

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JETREA 0,5 mg/0,2 mL concentrato per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 0,5 mg di ocriplasmina* in 0,2 mL di soluzione.

Dopo la diluizione con 0,2 mL di soluzione iniettabile da 9 mg/mL (0,9%) di cloruro di sodio, 0,1 mL della soluzione diluita contengono 0,125 mg di ocriplasmina.

*L'ocriplasmina è una forma troncata della plasmina umana, prodotta mediante tecnologie del DNA ricombinante in un sistema di espressione *Pichia pastoris*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile (concentrato sterile).

Soluzione trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

JETREA è indicato negli adulti per il trattamento della trazione vitreomaculare (VMT), compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

JETREA deve essere preparato e somministrato da un oftalmologo qualificato, con esperienza nelle iniezioni intravitreali. La diagnosi di trazione vitreomaculare (VMT) dovrebbe ricomprendere un quadro clinico completo che includa la storia del paziente, esami ed indagini cliniche svolte utilizzando gli strumenti diagnostici correntemente approvati, come ad esempio la tomografia a coerenza ottica (OCT).

Posologia

La dose raccomandata è pari a 0,125 mg (0,1 mL della soluzione diluita) somministrati mediante iniezione intravitreale nell'occhio interessato una sola volta come dose singola. Ogni flaconcino deve essere usato solo una volta e per il trattamento di un unico occhio. Il trattamento dell'altro occhio con JETREA non è raccomandato né in concomitanza, né entro 7 giorni dall'iniezione iniziale, allo scopo di monitorare il decorso nell'occhio sottoposto ad iniezione, inclusa la possibilità di riduzione dell'acuità visiva. La somministrazione ripetuta nello stesso occhio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Per istruzioni relative al monitoraggio post-iniezione, vedere paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con JETREA in pazienti con compromissione renale. Non si prevedono aggiustamenti della dose o considerazioni particolari per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali con JETREA in pazienti con compromissione epatica. Non si prevedono aggiustamenti della dose o considerazioni particolari per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

La popolazione anziana è stata esaminata negli studi clinici. Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di JETREA in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni per l'indicazione trazione vitreomaculare (VMT), compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron. I dati attualmente disponibili sull'uso nella popolazione pediatrica sono descritti al paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Flaconcino monouso solo per uso intravitreale.

I colliri antibiotici preoperatori potrebbero essere somministrati secondo discrezione dell'oftalmologo curante.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

L'iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche controllate, che includano ladisinfezione delle mani per chirurgia, guanti sterili, un telo sterile, uno speculum palpebrale sterile (o strumento equivalente) e la disponibilità di paracentesi sterile (se richiesta). Prima dell'iniezione, la cute perioculare, la palpebra e la superficie oculare devono essere disinfettati e una adeguata anestesia e un microbicide topico ad ampio spettro, in base alla prassi medica standard devono essere somministrati.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

L'ago di iniezione deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbus, dirigendolo verso il centro della cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale. Il volume da iniettare, 0,1 mL, viene quindi somministrato nel vitreo medio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezioni oculari o perioculari attive o sospette.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Monitoraggio post-iniezione

JETREA è somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale. Le iniezioni intravitreali sono state associate a infiammazione/infezione intraoculare, emorragia intraoculare e aumento della pressione intraoculare (PIO). Si devono utilizzare sempre opportune tecniche di iniezione asettiche. Dopo l'iniezione intravitreale si devono monitorare i pazienti per escludere eventuali effetti indesiderati, quali (ma non solo) infiammazione/infezione intraoculare e aumento della PIO. Aumenti transitori della PIO, comprese cecità transitoria e mancata perfusione del nervo ottico, sono stati osservati entro 60 minuti dopo l'iniezione di JETREA. Il monitoraggio di eventuali aumenti della PIO può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico immediatamente dopo l'iniezione e in un esame tonometrico entro 30 minuti dopo l'iniezione. L'infiammazione/infezione intraoculare può essere valutata mediante biomicroscopia 2-7 giorni dopo l'iniezione. I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano infiammazione/infezione intraoculare o qualsiasi altro sintomo visivo o oculare. Nell'eventualità di

uno qualsiasi degli eventi di cui sopra, il paziente deve essere trattato in base alla prassi medica standard.

Trattamento bilaterale

La sicurezza e l'efficacia di JETREA somministrato in concomitanza in entrambi gli occhi non sono state stabilite. La somministrazione concomitante in entrambi gli occhi non è pertanto raccomandata.

Somministrazione ripetuta

La somministrazione ripetuta di JETREA nello stesso occhio non è stata studiata sufficientemente e non è pertanto raccomandata.

Popolazioni con dati limitati o inesistenti

JETREA non è stato studiato in pazienti con fori maculari di diametro elevato (> 400 micron), miopia elevata (correzione sferica > 8 diottrie o lunghezza assiale > 28 mm), afachia, anamnesi di distacco regmatogeno della retina, instabilità zonulare del cristallino, recente intervento chirurgico oculare o iniezione intraoculare (compresa la terapia laser), retinopatia diabetica proliferativa, retinopatie ischemiche, occlusioni della vena retinica, degenerazione maculare legata all'età (DMLE) essudativa ed emovitreo. Il trattamento in tali pazienti non è raccomandato.

L'esperienza in pazienti con retinopatia diabetica non proliferativa o anamnesi di uveite (inclusa severa infiammazione attiva) o traumi oculari significativi è limitata. Si deve esercitare cautela nel trattamento di questi pazienti.

Altro

Il rischio di sublussazione del cristallino o facodonesi non può essere escluso. Nel caso tale evento si verifichi, deve essere trattato in base alla prassi medica standard. I pazienti devono essere appropriatamente monitorati (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

L'effetto dell'ocriplasma (in particolare nell'indurre la risoluzione dell'adesione vitreo maculare o nel causare il completo distacco posteriore di vitreo [PVD]) è ridotto in soggetti con una membrana epiretinica (ERM) o con VMA di diametro > 1500 micron (vedere paragrafo 5.1).

Esiste il rischio di una significativa diminuzione della acuità visiva nella prima settimana post-iniezione. I pazienti devono essere appropriatamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Gli esami oftalmici possono risultare alterati in seguito alla somministrazione di JETREA. Questi includono tomografia a coerenza ottica (OCT), oftalmoscopia (riflesso foveale), test della percezione dei colori (Roth 28-hue) e ERG full field. Questo deve essere preso in considerazione quando si utilizzano questi test per la diagnosi o il monitoraggio di altre condizioni (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione.

L'ocriplasma è un enzima proteolitico con attività di serin proteasi che potrebbe essere presente nell'occhio per vari giorni dopo l'iniezione intravitreale (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione in stretta associazione temporale di altri medicinali nello stesso occhio può influenzare l'attività di entrambi i medicinali e non è pertanto raccomandata.

Non ci sono dati clinici sull'uso concomitante di ocriplasma e inibitori del VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale) e pertanto non è raccomandato.

Non si prevedono interazioni sistemiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di JETREA in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva. Dopo l'iniezione intravitreale si prevede un'esposizione sistemica a JETREA trascurabile. JETREA deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio clinico supera i possibili rischi.

Allattamento

Non è noto se JETREA sia escreto nel latte materno. JETREA deve essere usato durante l'allattamento con latte materno solo se il beneficio clinico supera i possibili rischi.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto di JETREA sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'iniezione intravitreale di JETREA può influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi temporanei (vedere paragrafo 4.8). In tal caso i pazienti non devono guidare o usare macchinari fino a quando i disturbi visivi si siano risolti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Oltre 1400 pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 0,125 mg di JETREA in studi clinici interventistici.

Tutte le reazioni avverse sono state di tipo oculare. In 3 studi clinici con follow-up da 6 mesi (TG MV 006 e TG MV 007) a 24 mesi (TG MV 014), le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state miodesopsie del vitreo, dolore oculare, fotopsia e cromatopsia nonché emorragia congiuntivale a causa dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata nella prima settimana dopo l'iniezione. La maggioranza di queste reazioni è stata non grave, di intensità da lieve a moderata e si è risolta entro 2-3 settimane. Informazioni sulla risoluzione di specifici eventi come la cromatopsia e variazione dell'ERG possono essere trovate nel relativo paragrafo della sezione 'descrizione di alcune reazioni avverse selezionate'.

Le reazioni avverse più rilevanti clinicamente includevano cecità transitoria, lacerazione retinica, distacco della retina, sublussazione del cristallino e progressione del foro maculare.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse riportate nell'occhio trattato negli studi clinici e/o durante l'esperienza post-marketing.

Sono stati riportati anche sintomi visivi nell'occhio controlaterale o bilateralmente.

Le reazioni avverse con una ragionevole possibilità di casualità data dalla procedura di iniezione o da JETREA sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza secondo MedDRA, con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Patologie dell'occhio	<u>Molto comune</u> Miodesopsie del vitreo, dolore oculare, emorragia congiuntivale, cromatopsia*
	<u>Comune</u> Ridotta acuità visiva*, compromissione della visione ¹⁾ , difetto del campo visivo ²⁾ , visione offuscata, emorragia retinica, emorragia vitreale, foro maculare*,

	<p>degenerazione maculare, degenerazione retinica, edema maculare³⁾, edema retinico⁴⁾, epitelio-patia del pigmento retinico, metamorfopsia, edema congiuntivale, edema palpebrale, vitrite, cellule nella camera anteriore, flogosi nella camera anteriore, irite, fotopsia, iperemia congiuntivale, iperemia oculare, distacco del vitreo, irritazione oculare, secchezza oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, prurito oculare, fastidio oculare, fotofobia, aumento della lacrimazione</p> <p><u>Non comune</u> Cecità transitoria, sublussazione del cristallino*, lacerazione retinica⁵⁾, distacco della retina⁵⁾ cecità notturna, compromissione del riflesso pupillare, diplopia, ifema, miosi, pupille disuguali, abrasione corneale, infiammazione della camera anteriore, infiammazione oculare, irritazione congiuntivale</p>
Esami diagnostici	<p><u>Molto comune</u> Retinogramma alterato*, alterazione del test della percezione dei colori[†]</p> <p><u>Comune</u> Aumento della pressione intraoculare, riflesso maculare alterato, tomografia a coerenza ottica (OCT) alterata*</p>

* vedere paragrafo “descrizione di alcune reazioni avverse selezionate”

1) incluso offuscamento della visione

2) incluso scotoma

3) incluso edema maculare cistoide

4) incluso fluido sottoretinico

5) eventi occorsi prima della vitrectomia

† uso del test della percezione dei colori Roth 28-hue. Vedere anche paragrafo 4.4.

Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate

Riduzione dell'acuità visiva

Negli studi pivotal di fase III controllati contro placebo (TG-MV-006 e TG-MV-007), il 7,7% dei pazienti trattati con JETREA ed il 1,6% dei pazienti trattati con placebo ha riportato un netto calo di ≥ 2 -linee (≥ 10 lettere ETDRS) della migliore acuità visiva corretta nella prima settimana post-iniezione, senza alcuna spiegazione alternativa per il cambio. La diminuzione dell'acuità visiva si è risolta alla fine degli studi per la maggior parte dei pazienti trattati con JETREA (80,6%) ma ci sono stati alcuni pazienti che non hanno recuperato nonostante la vitrectomia. Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 22 giorni. Nello studio TG-MV-014, il 2,8% dei pazienti trattati con JETREA e l'1,4% dei pazienti del gruppo sham ha riportato un netto calo di ≥ 2 -linee nella BVCA durante la prima settimana dopo l'iniezione. Dei 4 pazienti trattati con JETREA con netta diminuzione dell'acuità visiva, 3 hanno recuperato dopo vitrectomia. Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni di monitoraggio.

Cromatopsia (inclusa discromatopsia e test della percezione dei colori alterato)

Sono state riferite alterazioni nella percezione dei colori (inclusa una visione giallastra ed un test della percezione dei colori Roth 28hue alterato) come reazione avversa molto comune in pazienti ai quali è stato iniettato JETREA. La maggior parte degli eventi sono stati non gravi, lievi e generalmente si sono risolti spontaneamente. Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 3 mesi.

Retinogramma anomalo

Sono state riferite variazioni elettroretinografiche (ERG) (diminuzione dell'ampiezza delle onde a e b) come reazione avversa molto comune in pazienti ai quali è stato iniettato JETREA; nella maggior parte dei casi sono state riportate anche diminuzione della visione e cromatopsia. Nello studio TG-MV-014, un sotto gruppo di 40 pazienti trattati con JETREA sono stati sottoposti sistematicamente al test ERG; le variazioni che si erano sviluppate in 16 dei 40 pazienti si sono risolte nella maggior parte dei pazienti (13 su 16). Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 6 mesi. Le variazioni ERG non erano predittive di esiti negativi in termini di acuità visiva, l'acuità visiva è migliorata o è rimasta stabile rispetto al basale in 15 pazienti su 16.

Rotture della retina (lacerazione e distacco)

Negli studi pivotal controllati con placebo di fase III (TG MV 006 e TG MV 007) sono state segnalate rotture della retina (lacerazioni e distacco) nell'1,9 % dei pazienti ai quali è stato iniettato JETREA contro il 4,3% di quelli ai quali è stato iniettato placebo. La maggior parte di questi eventi si è verificata in entrambi i gruppi durante o dopo la vitrectomia. L'incidenza di distacchi della retina osservati prima della vitrectomia è stata dello 0,4% nel gruppo JETREA, e nessuno nel gruppo placebo, mentre l'incidenza delle lacerazioni retiniche (senza distacco) osservate prima della vitrectomia è stata dello 0,2% nel gruppo JETREA e dello 0,5 % nel gruppo placebo. Nello studio TG-MV-014 la lacerazione retinica è stata riportata nel 1,4% dei pazienti trattati con JETREA e nel 6,8% nei pazienti del gruppo sham; l'incidenza del distacco di retina è stata del 1,4% in entrambi i bracci. Nel gruppo sham, non si è verificato nessun evento prima della vitrectomia. Nel gruppo JETREA, 1 paziente (0,7%) ha manifestato lacerazione retinica e distacco di retina tra il giorno 0 ed il giorno 7 dopo l'iniezione.

Foro maculare

Negli studi pivotal di fase III controllati contro placebo (TG MV 006 e TG MV 007), sono stati riferiti casi di foro maculare (inclusi sia progressione che nuova insorgenza) nel 6,7% di tutti i pazienti ai quali è stato iniettato JETREA contro il 9,6% di quelli ai quali è stato iniettato placebo al mese 6. Nello studio MV-TG-014, sono stati riportati casi di foro maculare (inclusa sia progressione che nuova insorgenza) nel 15,8% dei pazienti trattati con JETREA contro il 13,5% dei pazienti del gruppo sham al mese 24.

I tassi di progressione iniziali del foro maculare a tutto spessore (fino al giorno 7 dopo l'iniezione) a livello dell'RPE (epitelio pigmentato retinico) erano più alti nei pazienti trattati con JETREA rispetto ai pazienti del gruppo sham o trattati con placebo. I tassi di progressione dopo il mese 6, tuttavia, sono stati più alti per il gruppo sham o placebo rispetto a quelli nei pazienti trattati con JETREA. Qualsiasi persistenza o progressione del foro maculare deve essere trattata secondo la prassi abituale.

Sublussazione del cristallino/facodonesi

E' stato riportato un caso di sublussazione del cristallino/facodonesi in studi clinici su adulti e sembra essere stato probabilmente collegato al trattamento con JETREA. In uno studio pediatrico che ha esaminato JETREA come trattamento aggiuntivo alla vitrectomia, è stato riportato un caso di sublussazione in un neonato prematuro che ha ricevuto una singola iniezione intravitreale di JETREA di 0,175 mg. Si è osservata sublussazione del cristallino in 3 specie animali a concentrazioni di ocriplasmina superiori alla concentrazione clinica prevista (vedere paragrafo 5.3).

In base all'attività proteolitica dell'ocriplasmina e ai risultati preclinici e clinici non si può escludere la possibilità di sublussazione del cristallino o facodonesi. Se si verifica, questo evento deve essere trattato in accordo con la pratica medica standard.

Tomografia a coerenza ottica alterata

Nello studio TG MV 014, una interruzione della banda segmento interno/segmento esterno (IS/OS), nota anche come zona ellissoide, era molto comune al basale nella zona centrale (65,8% nel gruppo JETREA e 62,2% nel gruppo sham). Tuttavia, dopo il trattamento, una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo JETREA mostrava una modifica da una banda intatta IS/OS al basale a una banda interrotta IS/OS nella zona centrale in un secondo momento rispetto al gruppo sham (7,7% e 2,8%, rispettivamente, al giorno 28). Al di là della zona centrale, sono stati osservati aspetti anomali della banda IS/OS attribuiti a JETREA fino al 10% dei pazienti.

Negli studi non interventistici e in report post commercializzazione è stata riportata un'interruzione della zona ellissoide all'interno e all'esterno della zona centrale. Nella maggior parte dei casi si è risolta entro 6 mesi. In associazione con questi eventi sono stati segnalati fluido sottoretinico e segni e sintomi di compromissione della funzione dei fotorecettori tra cui diminuzione dell'acuità visiva (in alcuni casi grave).

Per le raccomandazioni sul monitoraggio vedere paragrafo 4.4. Si raccomanda osservazione di routine in tutte le situazioni precedenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato in [Appendice V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati clinici sugli effetti del sovradosaggio di JETREA sono in numero limitato. È stato riportato un caso di sovradosaggio accidentale di 0,250 mg di ocriplasmina (dose doppia rispetto a quella raccomandata). Il paziente ha evidenziato una diminuzione della BCVA di 21 lettere ETDRS rispetto al basale, ritornata entro 9 lettere rispetto al basale al termine dello studio. Il paziente ha inoltre sviluppato lieve iperemia congiuntivale, infiammazione oculare e miosi, risolte con un collirio a base di corticosteroidi.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un monitoraggio attento. Se si verifica una reazione avversa, deve essere trattata ai sensi della prassi medica standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Altri oftalmologici, codice ATC: S01XA22.

Meccanismo d'azione

L'ocriplasmina possiede un'attività proteolitica contro le componenti proteiche del corpo vitreo e dell'interfaccia vitreo-retinica (VRI) (es. laminina, fibronectina e collagene) e mira a dissolvere la matrice proteica responsabile dell'adesione vitreomaculare (VMA) anomala. Il forte legame delle componenti proteiche all'interno dell'area maculare della VRI contribuisce alla trazione vitreomaculare (VMT), provocando compromissione della visione e/o fori maculari.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica e la sicurezza di JETREA per il trattamento della trazione vitreomaculare (VMT) è stata valutata in 3 studi in doppio cieco.

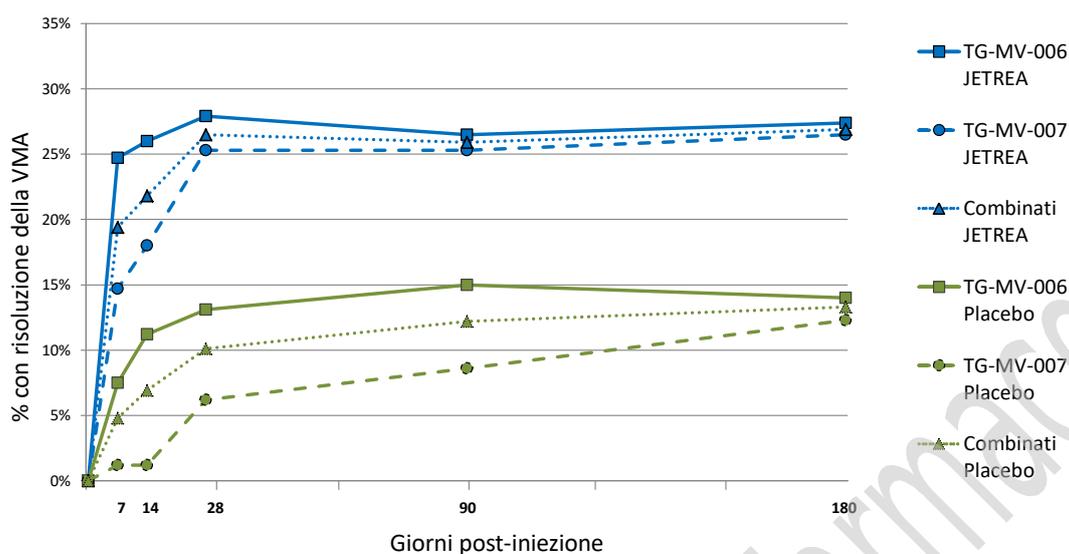
Studi TG-MV-006 e TG MV-007

L'efficacia di JETREA è stata dimostrata in 2 studi pivotal della durata di 6 mesi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo in pazienti affetti da VMT. In questi 2 studi sono stati randomizzati in totale 652 pazienti (JETREA 464, placebo 188).

In entrambi gli studi pivotal la percentuale di pazienti che hanno ottenuto risoluzione della VMA il giorno 28 (endpoint primario) è stata significativamente ($p \leq 0,003$) maggiore nel gruppo JETREA rispetto al gruppo placebo. La differenza ha continuato ad essere statisticamente significativa fino al mese 6 in entrambi gli studi ($p \leq 0,024$).

Nei dati integrati, il 26,5 % nel gruppo JETREA rispetto al 10,1 % nel gruppo placebo ha ottenuto la risoluzione della VMA il giorno 28 ($p < 0,001$). La differenza è stata mantenuta dal giorno 7 fino al mese 6 (**Figura 1**).

Figura 1: Percentuale di pazienti con risoluzione della VMA fino al giorno 180 (mese 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 e dati integrati)



Tutti i giorni post-iniezione, $p \leq 0,024$ nello studio TG-MV-006, $p \leq 0,009$ nello studio TG-MV-007, $p < 0,001$ nei dati integrati

I pazienti senza ERM basale avevano più probabilità di ottenere una risoluzione VMA il giorno 28 se confrontati con quelli che avevano ERM basale. Nei dati integrati la percentuale di risoluzione VMA il giorno 28 è stata più elevata nei pazienti trattati con JETREA in confronto al placebo in entrambi i sottogruppi senza ERM (37,4% contro 14,3%, $p < 0,001$) e con ERM (8,7% contro 1,5%, $p = 0,046$).

I pazienti con un minore diametro VMA basale (≤ 1500 micron) avevano più probabilità di ottenere una risoluzione VMA il giorno 28 se confrontati con quelli che avevano un diametro > 1500 micron. Nei dati integrati, la percentuale di risoluzione VMA il giorno 28 è stata più elevata nei pazienti trattati con JETREA in confronto al placebo in entrambi i sottogruppi con VMA ≤ 1500 micron al basale (34,7% contro 14,6%, $p < 0,001$) e con VMA > 1500 micron al basale (5,9% contro 0%, $p = 0,113$).

Nei dati integrati, un foro maculare a tutto spessore (FTMH) era presente al basale in 106/464 (22,8 %) e 47/188 (25 %) pazienti rispettivamente nel gruppo JETREA e placebo. Tra questi, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto la chiusura del FTMH senza vitrectomia il giorno 28 è stata maggiore nel gruppo JETREA rispetto al gruppo placebo (40,6 % contro 10,6 % rispettivamente; $p < 0,001$). Una differenza si è mantenuta fino alla fine degli studi (mese 6).

Una percentuale significativamente maggiore dei pazienti trattati con JETREA ha evidenziato distacco posteriore del vitreo (PVD) completo il giorno 28 rispetto ai pazienti trattati con placebo (dati integrati: 13,4 % contro 3,7 %, rispettivamente; $p < 0,001$).

Durante gli studi, la vitrectomia poteva essere effettuata a discrezione dell'investigator. I pazienti trattati con JETREA avevano una probabilità inferiore di doversi sottoporre a vitrectomia entro la conclusione dello studio (mese 6) rispetto ai pazienti trattati con placebo (dati integrati: 17,7 % contro 26,6 %, rispettivamente; $p = 0,016$).

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con JETREA ha ottenuto ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA (a prescindere dalla vitrectomia) al mese 6 (28,0% e 12,3 %, rispettivamente) rispetto ai pazienti trattati con placebo (17,1 % e 6,4 %) ($p = 0,003$ e $p = 0,024$, rispettivamente). Anche la percentuale di pazienti che ha ottenuto ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA senza vitrectomia è stata in favore di JETREA al mese 6 (23,7% contro 11,2%, $p < 0,001$ per un aumento ≥ 2 linee e 9,7% contro 3,7%, $p = 0,008$ per un aumento ≥ 3 linee).

Nell'analisi integrata del questionario Function Questionnaire-25 (VFQ25) del National Eye Institute, è stata osservata una differenza numerica in favore di JETREA rispetto al placebo nel punteggio di

ciascuna sottoscala, nonché nel punteggio composito. La differenza per il miglioramento nel punteggio della sottoscala della visione generale è stata statisticamente significativa (6,1 JETREA contro 2,1 placebo, $p = 0,024$).

Studio TG-MV-014

L'efficacia di JETREA è stata ulteriormente confermata in uno studio ,concluso dopo l'iniziale approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sham, di 24 mesi in pazienti con VMT. Un totale di 220 pazienti (JETREA 146, sham 74) sono stati randomizzati in questo studio.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risoluzione della VMA a 28 giorni (end point primario) è stata del 41,7% nel gruppo JETREA rispetto al 6,2% nel gruppo sham ($p < 0,001$). Questo effetto è stato mantenuto nel corso del tempo e la risoluzione della VMA è stata costantemente maggiore nel gruppo JETREA ad ogni visita post-iniezione rispetto al gruppo sham.

In questo studio, un FTMH era presente al basale in 50/145 (34,5%) e 26/73 (35,6%) rispettivamente nel gruppo JETREA e sham. Di questi, il 30% dei pazienti trattati con JETREA e il 15,4% dei pazienti nel gruppo sham hanno ottenuto la chiusura non chirurgica del FTMH al mese 24. Tutto era definito entro il mese 3.

La percentuale di pazienti che hanno subito vitrectomia era più bassa nel gruppo JETREA rispetto al gruppo sham in tutte le visite. Al mese 24, le percentuali erano 48/145 (33,3%) e 32/73 (43%), rispettivamente. Il motivo più comune per l'esecuzione di vitrectomia era un FTMH (nel 24,8% dei pazienti trattati con JETREA e nel 23,3% dei pazienti nel gruppo sham). La percentuale di pazienti che hanno subito vitrectomia per un evento di VMA/VMT è stata dell'8,3% nel gruppo JETREA rispetto al 19,2% nel gruppo sham.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA al mese 6, a prescindere dalla vitrectomia, è stata leggermente superiore nel gruppo JETREA (36,2%, 18,6%) rispetto al gruppo sham (28,6%, 13,1%). Al mese 24, la percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 2 linee nella BCVA dal basale era maggiore nel gruppo JETREA rispetto al gruppo sham (50,5% contro 39,1%). La percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 3 linee dal basale è stata maggiore solo nel sottogruppo che non aveva un FTMH al basale nel gruppo JETREA (23,4% contro 12,8%, rispettivamente). Il guadagno ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA senza vitrectomia era a favore di JETREA rispetto allo sham sia al mese 6 (26,8%, 14,0%, contro 15,62%, 6,2%, rispettivamente) che al mese 24 (31,9%, 16,8%, contro 11,7%, 4,1%, rispettivamente).

Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo JETREA ha avuto un miglioramento ≥ 5 punti nel punteggio composito e nei punteggi della sottoscala del questionario VFQ-25, a prescindere dalla vitrectomia, a tutte le visite. Al mese 24, il 51,4% dei pazienti trattati con JETREA ha avuto un miglioramento ≥ 5 punti nel punteggio composito del questionario VFQ-25 rispetto al 30,1% nel gruppo sham.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con JETREA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della trazione vitreomaculare (VMT), anche quando associata a foro maculare con diametro inferiore o pari a 400 micron (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Nello studio TG-MV-009 sono state studiate la sicurezza e l'efficacia dell'ocriplasmina in soggetti pediatrici per i quali era prevista la vitrectomia. Una singola iniezione intravitreale da 0,175 mg (superiore rispetto alla dose raccomandata), o di placebo, è stata iniettata nel medio-vitreo di 24 occhi di bambini di età compresa tra 0 e 16 anni, da 30 a 60 minuti prima dell'inizio previsto della vitrectomia. Le ragioni principali per la vitrectomia erano distacco della retina e retinopatia del prematuro. Il trattamento con ocriplasmina non ha dimostrato alcun effetto sulla velocità di distacco posteriore di vitreo, grado di liquefazione del vitreo, velocità di riadesione retinica postoperatoria immediata, sviluppo di vitreoretinopatia proliferativa, oppure stadio di retinopatia del prematuro. I

risultati di sicurezza osservati nello studio TG-MV-009 sono allineati al profilo di sicurezza noto di JETREA. Sulla base dei risultati di questo studio, l'uso di JETREA in aggiunta alla vitrectomia nei bambini, per facilitare la separazione e la rimozione del vitreo, non è raccomandato.

Etnia

L'esperienza in popolazioni diverse da quella caucasica è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli di ocriplasmina nel vitreo diminuiscono rapidamente dopo la somministrazione intravitreale. In uno studio clinico in pazienti per i quali era in programma una vitrectomia che hanno ricevuto 0,125 mg di JETREA (corrispondenti a una concentrazione iniziale teorica di 29 µg/mL di vitreo) l'attività media dell'ocriplasmina è stata pari al 9 % della concentrazione iniziale teorica 2-4 ore dopo l'iniezione e inferiore al livello minimo di quantificazione dopo 7 giorni.

In virtù della piccola dose somministrata (0,125 mg), non si prevedono livelli rilevabili di ocriplasmina nella circolazione sistemica dopo iniezione intravitreale.

Somministrata per via intravitreale, l'ocriplasmina entra nella via del catabolismo proteico endogeno, attraverso il quale viene rapidamente inattivata tramite le sue interazioni con l'inibitore della proteasi α_2 -antiplasmina o α_2 -macroglobulina. Il complesso inattivo ocriplasmina/ α_2 -antiplasmina viene eliminato dalla circolazione con un'emivita ($t_{1/2}$) di molte ore.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica dell'ocriplasmina in pazienti con compromissione renale, poiché in seguito a iniezione intravitreale si prevede un'esposizione sistemica molto bassa.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica dell'ocriplasmina in pazienti con compromissione epatica, poiché in seguito a iniezione intravitreale si prevede un'esposizione sistemica molto bassa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità intravitreale dell'ocriplasmina è stata valutata nei conigli, nelle scimmie e nei maialini nani. L'ocriplasmina ha indotto una risposta infiammatoria e variazioni ERG transitorie nei conigli e nelle scimmie, mentre nei maialini nani non sono state osservate infiammazione o variazioni ERG. Nei conigli e nelle scimmie l'incidenza di infiltrati cellulari nel vitreo ha evidenziato una tendenza a risolversi nel tempo. Nelle scimmie, dopo somministrazione di 125 µg/occhio (68 µg/mL di vitreo) l'ERG è stata recuperata completamente entro il giorno 55. È stata osservata sublussazione del cristallino nelle tre specie a concentrazioni di ocriplasmina pari o superiori a 41 µg/mL di vitreo, una concentrazione superiore alla concentrazione clinica prevista di 29 µg/mL. Questo effetto si è rivelato dose-correlato ed è stato osservato in tutti gli animali ai quali è stata somministrata ocriplasmina per via intravitreale più di una volta. In conigli e scimmie sono state osservate alterazioni patologiche correlate a emorragia intraoculare. Rimane da chiarire se l'emorragia sia correlata alla procedura di iniezione in sé stessa o alla somministrazione di ocriplasmina. Non è stata osservata tossicità sistemica in seguito a somministrazione intravitreale di ocriplasmina.

La tossicità sistemica dell'ocriplasmina è stata valutata sia nel ratto che nel cane. La somministrazione endovenosa di 10 mg/kg è stata generalmente ben tollerata sia nel ratto sia nel cane, sia come dose singola che come dose ripetuta.

Non sono disponibili dati sulla cancerogenicità, mutagenicità o tossicità riproduttiva e sullo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido citrico
Idrossido di sodio (NaOH) (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, a parte il diluente soluzione iniettabile da 9 mg/mL (0,9 %) di cloruro di sodio sterile, senza conservanti e non tamponata.

6.3 Periodo di validità

3 anni se conservato in congelatore ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Dopo scongelamento

Il medicinale deve essere diluito ed usato immediatamente. Tuttavia, per il prodotto mai aperto prima, conservato nella scatola originale protetto dalla luce, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica "in use" fino a 8 ore se conservato a temperatura inferiore a 25 °C . Non ricongelare il flaconcino una volta che sia stato scongelato.

Dopo apertura/diluizione

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo apertura/diluizione. Il flaconcino ed eventuali porzioni inutilizzate della soluzione diluita devono essere eliminati dopo l'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$). Per le condizioni di conservazione dopo scongelamento e apertura/diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

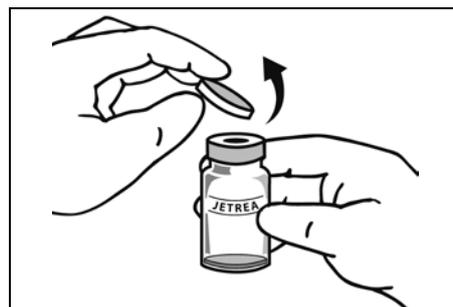
0,2 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) chiuso con un tappo di gomma clorobutile e un un tappo flip-off arancione di polipropilene. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini sono esclusivamente monouso.

Per preparare JETREA per l'iniezione intravitrea, attenersi alle seguenti istruzioni:

1. Estrarre il flaconcino dal congelatore e lasciarlo scongelare a temperatura ambiente (sono necessari circa 2 minuti).
2. A scongelazione avvenuta, rimuovere dal flaconcino il tappo flip-off protettivo arancione in polipropilene.



JETREA 0,5 mg/0,2 mL
concentrato per soluzione iniettabile

3. Disinfettare la parte superiore del flaconcino con una salvietta imbevuta di alcol.



JETREA 0,5 mg/0,2 mL
concentrato per soluzione iniettabile

4. Avvalendosi di tecnica asettica, diluire aggiungendo 0,2 mL di soluzione iniettabile da 9 mg/mL (0,9 %) di cloruro di sodio (sterile, senza conservanti, non tamponata) nel flaconcino di JETREA e agitare il flaconcino delicatamente in modo da mescolare le soluzioni. Il diluente deve essere prelevato da un contenitore mai aperto prima, che deve essere usato solo una volta. La soluzione iniettabile da 9 mg/mL (0,9 %) di cloruro di sodio rimanente deve essere eliminata. La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.



0,2 ml di
cloruro di
sodio
9 mg/ml
iniettabile

JETREA 0,5 mg/0,2 mL
concentrato per soluzione iniettabile



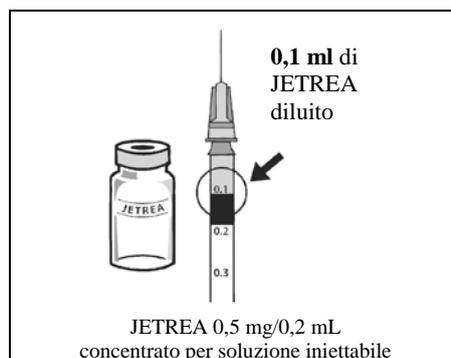
JETREA 0,5 mg/0,2 mL
concentrato per soluzione iniettabile

5. Ispezionare visivamente l'eventuale presenza di materiale particellare nel flaconcino. Devono essere utilizzate solo soluzioni trasparenti e incolori, prive di particelle visibili.
6. Avvalendosi di una tecnica asettica, prelevare tutta la soluzione diluita usando un opportuno ago sterile (inclinare leggermente il flaconcino per agevolare il prelievo) ed eliminare l'ago dopo il prelievo del contenuto del flaconcino. Non usare questo ago per l'iniezione intravitale.



JETREA 0,5 mg/0,2 mL
concentrato per soluzione iniettabile

7. Sostituire l'ago con un opportuno ago sterile, espellere con cautela l'eccesso di volume dalla siringa premendo lentamente lo stantuffo in modo che il bordo dello stantuffo sia allineato con il contrassegno corrispondente a 0,1 mL sulla siringa (corrispondente a 0,125 mg di ocriplasmina).



8. Iniettare 0,1 mL della soluzione diluita nel vitreo medio immediatamente.
9. Eliminare il flaconcino ed eventuali porzioni inutilizzate della soluzione diluita dopo un singolo uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/819/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 2013

Data del rinnovo più recente: 8 dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JETREA 0,375 mg/0,3 mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 0,375 mg di ocriplasmina* in 0,3 mL di soluzione (1,25 mg/mL). Questo consente di avere una quantità utilizzabile per la somministrazione di una singola dose di 0,1 mL contenenti 0,125 mg di ocriplasmina.

*L'ocriplasmina è una forma troncata della plasmina umana, prodotta mediante tecnologie del DNA ricombinante in un sistema di espressione *Pichia pastoris*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).
Soluzione trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

JETREA è indicato negli adulti per il trattamento della trazione vitreomaculare (VMT), compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

JETREA deve essere somministrato da un oftalmologo qualificato, con esperienza nelle iniezioni intravitreali. La diagnosi di trazione vitreomaculare (VMT) dovrebbe ricomprendere un quadro clinico completo che includa la storia del paziente, esami ed indagini cliniche svolte utilizzando gli strumenti diagnostici correntemente approvati, come ad esempio la tomografia a coerenza ottica (OCT).

Posologia

JETREA 0,375 mg/0,3 mL soluzione iniettabile è una formulazione "diluita pronta per l'uso", non è necessaria alcuna ulteriore diluizione. La dose raccomandata è pari a 0,125 mg in 0,1 mL di soluzione somministrati mediante iniezione intravitreale nell'occhio interessato una sola volta come dose singola. Ogni flaconcino deve essere usato solo una volta e per il trattamento di un unico occhio. Il trattamento dell'altro occhio con JETREA non è raccomandato né in concomitanza, né entro 7 giorni dall'iniezione iniziale, allo scopo di monitorare il decorso nell'occhio sottoposto ad iniezione, inclusa la possibilità di riduzione dell'acuità visiva. La somministrazione ripetuta nello stesso occhio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Per istruzioni relative al monitoraggio post-iniezione, vedere paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con JETREA in pazienti con compromissione renale. Non si prevedono aggiustamenti della dose o considerazioni particolari per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali con JETREA in pazienti con compromissione epatica. Non si prevedono aggiustamenti della dose o considerazioni particolari per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

La popolazione anziana è stata esaminata negli studi clinici. Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di JETREA in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni per l'indicazione trazione vitreomaculare (VMT), compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron. I dati attualmente disponibili sull'uso nella popolazione pediatrica sono descritti al paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Flaconcino monouso solo per uso intravitreale.

I colliri antibiotici preoperatori potrebbero essere somministrati secondo discrezione dell'oftalmologo curante.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

L'iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche controllate, che includano la disinfezione delle mani per chirurgia, guanti sterili, un telo sterile, uno speculum palpebrale sterile (o strumento equivalente) e la disponibilità di paracentesi sterile (se richiesta). Prima dell'iniezione, la cute perioculare, la palpebra e la superficie oculare devono essere disinfettati e una adeguata anestesia e un microbicida topico ad ampio spettro, in base alla prassi medica standard devono essere somministrati.

Devono essere somministrati solo 0,1 mL dei 0,3 mL totali contenuti nel flaconcino. Il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione in modo da somministrare una dose singola di 0,1 mL contenenti 0,125 mg di ocriplasmina. Per la manipolazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

L'ago di iniezione deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbus, dirigendolo verso il centro della cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale. Il volume da iniettare, 0,1 mL, viene quindi somministrato nel vitreo medio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezioni oculari o perioculari attive o sospette.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Monitoraggio post-iniezione

JETREA è somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale. Le iniezioni intravitreali sono state associate a infiammazione/infezione intraoculare, emorragia intraoculare e aumento della pressione intraoculare (PIO). Si devono utilizzare sempre opportune tecniche di iniezione asettiche. Dopo l'iniezione intravitreale si devono monitorare i pazienti per escludere eventuali effetti indesiderati, quali (ma non solo) infiammazione/infezione intraoculare e aumento della PIO. Aumenti transitori della PIO, comprese cecità transitoria e mancata perfusione del nervo ottico, sono stati osservati entro 60 minuti dopo l'iniezione di JETREA. Il monitoraggio di eventuali aumenti della PIO può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico immediatamente dopo l'iniezione e in un esame tonometrico entro 30 minuti dopo l'iniezione. L'infiammazione/infezione intraoculare può essere valutata mediante biomicroscopia 2-7 giorni dopo l'iniezione. I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano

infiammazione/infezione intraoculare o qualsiasi altro sintomo visivo o oculare. Nell'eventualità di uno qualsiasi degli eventi di cui sopra, il paziente deve essere trattato in base alla prassi medica standard.

Trattamento bilaterale

La sicurezza e l'efficacia di JETREA somministrato in concomitanza in entrambi gli occhi non sono state stabilite. La somministrazione concomitante in entrambi gli occhi non è pertanto raccomandata.

Somministrazione ripetuta

La somministrazione ripetuta di JETREA nello stesso occhio non è stata studiata sufficientemente e non è pertanto raccomandata.

Popolazioni con dati limitati o inesistenti

JETREA non è stato studiato in pazienti con fori maculari di diametro elevato (> 400 micron), miopia elevata (correzione sferica > 8 diottrie o lunghezza assiale > 28 mm), afachia, anamnesi di distacco regmatogeno della retina, instabilità zonulare del cristallino, recente intervento chirurgico oculare o iniezione intraoculare (compresa la terapia laser), retinopatia diabetica proliferativa, retinopatie ischemiche, occlusioni della vena retinica, degenerazione maculare legata all'età (DMLE) essudativa ed emovitreo. Il trattamento in tali pazienti non è raccomandato.

L'esperienza in pazienti con retinopatia diabetica non proliferativa o anamnesi di uveite (inclusa severa infiammazione attiva) o traumi oculari significativi è limitata. Si deve esercitare cautela nel trattamento di questi pazienti.

Altro

Il rischio di sublussazione del cristallino o facodonesi non può essere escluso. Nel caso tale evento si verifichi, deve essere trattato in base alla prassi medica standard. I pazienti devono essere appropriatamente monitorati (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

L'effetto dell'ocriplasmina (in particolare nell'indurre la risoluzione dell'adesione vitreo maculare o nel causare il completo distacco posteriore di vitreo [PVD]) è ridotto in soggetti con una membrana epiretinica (ERM) o con VMA di diametro > 1500 micron (vedere paragrafo 5.1).

Esiste il rischio di una significativa diminuzione della acuità visiva nella prima settimana post-iniezione. I pazienti devono essere appropriatamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Gli esami oftalmici possono risultare alterati in seguito alla somministrazione di JETREA. Questi includono tomografia a coerenza ottica (OCT), oftalmoscopia (riflesso foveale), test della percezione dei colori (Roth 28-hue) e ERG full field. Questo deve essere preso in considerazione quando si utilizzano questi test per la diagnosi o il monitoraggio di altre condizioni (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione.

L'ocriplasmina è un enzima proteolitico con attività di serin proteasi che potrebbe essere presente nell'occhio per vari giorni dopo l'iniezione intravitreale (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione in stretta associazione temporale di altri medicinali nello stesso occhio può influenzare l'attività di entrambi i medicinali e non è pertanto raccomandata.

Non ci sono dati clinici sull'uso concomitante di ocriplasmina e inibitori del VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale) e pertanto non è raccomandato.

Non si prevedono interazioni sistemiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di JETREA in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva. Dopo l'iniezione intravitreale si prevede un'esposizione sistemica a JETREA trascurabile. JETREA deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio clinico supera i possibili rischi.

Allattamento

Non è noto se JETREA sia escreto nel latte materno. JETREA deve essere usato durante l'allattamento con latte materno solo se il beneficio clinico supera i possibili rischi.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto di JETREA sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'iniezione intravitreale di JETREA può influenzare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi temporanei (vedere paragrafo 4.8). In tal caso i pazienti non devono guidare o usare macchinari fino a quando i disturbi visivi si siano risolti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Oltre 1400 pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 0,125 mgdi JETREA in studi clinici interventistici .

Tutte le reazioni avverse sono state di tipo oculare. In 3 studi clinici con follow-up da 6 mesi (TG MV 006 e TG MV 007) a 24 mesi (TG MV 014), le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state miodesopsie del vitreo, dolore oculare, fotopsia e crmatopsia nonché emorragia congiuntivale a causa dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata nella prima settimana dopo l'iniezione. La maggioranza di queste reazioni è stata non grave, di intensità da lieve a moderata e si è risolta entro 2-3 settimane. Informazioni sulla risoluzione di specifici eventi come la cromatopsia e variazione dell'ERG possono essere trovate nel relativo paragrafo della sezione 'descrizione di alcune reazioni avverse selezionate'.

Le reazioni avverse più rilevanti clinicamente includevano cecità transitoria, lacerazione retinica, distacco della retina, sublussazione del cristallino e progressione del foro maculare.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente riassume le reazioni avverse riportate nell'occhio trattato negli studi clinici e/o durante l'esperienza post-marketing.

Sono stati riportati anche sintomi visivi nell'occhio controlaterale o bilateralmente.

Le reazioni avverse con una ragionevole possibilità di causalità data dalla procedura di iniezione o da JETREA sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza secondo MedDRA, con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Patologie dell'occhio	<u>Molto comune</u> Miodesopsie del vitreo, dolore oculare, emorragia congiuntivale, cromatopsia*
	<u>Comune</u> Ridotta acuità visiva*, compromissione della visione ¹⁾ , difetto del campo visivo ²⁾ , visione offuscata, emorragia retinica, emorragia vitreale, foro maculare*, degenerazione maculare, degenerazione retinica, edema maculare ³⁾ , edema

	<p>retinico⁴⁾, epiteliopatia del pigmento retinico, metamorfopsia,, edema congiuntivale, edema palpebrale, vitrite, cellule nella camera anteriore, flogosi nella camera anteriore, irite, fotopsia, iperemia congiuntivale, iperemia oculare, distacco del vitreo, irritazione oculare, secchezza oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, prurito oculare, fastidio oculare, fotofobia, aumento della lacrimazione</p> <p><u>Non comune</u> Cecità transitoria, sublussazione del cristallino*, lacerazione retinica⁵⁾, distacco della retina⁵⁾ cecità notturna, compromissione del riflesso pupillare, diplopia, ifema, miosi, pupille disuguali, abrasione corneale, infiammazione della camera anteriore, infiammazione oculare, irritazione congiuntivale</p>
Esami diagnostici	<p><u>Molto comune</u> Retinogramma alterato*, alterazione del test della percezione dei colori[†]</p> <p><u>Comune</u> Aumento della pressione intraoculare, riflesso maculare alterato, tomografia a coerenza ottica (OCT) alterata*</p>

* vedere paragrafo “descrizione di alcune reazioni avverse selezionate”

1) incluso offuscamento della visione

2) incluso scotoma

3) incluso edema maculare cistoide

4) incluso fluido sottoretinico

5) eventi occorsi prima della vitrectomia

† uso del test della percezione dei colori Roth 28-hue. Vedere anche paragrafo 4.4.

Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate

Riduzione dell'acuità visiva

Negli studi pivotal di fase III controllati contro placebo, (TG-MV-006 e TG-MV-007), il 7,7% dei pazienti trattati con JETREA ed il 1,6% dei pazienti trattati con placebo ha riportato un netto calo di ≥ 2 -linee (≥ 10 lettere ETDRS) della migliore acuità visiva corretta nella prima settimana post-iniezione, senza alcuna spiegazione alternativa per il cambio. La diminuzione dell'acuità visiva si è risolta alla fine degli studi per la maggior parte dei pazienti trattati con JETREA (80,6%) ma ci sono stati alcuni pazienti che non hanno recuperato nonostante la vitrectomia. Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 22 giorni. Nello studio TG-MV-014, il 2,8% dei pazienti trattati con JETREA e l'1,4% dei pazienti del gruppo sham ha riportato un netto calo di ≥ 2 -linee nella BVCA durante la prima settimana dopo l'iniezione. Dei 4 pazienti trattati con JETREA con netta diminuzione dell'acuità visiva, 3 hanno recuperato dopo vitrectomia. Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni di monitoraggio.

Cromatopsia (inclusa discromatopsia e test della percezione dei colori alterato)

Sono state riferite alterazioni nella percezione dei colori (inclusa una visione giallastra ed un test della percezione dei colori Roth 28hue alterato) come reazione avversa molto comune in pazienti ai quali è stato iniettato JETREA. La maggior parte degli eventi sono stati non gravi, lievi e generalmente si sono risolti spontaneamente. Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 3 mesi.

Retinogramma anomalo

Sono state riferite variazioni elettroretinografiche (ERG) (diminuzione dell'ampiezza delle onde a e b) come reazione avversa molto comune in pazienti ai quali è stato iniettato JETREA; nella maggior parte dei casi sono state riportate anche diminuzione della visione e cromatopsia. Nello studio TG-MV-014, un sotto gruppo di 40 pazienti trattati con JETREA sono stati sottoposti sistematicamente al test ERG; le variazioni che si erano sviluppate in 16 dei 40 pazienti si sono risolte nella maggior parte dei pazienti (13 su 16). Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 6 mesi. Le variazioni ERG non erano predittive di esiti negativi in termini di acuità visiva, l'acuità visiva è migliorata o è rimasta stabile rispetto al basale in 15 pazienti su 16.

Rotture della retina (lacerazione e distacco)

Negli studi pivotal controllati con placebo di fase III (TG MV 006 e TG MV 007) sono state segnalate rotture della retina (lacerazioni e distacco) nell'1,9 % dei pazienti ai quali è stato iniettato JETREA contro il 4,3 % di quelli ai quali è stato iniettato placebo. La maggior parte di questi eventi si è verificata in entrambi i gruppi durante o dopo la vitrectomia. L'incidenza di distacchi della retina osservati prima della vitrectomia è stata dello 0,4% nel gruppo JETREA, e nessuno nel gruppo placebo, mentre l'incidenza delle lacerazioni retiniche (senza distacco) osservate prima della vitrectomia è stata dello 0,2 % nel gruppo JETREA e dello 0,5 % nel gruppo placebo. Nello studio TG-MV-014 la lacerazione retinica è stata riportata nel 1,4% dei pazienti trattati con JETREA e nel 6,8% nei pazienti del gruppo sham; l'incidenza del distacco di retina è stata del 1,4% in entrambi i bracci. Nel gruppo sham, non si è verificato nessun evento prima della vitrectomia. Nel gruppo JETREA, 1 paziente (0,7%) ha manifestato lacerazione retinica e distacco di retina tra il giorno 0 ed il giorno 7 dopo l'iniezione.

Foro maculare

Negli studi pivotal di fase III controllati contro placebo (TG MV 006 e TG MV 007), sono stati riferiti casi di foro maculare (inclusi sia progressione che nuova insorgenza) nel 6,7% di tutti i pazienti ai quali è stato iniettato JETREA contro il 9,6 % di quelli ai quali è stato iniettato placebo al mese 6. Nello studio MV-TG-014, sono stati riportati casi di foro maculare (inclusa sia progressione che nuova insorgenza) nel 15,8% dei pazienti trattati con JETREA contro il 13,5% dei pazienti del gruppo sham al mese 24.

I tassi di progressione iniziali del foro maculare a tutto spessore (fino al giorno 7 dopo l'iniezione) alivello dell'RPE (epitelio pigmentato retinico) erano più alti nei pazienti trattati con JETREA rispetto ai pazienti del gruppo sham o trattati con placebo. I tassi di progressione dopo il mese 6, tuttavia, sono stati più alti per il gruppo sham o placebo rispetto a quelli nei pazienti trattati con JETREA. Qualsiasi persistenza o progressione del foro maculare deve essere trattata secondo la prassi abituale..

Sublussazione del cristallino/facodonesi

E' stato riportato un caso di sublussazione del cristallino/facodonesi in studi clinici su adulti e sembra essere stato probabilmente collegato al trattamento con JETREA. In uno studio pediatrico che ha esaminato JETREA come trattamento aggiuntivo alla vitrectomia, è stato riportato un caso di sublussazione in un neonato prematuro che ha ricevuto una singola iniezione intravitreale di JETREA di 0,175 mg. Si è osservata sublussazione del cristallino in 3 specie animali a concentrazioni di ocriplasma superiori alla concentrazione clinica prevista (vedere paragrafo 5.3).

In base all'attività proteolitica dell'ocriplasma e ai risultati preclinici e clinici non si può escludere la possibilità di sublussazione del cristallino o facodonesi. Se si verifica, questo evento deve essere trattato in accordo con la pratica medica standard.

Tomografia a coerenza ottica alterata

Nello studio TG MV 014, una interruzione della banda segmento interno/segmento esterno (IS/OS), nota anche come zona ellissoide, era molto comune al basale nella zona centrale (65,8% nel gruppo JETREA e 62,2% nel gruppo sham). Tuttavia, dopo il trattamento, una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo JETREA mostrava una modifica da una banda intatta IS/OS al basale a una banda interrotta IS/OS nella zona centrale in un secondo momento rispetto al gruppo sham (7,7% e 2,8%, rispettivamente, al giorno 28). Al di là della zona centrale, sono stati osservati aspetti anomali della banda IS/OS attribuiti a JETREA fino al 10% dei pazienti.

Negli studi non interventistici e in report post commercializzazione è stata riportata un'interruzione della zona ellissoide all'interno e all'esterno della zona centrale. Nella maggior parte dei casi si è risolta entro 6 mesi. In associazione con questi eventi sono stati segnalati fluido sottoretinico e segni e sintomi di compromissione della funzione dei fotorecettori tra cui diminuzione dell'acuità visiva (in alcuni casi grave).

Per le raccomandazioni sul monitoraggio vedere paragrafo 4.4. Si raccomanda osservazione di routine in tutte le situazioni precedenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato in [Appendice V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati clinici sugli effetti del sovradosaggio di JETREA sono in numero limitato. È stato riportato un caso di sovradosaggio accidentale di 0,250 mg di ocriplasmina (dose doppia rispetto a quella raccomandata). Il paziente ha evidenziato una diminuzione della BCVA di 21 lettere ETDRS rispetto al basale, ritornata entro 9 lettere rispetto al basale al termine dello studio. Il paziente ha inoltre sviluppato lieve iperemia congiuntivale, infiammazione oculare e miosi, risolte con un collirio a base di corticosteroidi.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un monitoraggio attento. Se si verifica una reazione avversa, deve essere trattata ai sensi della prassi medica standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Altri oftalmologici, codice ATC: S01XA22.

Meccanismo d'azione

L'ocriplasmina possiede un'attività proteolitica contro le componenti proteiche del corpo vitreo e dell'interfaccia vitreo-retinica (VRI) (es. laminina, fibronectina e collagene) e mira a dissolvere la matrice proteica responsabile dell'adesione vitreomaculare (VMA) anomala. Il forte legame delle componenti proteiche all'interno dell'area maculare della VRI contribuisce alla trazione vitreomaculare (VMT), provocando compromissione della visione e/o fori maculari.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica e la sicurezza di JETREA per il trattamento della trazione vitreomaculare (VMT) è stata valutata in 3 studi in doppio cieco.

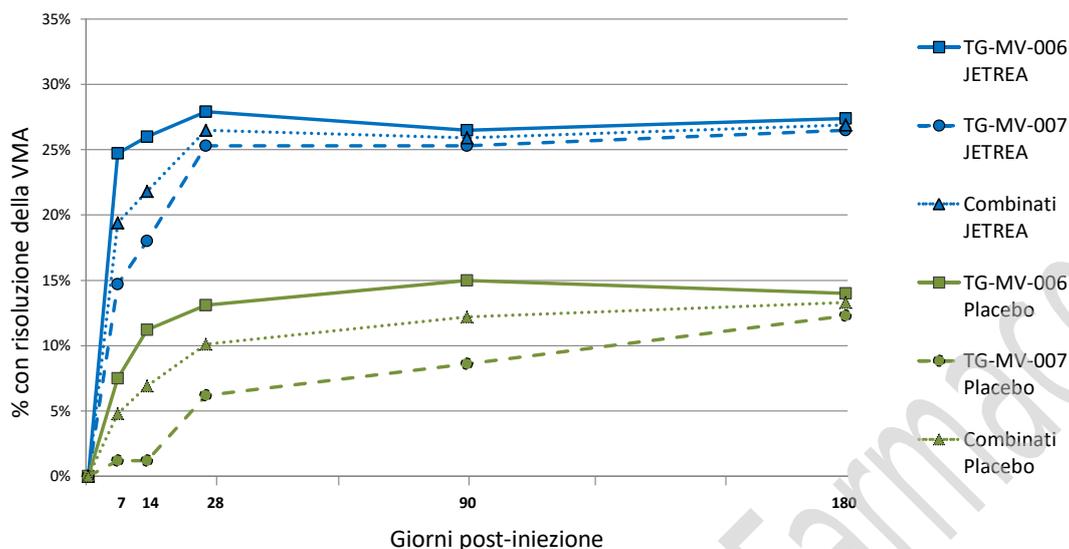
Studi TG-MV-006 e TG MV-007

L'efficacia di JETREA è stata dimostrata in 2 studi pivotal della durata di 6 mesi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo in pazienti affetti da VMT. In questi 2 studi sono stati randomizzati in totale 652 pazienti (JETREA 464, placebo 188).

In entrambi gli studi pivotal la percentuale di pazienti che hanno ottenuto risoluzione della VMA il giorno 28 (endpoint primario) è stata significativamente ($p \leq 0,003$) maggiore nel gruppo JETREA rispetto al gruppo placebo. La differenza ha continuato ad essere statisticamente significativa fino al mese 6 in entrambi gli studi ($p \leq 0,024$).

Nei dati integrati, il 26,5 % nel gruppo JETREA rispetto al 10,1 % nel gruppo placebo ha ottenuto la risoluzione della VMA il giorno 28 ($p < 0,001$). La differenza è stata mantenuta dal giorno 7 fino al mese 6 (**Figura 1**).

Figura 1: Percentuale di pazienti con risoluzione della VMA fino al giorno 180 (mese 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 e dati integrati)



Tutti i giorni post-iniezione, $p \leq 0,024$ nello studio TG-MV-006, $p \leq 0,009$ nello studio TG-MV-007, $p < 0,001$ nei dati integrati

I pazienti senza ERM basale avevano più probabilità di ottenere una risoluzione VMA il giorno 28 se confrontati con quelli che avevano ERM basale. Nei dati integrati la percentuale di risoluzione VMA il giorno 28 è stata più elevata nei pazienti trattati con JETREA in confronto al placebo in entrambi i sottogruppi senza ERM (37,4% contro 14,3%, $p < 0,001$) e con ERM (8,7% contro 1,5%, $p = 0,046$).

I pazienti con un minore diametro VMA basale (≤ 1500 micron) avevano più probabilità di ottenere una risoluzione VMA il giorno 28 se confrontati con quelli che avevano un diametro > 1500 micron. Nei dati integrati, la percentuale di risoluzione VMA il giorno 28 è stata più elevata nei pazienti trattati con JETREA in confronto al placebo in entrambi i sottogruppi con VMA ≤ 1500 micron al basale (34,7% contro 14,6%, $p < 0,001$) e con VMA > 1500 micron al basale (5,9% contro 0%, $p = 0,113$).

Nei dati integrati, un foro maculare a tutto spessore (FTMH) era presente al basale in 106/464 (22,8 %) e 47/188 (25 %) pazienti rispettivamente nel gruppo JETREA e placebo. Tra questi, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto la chiusura del FTMH senza vitrectomia il giorno 28 è stata maggiore nel gruppo JETREA rispetto al gruppo placebo (40,6 % contro 10,6 % rispettivamente; $p < 0,001$). Una differenza si è mantenuta fino alla fine degli studi (mese 6).

Una percentuale significativamente maggiore dei pazienti trattati con JETREA ha evidenziato distacco posteriore del vitreo (PVD) completo il giorno 28 rispetto ai pazienti trattati con placebo (dati integrati: 13,4 % contro 3,7 %, rispettivamente; $p < 0,001$).

Durante gli studi, la vitrectomia poteva essere effettuata a discrezione dell'investigator. I pazienti trattati con JETREA avevano una probabilità inferiore di doversi sottoporre a vitrectomia entro la conclusione dello studio (mese 6) rispetto ai pazienti trattati con placebo (dati integrati: 17,7 % contro 26,6 %, rispettivamente; $p = 0,016$).

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con JETREA ha ottenuto ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA (a prescindere dalla vitrectomia) al mese 6 (28,0% e 12,3 %, rispettivamente) rispetto ai pazienti trattati con placebo (17,1 % e 6,4 %) ($p = 0,003$ e $p = 0,024$, rispettivamente). Anche la percentuale di pazienti che ha ottenuto ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA senza vitrectomia è stata in favore di JETREA al mese 6 (23,7% contro 11,2%, $p < 0,001$ per un aumento ≥ 2 linee e 9,7% contro 3,7%, $p = 0,008$ per un aumento ≥ 3 linee).

Nell'analisi integrata del questionario Function Questionnaire-25 (VFQ25) del National Eye Institute, è stata osservata una differenza numerica in favore di JETREA rispetto al placebo nel punteggio di ciascuna sottoscala, nonché nel punteggio composito. La differenza per il miglioramento nel punteggio della sottoscala della visione generale è stata statisticamente significativa (6,1 JETREA contro 2,1 placebo, $p = 0,024$).

Studio TG-MV-014

L'efficacia di JETREA è stata ulteriormente confermata in uno studio concluso dopo l'iniziale approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sham, di 24 mesi in pazienti con VMT. Un totale di 220 pazienti (JETREA 146, sham 74) sono stati randomizzati in questo studio.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risoluzione della VMA a 28 giorni (end point primario) è stata del 41,7% nel gruppo JETREA rispetto al 6,2% nel gruppo sham ($p < 0,001$). Questo effetto è stato mantenuto nel corso del tempo e la risoluzione della VMA è stata costantemente maggiore nel gruppo JETREA ad ogni visita post-iniezione rispetto al gruppo sham.

In questo studio, un FTMH era presente al basale in 50/145 (34,5%) e 26/73 (35,6%) rispettivamente nel gruppo JETREA e sham. Di questi, il 30% dei pazienti trattati con JETREA e il 15,4% dei pazienti nel gruppo sham hanno ottenuto la chiusura non chirurgica del FTMH al mese 24. Tutto era definito entro il mese 3.

La percentuale di pazienti che hanno subito vitrectomia era più bassa nel gruppo JETREA rispetto al gruppo sham in tutte le visite. Al mese 24, le percentuali erano 48/145 (33,3%) e 32/73 (43%), rispettivamente. Il motivo più comune per l'esecuzione di vitrectomia era un FTMH (nel 24,8% dei pazienti trattati con JETREA e nel 23,3% dei pazienti nel gruppo sham). La percentuale di pazienti che hanno subito vitrectomia per un evento di VMA/VMT è stata dell'8,3% nel gruppo JETREA rispetto al 19,2% nel gruppo sham.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA al mese 6, a prescindere dalla vitrectomia, è stata leggermente superiore nel gruppo JETREA (36,2%, 18,6%) rispetto al gruppo sham (28,6%, 13,1%). Al mese 24, la percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 2 linee nella BCVA dal basale era maggiore nel gruppo JETREA rispetto al gruppo sham (50,5% contro 39,1%). La percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 3 linee dal basale è stata maggiore solo nel sottogruppo che non aveva un FTMH al basale nel gruppo JETREA (23,4% contro 12,8%, rispettivamente). Il guadagno ≥ 2 o ≥ 3 linee nella BCVA senza vitrectomia era a favore di JETREA rispetto allo sham sia al mese 6 (26,8%, 14,0%, contro 15,62%, 6,2%, rispettivamente) che al mese 24 (31,9%, 16,8%, contro 11,7%, 4,1%, rispettivamente).

Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo JETREA ha avuto un miglioramento ≥ 5 punti nel punteggio composito e nei punteggi della sottoscala del questionario VFQ-25, a prescindere dalla vitrectomia, a tutte le visite. Al mese 24, il 51,4% dei pazienti trattati con JETREA ha avuto un miglioramento ≥ 5 punti nel punteggio composito del questionario VFQ-25 rispetto al 30,1% nel gruppo sham.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con JETREA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della trazione vitreomaculare (VMT), anche quando associata a foro maculare con diametro inferiore o pari a 400 micron (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Nello studio TG-MV-009 sono state studiate la sicurezza e l'efficacia dell'ocriplasmina in soggetti pediatrici per i quali era prevista la vitrectomia. Una singola iniezione intravitreale da 0,175 mg (superiore rispetto alla dose raccomandata), o di placebo, è stata iniettata nel medio-vitreo di 24 occhi di bambini di età compresa tra 0 e 16 anni, da 30 a 60 minuti prima dell'inizio previsto della vitrectomia. Le ragioni principali per la vitrectomia erano distacco della retina e retinopatia del prematuro. Il trattamento con ocriplasmina non ha dimostrato alcun effetto sulla velocità di distacco

posteriore di vitreo, grado di liquefazione del vitreo, velocità di riadesione retinica postoperatoria immediata, sviluppo di vitreoretinopatia proliferativa, oppure stadio di retinopatia del prematuro. I risultati di sicurezza osservati nello studio TG-MV-009 sono allineati al profilo di sicurezza noto di JETREA. Sulla base dei risultati di questo studio, l'uso di JETREA in aggiunta alla vitrectomia nei bambini, per facilitare la separazione e la rimozione del vitreo, non è raccomandato

Etnia

L'esperienza in popolazioni diverse da quella caucasica è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli di ocriplasmina nel vitreo diminuiscono rapidamente dopo la somministrazione intravitreale. In uno studio clinico in pazienti per i quali era in programma una vitrectomia che hanno ricevuto 0,125 mg di JETREA (corrispondenti a una concentrazione iniziale teorica di 29 µg/mL di vitreo) l'attività media dell'ocriplasmina è stata pari al 9 % della concentrazione iniziale teorica 2-4 ore dopo l'iniezione e inferiore al livello minimo di quantificazione dopo 7 giorni.

In virtù della piccola dose somministrata (0,125 mg), non si prevedono livelli rilevabili di ocriplasmina nella circolazione sistemica dopo iniezione intravitreale.

Somministrata per via intravitreale, l'ocriplasmina entra nella via del catabolismo proteico endogeno, attraverso il quale viene rapidamente inattivata tramite le sue interazioni con l'inibitore della proteasi α_2 -antiplasmina o α_2 -macroglobulina. Il complesso inattivo ocriplasmina/ α_2 -antiplasmina viene eliminato dalla circolazione con un'emivita ($t_{1/2}$) di molte ore.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica dell'ocriplasmina in pazienti con compromissione renale, poiché in seguito a iniezione intravitreale si prevede un'esposizione sistemica molto bassa.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica dell'ocriplasmina in pazienti con compromissione epatica, poiché in seguito a iniezione intravitreale si prevede un'esposizione sistemica molto bassa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità intravitreale dell'ocriplasmina è stata valutata nei conigli, nelle scimmie e nei maialini nani. L'ocriplasmina ha indotto una risposta infiammatoria e variazioni ERG transitorie nei conigli e nelle scimmie, mentre nei maialini nani non sono state osservate infiammazione o variazioni ERG. Nei conigli e nelle scimmie l'incidenza di infiltrati cellulari nel vitreo ha evidenziato una tendenza a risolversi nel tempo. Nelle scimmie, dopo somministrazione di 125 µg/occhio (68 µg/mL di vitreo) l'ERG è stata recuperata completamente entro il giorno 55. È stata osservata sublussazione del cristallino nelle tre specie a concentrazioni di ocriplasmina pari o superiori a 41 µg/mL di vitreo, una concentrazione superiore alla concentrazione clinica prevista di 29 µg/mL. Questo effetto si è rivelato dose-correlato ed è stato osservato in tutti gli animali ai quali è stata somministrata ocriplasmina per via intravitreale più di una volta. In conigli e scimmie sono state osservate alterazioni patologiche correlate a emorragia intraoculare. Rimane da chiarire se l'emorragia sia correlata alla procedura di iniezione in sé stessa o alla somministrazione di ocriplasmina. Non è stata osservata tossicità sistemica in seguito a somministrazione intravitreale di ocriplasmina.

La tossicità sistemica dell'ocriplasmina è stata valutata sia nel ratto che nel cane. La somministrazione endovenosa di 10 mg/kg è stata generalmente ben tollerata sia nel ratto sia nel cane, sia come dose singola che come dose ripetuta.

Non sono disponibili dati sulla cancerogenicità, mutagenicità o tossicità riproduttiva e sullo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro (NaCl)
Mannitolo
Acido citrico
Idrossido di sodio (NaOH) (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (HCl) (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni se conservato in congelatore ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Dopo scongelamento

Il flaconcino mai aperto prima, conservato nella scatola originale protetto dalla luce può essere conservato in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) fino a 1 settimana. La nuova data di scadenza "in use" deve essere calcolata e annotata sulla confezione prima di riporla nel frigorifero.

Una volta tolto dal congelatore o dal frigorifero, il medicinale può essere tenuto a una temperatura inferiore a 25 °C fino a 8 ore. Al termine di questo periodo il medicinale deve essere eliminato.

Non ricongelare il flaconcino una volta che sia stato scongelato.

Dopo apertura:

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Il flaconcino ed eventuali porzioni inutilizzate della soluzione devono essere eliminati dopo l'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Per le condizioni di conservazione dopo scongelamento/apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,3 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) chiuso con un tappo di gomma clorobutile e un tappo flip-off blu di polipropilene. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini sono esclusivamente monouso.

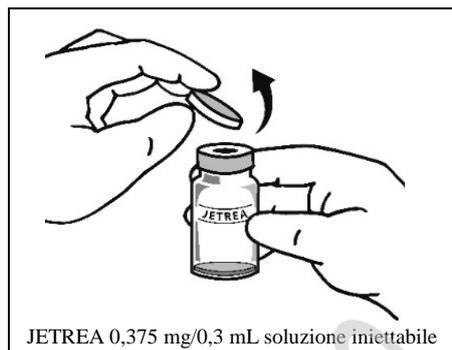
JETREA 0.375 mg/0.3 mL soluzione iniettabile è una formulazione "diluita pronta per l'uso", non è necessaria alcuna ulteriore diluizione. Devono essere somministrati solo 0.1 mL dei 0.3 mL totali di soluzione contenuti nel flaconcino. Il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione in modo da somministrare una dose singola di 0,1 mL contenenti 0,125 mg di ocriplasmina.

Istruzioni per l'uso

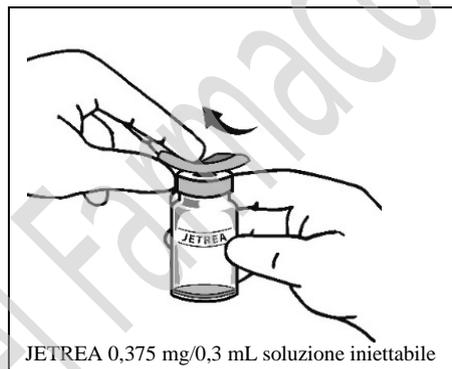
1. Togliere il flaconcino dal freezer e lasciarlo scongelare a temperature ambiente (sono necessari

circa 2 minuti).

2. A scongelamento avvenuto rimuovere dal flaconcino il tappo flip-off protettivo blu in polipropilene.

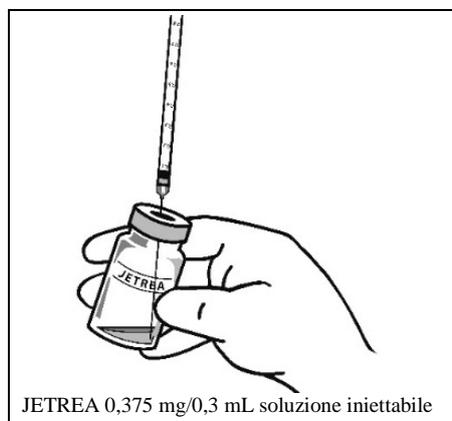


3. Disinfettare la parte superiore del flaconcino con una salvietta imbevuta di alcol.

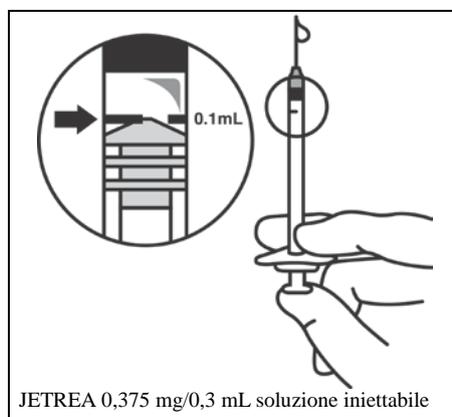


4. Ispezionare visivamente l'eventuale presenza di materiale particellare nel flaconcino. Devono essere utilizzate solo soluzioni trasparenti e incolore, prive di particelle visibili.

5. Avvalendosi di una tecnica asettica, prelevare tutta la soluzione utilizzando un opportuno ago sterile (inclinare leggermente il flaconcino per facilitare il prelievo) ed eliminare l'ago dopo il prelievo del contenuto del flaconcino. Non usare questo ago per l'iniezione intravitale.



6. Sostituire l'ago con un opportuno ago sterile, espellere con cautela il volume in eccesso dalla siringa premendo lentamente lo stantuffo in modo che il bordo dello stantuffo sia allineato con il contrassegno corrispondente a 0,1 mL sulla siringa (corrispondente a 0,125 mg di ocriplasmina).



7. Iniettare 0,1 mL della soluzione nel vitreo medio immediatamente.

8. Eliminare il flaconcino ed eventuali porzioni inutilizzate della soluzione dopo un singolo uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/819/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 2013

Data del rinnovo più recente: 8 dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E> PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgio

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ciascun Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare un programma educativo con l'Autorità Competente Nazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in seguito alla discussione e all'accordo con l'Autorità Competente Nazionale in ogni Stato Membro in cui JETREA verrà commercializzato, al momento del lancio e dopo il lancio, tutti i medici professionisti che accetteranno di utilizzare JETREA verranno provvisti dei seguenti dati:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Pacchetti informativi per i pazienti

Il pacchetto informativo per il paziente deve essere fornito in formato cartaceo e audio, e deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Foglietto informativo per il paziente
- Come prepararsi per il trattamento con Jetrea
- Come viene somministrato il trattamento con Jetrea
- Quali sono i passaggi successivi al trattamento con Jetrea
- Segni e sintomi chiave degli eventi avversi seri
- Quando rivolgersi con urgenza al medico curante