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, la toate vizitele. În Luna 24, procentele au fost de 48/145 (33,3%), respectiv 32/73 (43%). Cel mai frecvent motiv pentru efectuarea vitrectomiei a fost GMTG (la 24,8% dintre pacienții tratați cu JETREA și la 23,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo). Procentul de pacienți la care s-a efectuat vitrectomie pentru un eveniment AVM/TMV a fost de 8,3% în grupul la care s-a administrat JETREA, comparativ cu 19,2% în grupul la care s-a administrat placebo.

Procentul de pacienți care au obținut ≥ 2 sau ≥ 3 linii în AVcc în Luna 6, indiferent dacă s-a efectuat vitrectomie sau nu, a fost ușor mai mare în grupul la care s-a administrat JETREA (36,2%, 18,6%), decât în grupul la care s-a administrat placebo (28,6%, 13,1%). În Luna 24, procentul de pacienți cu o îmbunătățire ≥ 2 linii față de valoarea inițială a AVcc a fost mai mare în grupul la care s-a administrat JETREA, decât în grupul la care s-a administrat placebo (50,5% comparativ cu 39,1%). Procentul de pacienți cu o îmbunătățire ≥ 3 linii față de valoarea inițială a fost mai mare în grupul la care s-a administrat JETREA (23,4% comparativ cu 12,8%) numai în subgrupul care nu a prezentat GMTG la momentul inițial. Obținerea ≥ 2 sau ≥ 3 linii în AVcc fără efectuarea vitrectomiei a fost în favoarea JETREA, comparativ cu placebo în Luna 6 (26,8%, 14,0% comparativ cu 15,62%, respectiv 6,2%) și în Luna 24 (31,9%, 16,8% comparativ cu 11,7%, 4,1%).

Un procent mai mare de pacienți din grupul de tratament cu JETREA a prezentat o îmbunătățire ≥ 5 puncte a scorurilor VFQ-25 compus și cel privind subscalele, indiferent dacă s-a efectuat vitrectomie sau nu, la toate vizitele. În Luna 24, 51,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat JETREA au prezentat o îmbunătățire ≥ 5 puncte a scorului compus VFQ-25 comparativ cu 30,1% în grupul la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu JETREA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tracțiunii vitreomaculare (TVM), inclusiv când este asociată cu gaura maculară cu diametru mai mic sau egal cu 400 microni (vezi punctul 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea ocriplasminului la copii și adolescenți programați pentru vitrectomie au fost investigate în cadrul studiului TG-MV-009. La 24 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani s-au administrat o singură injecție intravitroasă cu doza de 0,175 mg (mai mare decât doza recomandată) sau placebo, în mijlocul vitrosului, cu 30-60 minute înainte de începerea vitrectomiei programate. Principalele cauze ale efectuării vitrectomiei au fost detașarea retiniană și retinopatia de prematuritate. Nu au fost raportate efecte ale tratamentului cu ocriplasmin asupra ratei de detașare posterioară a corpului vitros, gradului de lichefiere a corpului vitros, ratei de reatașare retiniană înregistrată imediat după operație, dezvoltării vitreoretinopatiei proliferative sau a stadiului retinopatiei de prematuritate. Constatările privind siguranța raportate în studiul TG-MV-009 au fost în concordanță cu profilul de siguranță deja cunoscut al JETREA. Pe baza rezultatelor acestui studiu, utilizarea complementară a JETREA în asociere cu vitrectomia la copii și adolescenți, pentru a facilita desprinderea și îndepărtarea vitrosului nu este recomandată.

Rasă

Cu excepția populației cauziene, experiența utilizării acestui tratament la alte rase de pacienți este limitată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrațiile de ocriplasmin din corpul vitros scad rapid după administrarea intravitroasă. În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienții programați pentru vitrectomie, cărora li s-a administrat doza de 0,125 mg JETREA (corespunzătoare unei concentrații inițiale teoretice de 29 μg/ml la nivelul corpului vitros), media activității ocriplasminului a fost de 9% din concentrația inițială teoretică la 2-4 ore după injecție și sub nivelul minim de cuantificare la 7 zile.

Datorită dozei mici administrate (0,125 mg), nu se preconizează concentrații detectabile de ocriplasmin în circulația sistemică după injecția intravitroasă.

În cazul administrării intravenoase, ocriplasminul prezintă catabolizare proteică pe calea endogenă, prin care este rapid inactivat, ca urmare a interacțiunilor sale cu inhibitorii de protează α_2 antiplasmină sau α_2 macroglobulină. Complexul inactiv ocriplasmin-antiplasmină α_2 este eliminat din circulație cu un timp de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) de câteva ore.

Insuficiență renală

Nu s-a efectuat niciun studiu în vederea cercetării farmacocineticii ocriplasminului la pacienții cu insuficiență renală, întrucât este de așteptat ca expunerea sistemică să fie foarte scăzută după administrarea intravitroasă.

Insuficiență hepatică

Nu s-a efectuat niciun studiu în vederea cercetării farmacocineticii ocriplasminului la pacienții cu insuficiență hepatică, întrucât este de așteptat ca expunerea sistemică să fie foarte scăzută după administrarea intravitroasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea intravitroasă a ocriplasminului a fost evaluată la iepuri, maimuțe și porci pitici. Ocriplasminul a indus un răspuns inflamator și modificări ERG temporare la iepuri și maimuțe, în timp ce la porcii pitici nu s-a observat nicio inflamație sau modificare ERG. La iepuri și la maimuțe, incidența celulelor vitroase infiltrate tinde să se rezolve în timp. La maimuțe, după administrarea dozei de 125 μg/ochi (68 μg/ml la nivelul corpului vitros) ERG a fost recuperată integral până în Ziua 55. Subluxația cristalinului s-a observat la 3 specii la concentrații de ocriplasmin de 41 μg/ml la nivelul corpului vitros sau mai mari, aceste valori fiind mai mari decât concentrația clinică vizată de 29 μg/ml. Acest efect pare a fi fost legat de doza administrată și a fost observat la toate animalele cărora li s-a administrat ocriplasmin intravitros mai mult de o dată.

Modificările patologice aferente hemoragiei intraoculare s-au observat la iepuri și maimuțe. Nu este clar dacă hemoragia este determinată de procedura de injecție în sine sau este indusă de administrarea

de ocriplasmin. Nu s-a observat nicio toxicitate sistemică după administrarea intravitratoasă a ocriplasminului.

Toxicitatea sistemică a ocriplasminului a fost evaluată atât la șobolani, cât și la câini. Administrarea intravenoasă a dozei de 10 mg/kg a fost în general bine tolerată atât la șobolani, cât și la câine, indiferent dacă a fost administrată ca doză unică sau sub formă de doze repetate.

Nu sunt disponibile informații privind carcinogenitatea, mutagenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚILE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu (NaCl)
Manitol
Acid citric
Hidroxid de sodiu (NaOH) (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani în cazul păstrării la congelator ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

După decongelare

Flaconul sigilat, păstrat în ambalajul inițial, ferit de lumină, poate fi păstrat la frigider ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) pe o perioadă de până la o săptămână. Noua dată de expirare utilizată trebuie calculată și trecută pe cutia flaconului înaintea introducerii acestuia în frigider.

Odată scos din congelator sau frigider, medicamentul poate fi ținut la temperaturi sub $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ până la 8 ore. La sfârșitul acestei perioade medicamentul trebuie utilizat sau eliminat.

A nu se recongela flaconul după ce acesta a fost decongelat.

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. Flaconul sau orice cantitate de soluție diluată neutilizată de soluție trebuie eliminate obligatoriu după o singură folosire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare /deschidere, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,3 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) închis cu un dop din cauciuc clorobutilic, prevăzut cu un dop demontabil din polipropilenă de culoare albastră. Cutie cu 1 flacon.

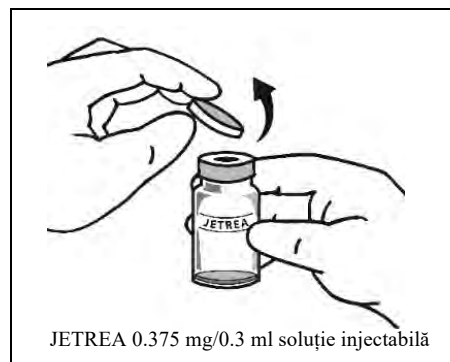
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele sunt de unică folosință.

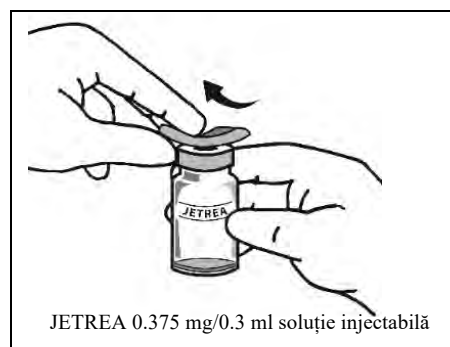
JETREA 0,375 mg/0,3 ml soluție injectabilă este o formulare “diluată în prealabil” pentru care nu mai este necesară nici o diluție ulterioară. Doar un volum de 0,1 ml din totalul de 0,3 ml soluție din flacon trebuie administrat. Orice volum în exces trebuie eliminat înainte de injectare pentru a asigura administrarea unei doze unice de 0,1 ml care conțin 0,125 mg ocriplasmin.

Instrucțiuni de utilizare

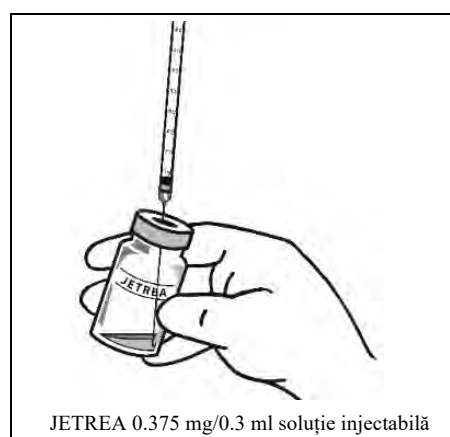
1. Se scoate flaconul din congelator și se permite dezghețarea la temperatura camerei (durează aproximativ 2 minute).
2. După ce s-a dezghețat complet, se scoate dopul protector din polipropilenă de culoare albastră demontabil de pe flacon.



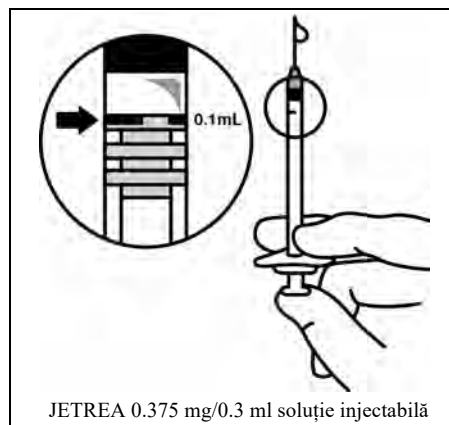
3. Se dezinfectează partea superioară a flaconului cu un tampon cu alcool.



4. Se verifică vizual flaconul pentru prezența particulelor. Trebuie utilizată numai o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.
5. Utilizând o tehnică aseptică, se extrage toată soluția diluată utilizând un ac steril adecvat (se înclină ușor flaconul pentru a ușura extragerea) și se elimină acul după extragerea conținutului flaconului. A nu se utiliza acest ac pentru injectarea intravitrăoasă.



6. Se înlocuiește acul cu un ac steril adecvat, se elimină cu atenție volumul în exces din seringă prin apăsarea ușoară a pistonului astfel încât vârful pistonului să se alinieze la linia de 0,1 ml de pe seringă (corespunzător dozei de 0,125 mg ocriplasmin)



7. Se injectează imediat 0,1 ml soluție în mijlocul corpului vitros.
8. Se elimină flaconul și orice cantitate de soluție diluată neutilizată de soluție diluată după o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/819/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 Martie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 decembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ ȘI EFICACITATE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BELGIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, punctul 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice de siguranță

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ ȘI EFICACITATE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP va efectua activitățile de farmacovigilență și intervențiile detaliate în PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
 - Oricând sistemul de management al riscului suferă o modificare, în mod special ca rezultat al primirii de noi informații, care pot duce la o schimbare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca rezultat al atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau reducere a riscului).
- ### **• Măsuri suplimentare de reducere a riscului**

Înainte de punerea pe piață în fiecare stat membru al Uniunii, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va agreea un program educațional cu autoritatea competentă națională.

DAPP se va asigura că, în urma discuțiilor și acordului cu autoritatea competentă națională din fiecare stat membru al Uniunii unde JETREA va fi pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul

sănătății care se preconizează că vor utiliza JETREA vor primi următoarele, la momentul lansării sau după lansare:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
- Pachete de informare pentru pacient

Pachetele de informare pentru pacient trebuie oferite în format tipărit și audio și trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prospectul pentru pacient
- Cum să se pregătească pentru tratamentul cu JETREA
- Cum se administrează tratamentul cu JETREA
- Care sunt pașii ulteriori tratamentului cu JETREA
- Simptome și semne cheie ale reacțiilor adverse grave
- Când trebuie cerută asistență medicală de urgență

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JETREA 0,375 mg/0,3 ml soluție injectabilă
ocriplasmin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține ocriplasmin 0,375 mg în 0,3 ml soluție (1,25 mg/ml). Această formă farmaceutică permite o cantitate disponibilă pentru o doză unică a 0,1 ml, care conține ocriplasmin 0,125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, manitol, acid citric, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție diluată în prealabil.
Doar pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravitră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la congelator. După dezghețare, flaconul poate fi depozitat până la o săptămână la frigider. Utilizați soluția dezghețată până la data de: ----- / ----- / -----

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/819/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

JETREA 0,375 mg/0,3 ml injecție
ocriplasmin
Administrare intravitră

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

JETREA 0,375 mg/0,3 ml soluție injectabilă Ocriplasmin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jetrea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Jetrea
3. Cum vi se administrează Jetrea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jetrea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jetrea și pentru ce se utilizează

Jetrea conține substanța activă ocriplasmin.

Jetrea se utilizează pentru a trata adulții cu o afecțiune oculară denumită tracțiune vitreomaculară (TVM), inclusiv atunci când este asociată cu o gaură de dimensiuni reduse la nivelul maculei (porțiunea centrală a stratului fotosensibil din partea posterioară a ochiului).

TVM este provocată de tracțiune ca urmare a unei atașări persistente a umorii vitroase (materialul de consistența jeluului din camera posterioară a ochiului) la maculă. Macula asigură vederea centrală necesară sarcinilor zilnice, cum sunt conducerea vehiculelor, citirea și recunoașterea fețelor. TVM poate provoca simptome precum vedere distorsionată sau redusă. Când boala evoluează, tracțiunea poate duce la formarea unui orificiu în maculă (denumit gaură maculară).

Jetrea acționează separând umoarea vitroasă de maculă și ajutând la închiderea găurii maculare dacă aceasta este prezentă, ceea ce poate scădea simptomele cauzate de TVM.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Jetrea

Nu trebuie să vi se administreze Jetrea

- dacă sunteți alergic la ocriplasmin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6);
- dacă aveți (sau sunteți suspect(ă) de) infecție în interiorul sau în jurul ochiului.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului/oftalmologului dumneavoastră înainte de a vi se administra Jetrea.

Jetrea se administrează sub forma unei injecții în ochi. Medicul/oftalmologul dumneavoastră vă va monitoriza în cazul în care dezvoltați o infecție sau orice alte complicații în urma injectării. Dacă după injectarea Jetrea dezvoltați oricare dintre simptomele descrise la punctul 4, adresați-vă medicului/oftalmologului dumneavoastră.

Nu vi se va administra Jetrea în ambii ochi în același timp.

Jetrea nu vi se va administra decât o singură dată în același ochi.

Spuneți medicului/oftalmologului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut orice afecțiuni la nivelul ochilor sau ați urmat tratamente oftalmologice. Medicul/oftalmologul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Jetrea este potrivit pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu există utilizări relevante ale Jetrea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, utilizarea Jetrea nu este recomandată pentru acest grup de pacienți.

Jetrea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului/oftalmologului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Informați medicul/oftalmologul dumneavoastră dacă vi s-a injectat recent un medicament în ochi. Aceste informații vor fi luate în considerare pentru a se evalua dacă și când Jetrea poate fi injectat în același ochi.

Sarcina și alăptarea

Nu există experiență privind utilizarea Jetrea la femeile gravide sau care alăptează. Jetrea nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția situației în care medicul/oftalmologul dumneavoastră consideră că este necesar. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului/oftalmologului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După tratamentul cu Jetrea puteți avea o reducere a acuității vizuale pentru o perioadă limitată de timp. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule sau nu utilizați orice unelte sau utilaje până când vederea dumneavoastră nu se îmbunătățește.

3. Cum vi se administrează Jetrea

Jetrea trebuie administrat de un oftalmolog calificat (specialist în afecțiuni ale ochiului) care are experiență în administrarea de injecții în ochi.

Jetrea este administrat drept injecție unică în ochiul afectat. Doza recomandată este de 0,125 mg.

Medicul/oftalmologul dumneavoastră vă poate ruga să utilizați picături oftalmice cu antibiotice înainte și după injectare, pentru a preveni orice posibilă infecție.

În ziua injectării, medicul/oftalmologul dumneavoastră vă va administra picături oftalmice antimicrobiene și vă va curăța cu atenție ochiul și pleoapa pentru a preveni infectarea. De asemenea, medicul/oftalmologul dumneavoastră vă va administra un anestezic local, pentru a preveni orice durere apărută în urma injectării.

După injectare, medicul/oftalmologul dumneavoastră vă va monitoriza vederea.

Dacă aveți întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului/oftalmologului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă după injectarea cu Jetrea dezvoltați oricare dintre următoarele simptome, adresați-vă imediat medicului/oftalmologului dumneavoastră. Medicul/oftalmologul dumneavoastră vă va monitoriza și va lua măsuri de siguranță dacă sunt necesare.

- O scădere **gravă** a acuității vizuale a fost raportată de 1 până la 10 de pacienți în decurs de o săptămână după tratamentul cu Jetrea. Aceasta este în general reversibilă și va dispărea de obicei în două săptămâni fără tratament.
- Semne cum sunt durere oculară, **agravare a** înroșirii ochiului, vedere încețoșată **marcată** sau vedere redusă, sensibilitate **crescută** la lumină sau număr **crescut** de pete negre plutitoare în câmpul vizual (flocoane) au fost observate la 1 până la 10 pacienți și pot fi semne ale unei infecții, sângerări, separări sau dezlipiri a retinei sau ale unei creșteri a presiunii în interiorul ochiului tratat.
- Semne cum sunt fluctuații ale vederii, vedere dublă, dureri de cap, halouri în jurul obiectelor luminoase, greață și vărsături au fost raportate de 1 până la 100 de pacienți și pot fi un semn al deplasării sau oscilației cristalinului față de poziția sa normală.

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse suplimentare enumerate mai jos, **adresați-vă medicului/oftalmologului dumneavoastră:**

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10):

- pete închise la culoare care plutesc în câmpul vizual (flocoane)
- durere la nivelul ochiului
- sângerare pe suprafața ochiului
- modificări ale vederii culorilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- diminuare a vederii, care poate fi severă
- tulburări de vedere
- diminuare a vederii sau puncte oarbe în părți ale câmpului vizual
- vedere încețoșată
- sângerare în interiorul ochiului
- puncte sau zone oarbe în centrul câmpului vizual
- vedere distorsionată
- umflare a suprafeței ochiului
- umflare a pleoapei
- inflamație a ochiului
- străfulgerări luminoase în ochi
- înroșirea ochiului
- iritare a suprafeței ochiului
- senzație de ochi uscat
- senzație de corp străin în ochi
- mâncărimi la nivelul ochiului
- disconfort ocular
- sensibilitate la lumină
- lăcrimare crescută

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- diminuarea trecătoare, severă, a vederii
- dificultate în a vedea bine noaptea sau în lumină slabă
- tulburări ale reacțiilor ochilor dumneavoastră la lumină, care pot crește sensibilitatea la lumină (afectare a reflexului pupilar)
- vedere dublă
- acumulare de sânge în partea din față a ochiului
- constricție anormală a pupilei (partea neagră din centrul ochiului)
- pupile de dimensiuni diferite
- o zgârietură sau leziune pe suprafața corneei (stratul transparent care acoperă partea din față a ochiului)

Unele teste și examinarea imagistică a fundului de ochi (retinei) au fost identificate a avea rezultate anormale după administrarea Jetrea. Medicul dumneavoastră va fi informat cu privire la acest lucru și va avea în vedere aceste modificări când vă monitorizează ochiul.

De asemenea, în anumite cazuri, unele reacții adverse (precum străfulgerările luminoase sau flocoanele) pot fi percepute prezente la nivelul ochiului netratat.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice efecte adverse, adresați-vă medicului/ofthalmologului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jetrea

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Informațiile despre depozitarea și perioada de utilizare a Jetrea după decongelare și diluare sunt descrise în secțiunea adresată exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

Medicul dumneavoastră oftalmolog sau farmacistul sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament și eliminarea adecvată a soluției rămase nefolosite.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jetrea

- Substanța activă este ocriplasmin. Un flacon de Jetrea conține ocriplasmin 0,375 mg în 0,3 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu (NaCl), manitol, acid citric, hidroxid de sodiu (NaOH) (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (HCl) (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Jetrea și conținutul ambalajului

Jetrea este o soluție injectabilă, disponibilă într-un flacon. Soluția este limpede și incoloră. Fiecare ambalaj conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

Fabricantul

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgium

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Jetrea trebuie administrat de un oftalmolog calificat cu experiență în ceea ce privește injecțiile intravitroase. Diagnosticul de tracțiune vitreomaculară (TVM) trebuie să aibă la bază un tablou clinic complet, incluzând istoricul medical al pacientului, examinări clinice și investigații realizate cu ajutorul instrumentelor de diagnosticare curente, cum este tomografia optică coerentă (OCT).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml soluție injectabilă este o formulare “diluată în prealabil” pentru care nu mai este necesară nici o diluție ulterioară. Doza recomandată este de 0,125 mg în 0,1 ml soluție administrată prin injecție intravitroasă în ochiul afectat o singură dată ca doză unică. Fiecare flacon trebuie utilizat numai o singură dată și pentru tratamentul unui singur ochi. Nu se recomandă tratamentul cu JETREA la celălalt ochi în aceeași zi sau în decurs de 7 zile de la injectarea inițială, pentru a permite monitorizarea evoluției post-injecție, inclusiv potențialul de scădere a acuității vizuale a ochiului tratat. Nu se recomandă administrarea repetată în același ochi.

Vezi punctul 4.4 al Rezumatului caracteristicilor produsului pentru instrucțiuni privind monitorizarea după injecție.

Flacon de unică folosință, pentru utilizarea exclusiv intravitroasă.

Preoperator, pot fi administrate picături cu antibiotic, conform deciziei medicului oftalmolog curant.

Procedura de injecție intravitroasă trebuie efectuată în condiții aseptice controlate, care includ dezinfectarea chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănușilor sterile, a unui câmp steril, a unui speculum steril pentru pleoape (sau un echivalent) și posibilitatea efectuării unei paracenteze în condiții sterile (dacă este necesar). Țesutul cutanat periocular, pleoapa și suprafața oculară trebuie dezinfectate, iar înainte de injecție trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid cu spectru larg, conform practicii medicale standard.

Doar un volum de 0,1 ml din totalul de 0,3 ml soluție din flacon trebuie administrat. Orice volum în exces trebuie eliminat înainte de injecție pentru a asigura administrarea unei doze unice de 0,1 ml care conține 0,125 mg ocriplasmin.

Acul pentru injecție trebuie introdus 3,5-4,0 mm în spatele limbului, ținând centrul cavității vitroase, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de injecție de 0,1 ml este ulterior introdus în mijlocul corpului vitros.

Instrucțiuni de utilizare

1. Scoateți flaconul din congelator și permiteți dezghețarea la temperatura camerei (durează aproximativ 2 minute).
2. După ce s-a dezghețat complet, scoateți capacul protector detașabil, fără filet, din polipropilenă de culoare albastră, de pe flacon (**Figura 1**).
3. Dezinfectați partea superioară a flaconului cu un tampon cu alcool (**Figura 2**).
4. Verificați vizual flaconul pentru prezența particulelor. Trebuie utilizată numai o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.
5. Utilizând o tehnică aseptică, extrageți toată soluția, utilizând un ac steril adecvat (înclinați ușor flaconul pentru a ușura extragerea) (**Figura 3**) și eliminați acul după extragerea conținutului flaconului. Nu utilizați acest ac pentru injecția intravitroasă.
6. Înlocuiți acul cu un ac steril adecvat, scoateți cu atenție volumul în exces din seringă prin apăsarea ușoară a pistonului, astfel încât vârful pistonului să se alinieze la linia de 0,1 ml de pe seringă (corespunzător dozei de 0,125 mg ocriplasmin) (**Figura 4**).
7. Întrucât nu conține conservanți, injectați 0,1 ml soluție în mijlocul corpului vitros.
8. Eliminați flaconul și orice cantitate de soluție diluată neutilizată de soluție după o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

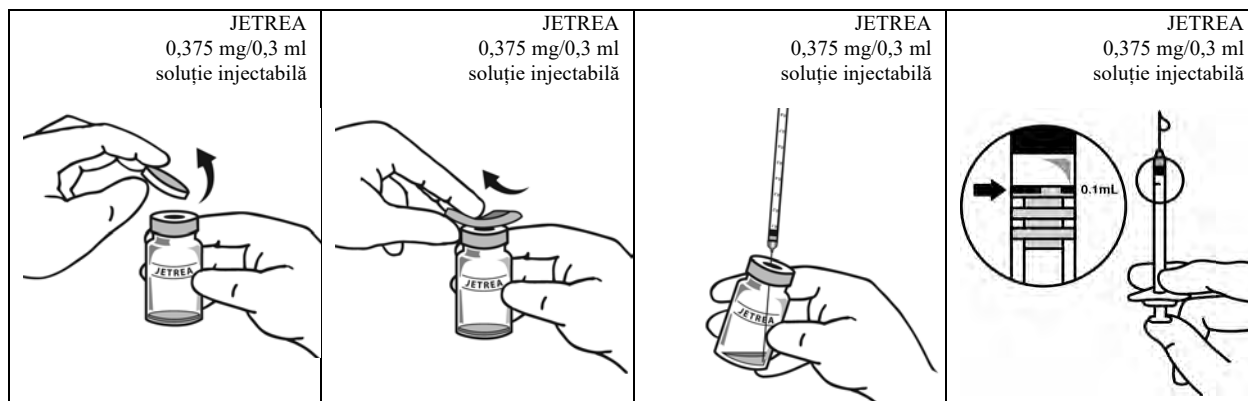


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Informații despre păstrare

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie, după Exp.:. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la congelator ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

După decongelare

Flaconul sigilat, păstrat în ambalajul inițial, protejat de lumină, poate fi păstrat la frigider ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) pe o perioadă de până la o săptămână. Noua dată de expirare utilizată trebuie calculată și trecută pe cutia flaconului înaintea introducerii acestuia în frigider.

Odată scos din congelator sau frigider, medicamentul poate fi ținut la temperaturi sub $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ până la 8 ore. La sfârșitul acestei perioade medicamentul trebuie utilizat sau eliminat.

Nu recongelați flaconul, după ce acesta a fost decongelat.

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

Flaconul sau orice cantitate neutilizată de soluție trebuie eliminate obligatoriu după o singură folosire.