

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JETREA 0,5 mg/0,2 ml concentrado para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,5 mg de ocriplasmina* en 0,2 ml de solución.

Una vez diluido en 0,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), 0,1 ml de la solución diluida contiene 0,125 mg de ocriplasmina.

*Ocriplasmina es un fragmento de plasmina humana, producido por tecnología de ADN recombinante a través del sistema de expresión de *Pichia pastoris*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución inyectable (concentrado estéril).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

JETREA está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

JETREA debe ser preparado y administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas. El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

Posología

La dosis recomendada es de 0,125 mg (0,1 ml de solución diluida) administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con JETREA en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo (ver sección 4.4).

Ver sección 4.4 para consultar las instrucciones de seguimiento posterior a la inyección.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con JETREA en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con JETREA en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para JETREA en niños menores de 18 años para la indicación tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. Los datos actualmente disponibles sobre el uso pediátrico están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Infecciones oculares o perioculares activas o sospecha de su existencia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Seguimiento posterior a la inyección

JETREA se administra únicamente mediante inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado a inflamación/ infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de la presión intraocular (PIO). Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas. Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación / infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de JETREA se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la presencia de inflamación/ infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección. Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta síntomas que sugieran la existencia de inflamación/ infección intraocular, o cualquier otro síntoma

visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de JETREA cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente.

Administración repetida

No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de JETREA en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

Población sin datos o con datos limitados

No se han realizado estudios con JETREA en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

Otros

No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino. En caso que esto ocurra, se debe tratar según la práctica médica habitual. Los pacientes se deben controlar adecuadamente (ver secciones 4.8 y 5.3).

El efecto de ocriplasma (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones (ver sección 5.1).

Existe el riesgo de una disminución significativa de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente (ver sección 4.8).

Después de la administración de JETREA puede que los resultados de las exploraciones oftalmológicas sean anormales. Éstas incluyen tomografía de coherencia óptica (TCO), oftalmoscopia (reflejo foveal), prueba de visión del color (Roth 28-hue) y ERG de campo completo. Esto se debe tener en cuenta cuando se utilicen estas pruebas para diagnóstico o seguimiento de otras enfermedades (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Ocriplasma es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea (ver sección 5.2). La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

No se recomienda el uso concomitante de ocriplasma con inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) ya que no se dispone de datos clínicos.

No se prevén interacciones sistémicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de JETREA en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a JETREA sea muy baja. JETREA no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Lactancia

Se desconoce si JETREA se excreta en la leche materna. JETREA no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer JETREA en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la inyección intravítrea de JETREA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada debido a posibles alteraciones visuales transitorias (ver sección 4.8). En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos intervencionistas se ha tratado a más de 1400 pacientes con la dosis recomendada de 0,125 mg de JETREA.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. En 3 estudios clínicos con seguimiento desde los 6 meses (TG-MV-006 y TG-MV-007) hasta los 24 meses (TG-MV-014), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, fotopsia y cromatopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve a moderada y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas. La información sobre la resolución de acontecimientos específicos tales como cromatopsia o cambios en ERG, se puede ver en el párrafo correspondiente de la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

Las reacciones adversas clínicamente más relevantes incluyen ceguera transitoria, desgarro retiniano, desprendimiento de retina, subluxación del cristalino y progresión del agujero macular.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas notificadas en el ojo tratado en estudios clínicos y/o de la experiencia poscomercialización.

Se han notificado también síntomas visuales percibidos en el ojo contralateral o bilateralmente.

Esta lista de reacciones adversas con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con JETREA se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor orden de gravedad.

Trastornos	<u>Muy frecuentes</u>
------------	-----------------------

oculares	<p>Células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, hemorragia conjuntival, cromatopsia*</p> <p><u>Frecuentes</u> Agudeza visual disminuida*, alteración visual¹⁾, defecto del campo visual²⁾, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, agujero macular*, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular³⁾, edema retiniano⁴⁾, epiteliopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, ftopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, lagrimeo aumentado</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Ceguera transitoria, subluxación del cristalino*, desgarro retiniano⁵⁾, desprendimiento de retina⁵⁾, ceguera nocturna, reflejo pupilar alterado, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Muy frecuentes</u> Retinograma anormal*, prueba anormal de visión del color†</p> <p><u>Frecuentes</u> Presión intraocular aumentada, reflejo macular anormal, tomografía de coherencia óptica (TCO) anormal*</p>

* ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

¹⁾ que incluye visión oscurecida

²⁾ que incluye escotoma

³⁾ que incluye edema macular cistoide

⁴⁾ que incluye líquido subretiniano

⁵⁾ acontecimientos que ocurren pre-vitrectomía

† utilizando la prueba de visión del color Roth 28-hue. Ver también sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Agudeza visual disminuida

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007), el 7,7% de pacientes con JETREA y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) ≥ 2 líneas (≥ 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Al final de los estudios, la disminución de la agudeza visual se había resuelto en la mayoría de pacientes con JETREA (80,6%) pero hubo algunos pacientes que no se recuperaron a pesar de la vitrectomía. El tiempo medio de resolución fueron 22 días.

En el estudio TG-MV-014, el 2,8% de pacientes con JETREA y el 1,4% de los pacientes simulados sufrieron una pérdida aguda en la BCVA ≥ 2 líneas durante la primera semana después de la inyección. De los 4 pacientes con JETREA que sufrieron una disminución aguda de la agudeza visual, 3 se recuperaron tras la vitrectomía. Ver sección 4.4 para recomendaciones de seguimiento.

Cromatopsia (que incluyen discromatopsia y prueba anormal de visión del color)

Se han notificado alteraciones de la visión del color (que incluyen visión amarillenta y prueba anormal de la visión del color Roth 28-hue) como reacciones adversas muy frecuentes en pacientes a los que se les inyectó JETREA. La mayoría de efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

Retinograma anormal

En pacientes a los que se les inyectó JETREA se ha notificado como una reacción adversa muy frecuente la existencia de cambios electroretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas a y b; en la mayoría de casos también se notificaron alteración visual y cromatopsia. En el estudio TG-MV-014, un sub-grupo de 40 pacientes que recibieron JETREA fueron sistemáticamente sometidos a pruebas de ERG; los cambios ERG que sufrieron 16 de los 40 pacientes, se resolvieron en la mayoría de los pacientes (13 de los 16). El tiempo medio de resolución fue de 6 meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual; la agudeza visual mejoró o se mantuvo comparado con el valor inicial en 15 de los 16 pacientes.

Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento)

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007), se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado JETREA, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de JETREA y en ningún paciente del grupo placebo. En el estudio TG-MV-014, se notificó rotura retiniana en el 1,4% de los pacientes a los que se les había inyectado JETREA, frente a un 6,8% de los simulados; la incidencia de desprendimiento de retina fue del 1,4% en ambos grupos. En el grupo simulado, no se produjeron acontecimientos antes de la vitrectomía. Mientras que en el grupo de JETREA, 1 paciente (0,7%) sufrió rotura retiniana y desprendimiento de retina entre el día 0 y el día 7 después de la inyección.

Agujero macular

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007), se notificaron acontecimientos de agujero macular (que incluyen ambos, progresión y reaparición) en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó JETREA, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo en el mes 6.

En el estudio TG-MV-014, se notificaron acontecimientos de agujero macular (que incluyen ambos, progresión y reaparición) en el 15,8% de los que recibieron JETREA, frente a un 13,5% de los simulados en el mes 24.

Las tasas de progresión temprana de agujero macular de espesor completo (hasta el día 7 después de la inyección) a nivel del epitelio pigmentoso de la retina (EPR) fueron mayores en pacientes tratados con JETREA comparados con los simulados o con placebo. Sin embargo, las tasas de progresión después del mes 6, fueron superiores en los simulados o con placebo que en los tratados con JETREA. Se debe tratar según la práctica habitual cualquier persistencia o progresión del agujero macular.

Subluxación/facodonesis del cristalino

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con JETREA. En un estudio pediátrico de evaluación de JETREA como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de JETREA. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta (ver sección 5.3).

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Tomografía de coherencia óptica anormal

En el estudio TG-MV-014, la banda del segmento interior/segmento exterior (SI/SE) incompleta, también conocida como zona elipsoide, fue muy frecuente en el área central en el momento inicial (65,8% en el grupo con JETREA y 62,2% en el grupo simulado). Sin embargo, después del tratamiento, una proporción mayor de pacientes del grupo con JETREA tuvieron un cambio de la banda SI/SE intacta en el momento inicial a una banda SI/SE incompleta en el área central en el siguiente control de tiempo en comparación con el grupo simulado (7,7% y 2,8%, respectivamente, en

el día 28). Más allá del área central, en hasta un 10% de los pacientes se observaron aspectos anormales de la banda SI/SE atribuidos a JETREA.

En estudios no-intervencionistas e informes pos-comercialización se ha notificado ruptura de la zona elipsoide dentro y fuera del área central. En la mayoría de los casos la recuperación se produjo dentro de los 6 meses. En relación con estos acontecimientos, se notificaron líquido subretiniano y signos y síntomas de alteración de la función fotorreceptora, que incluye disminución de la agudeza visual (en algunos casos graves).

Ver sección 4.4 para consultar las recomendaciones para efectuar el seguimiento. Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**.

4.9 Sobredosis

Se dispone de escasa información clínica relativa a los efectos causados por una sobredosis de JETREA. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental de 0,250 mg de ocriplasma (el doble de la dosis recomendada). El paciente sufrió una disminución en la BCVA de 21 letras ETDRS con respecto al momento inicial, que al final del estudio volvió a niveles de un máximo de 9 letras de diferencia con respecto al momento inicial. Asimismo, el paciente experimentó hiperemia conjuntival, inflamación ocular y miosis, todas ellas de intensidad leve, que se resolvieron con el empleo de colirio con corticosteroides.

En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento intensivo. En caso de presentarse una reacción adversa, ésta debe tratarse de acuerdo a la práctica médica habitual.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Otros oftalmológicos, código ATC: S01XA22.

Mecanismo de acción

Ocriplasma ejerce actividad proteolítica frente a componentes proteicos del cuerpo vítreo y de la interfaz vitreoretiniana (IVR) (entre otros, la laminina, la fibronectina y el colágeno) con objeto de disolver la matriz proteica responsable de la adherencia vitreomacular anómala (AVM). La estrecha unión de los componentes proteicos del área macular de la IVR contribuye a la tracción vitreomacular (TVM), lo que conduce a la aparición de un deterioro visual, agujeros maculares o ambos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y seguridad de JETREA para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM) fue evaluada en 3 estudios con doble enmascaramiento.

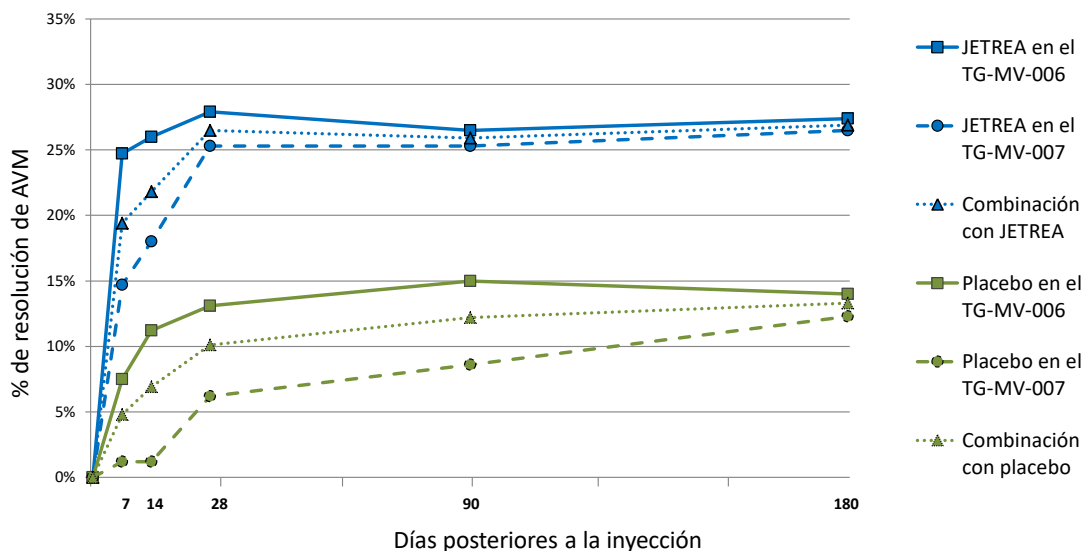
Estudios TG-MV-006 y TG-MV-007

La eficacia de JETREA fue demostrada en 2 estudios pivotaes multicéntricos, aleatorios, con doble enmascaramiento, controlados con placebo y de 6 meses de duración llevados a cabo en pacientes afectados de TVM. Se aleatorizó a un total de 652 pacientes (JETREA: 464, placebo: 188) en estos 2 estudios.

En ambos estudios pivotaes, la proporción de pacientes que alcanzaron la resolución de la AVM en el día 28 (criterio principal de valoración) fue significativamente superior ($p \leq 0,003$) en el grupo de JETREA que en el del placebo. La diferencia siguió siendo estadísticamente significativa a lo largo de

6 meses en cada uno de los estudios ($p \leq 0,024$). En los datos integrados, el 26,5% de los pacientes del grupo de JETREA lograron la resolución de la AVM en el día 28, frente al 10,1% de los individuos del grupo del placebo ($p < 0,001$). La diferencia se mantuvo desde el día 7 hasta el mes 6 (**Figura 1**).

Figura 1: Proporción de pacientes que experimentaron la resolución de la AVM dentro del período transcurrido hasta el día 180 (mes 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 y datos integrados)



En todos los días posteriores a la inyección, $p \leq 0,024$ en el TG-MV-006, $p \leq 0,009$ en el TG-MV-007, $p < 0,001$ en los datos integrados

Los pacientes sin MER al inicio del estudio tenían más probabilidades de alcanzar la resolución de la AVM en el día 28 en comparación con los que tenían MER al inicio del estudio. En los datos integrados, el índice de resolución de la AVM en el día 28 fue superior en los pacientes tratados con JETREA en comparación con el placebo, tanto en el subgrupo sin MER (37,4% frente a 14,3%, $p < 0,001$) como con MER (8,7% frente a 1,5%, $p = 0,046$).

Los pacientes con un menor diámetro de AVM al inicio del estudio (≤ 1500 micrones) tenían más probabilidades de alcanzar la resolución de la AVM en el día 28 en comparación con los que tenían un diámetro > 1500 micrones. En los datos integrados, el índice de resolución de la AVM en el día 28 fue superior en pacientes tratados con JETREA en comparación con el placebo, tanto en el subgrupo con AVM ≤ 1500 micrones al inicio del estudio (34,7% frente a 14,6%, $p < 0,001$) como con AVM > 1500 micrones al inicio del estudio (5,9% frente a 0%, $p = 0,113$).

En los datos integrados, se presentó agujero macular de espesor completo (AMEC) en el momento inicial en 106/464 (22,8%) pacientes y 47/188 (25%) pacientes del grupo de JETREA y del de placebo, respectivamente. De ellos, la proporción de pacientes en los que se logró el cierre del AMEC sin vitrectomía en el día 28 fue mayor en el grupo de JETREA que en el del placebo (40,6% frente a 10,6%, respectivamente; $p < 0,001$). Una diferencia que se mantuvo hasta la conclusión de los estudios (mes 6).

En comparación con los pacientes tratados con placebo, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con JETREA habían experimentado DVP total en el día 28 (datos integrados: 13,4% frente a 3,7%, respectivamente; $p < 0,001$).

Durante los estudios, la vitrectomía podía realizarse según criterio del investigador. Los pacientes tratados con JETREA tuvieron una menor probabilidad de someterse a una vitrectomía antes del final del estudio (mes 6) que los pacientes tratados con placebo (datos integrados: 17,7% frente a 26,6%, respectivamente; $p = 0,016$).

En el grupo tratado con JETREA hubo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una ganancia ≥ 2 o ≥ 3 líneas en la BCVA (con independencia de la vitrectomía) en el mes 6 (28,0% y 12,3%, respectivamente) en comparación con el grupo de pacientes tratados con placebo (17,1% y 6,4%) ($p = 0,003$ y $p = 0,024$, respectivamente). Asimismo, la proporción de pacientes que experimentaron una ganancia ≥ 2 o ≥ 3 líneas en la BCVA sin vitrectomía en el mes 6 favoreció a JETREA (23,7% frente a 11,2%, $p < 0,001$ para una ganancia ≥ 2 líneas y 9,7% frente a 3,7%, $p = 0,008$ para una ganancia ≥ 3 líneas).

En el análisis integrado del National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) se apreció una diferencia numérica a favor de JETREA frente a placebo en cada subescala de puntuación, así como en la puntuación total. La diferencia en lo referido a la mejora lograda en la puntuación de la subescala de visión general fue estadísticamente significativa (6,1 para JETREA, frente al 2,1 del placebo, $p = 0,024$).

Estudio TG-MV-014

La eficacia de JETREA ha sido, adicionalmente, confirmada en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlados por simulación, de 24 meses de duración en pacientes afectados de TVM y finalizado después de la aprobación inicial de la autorización de comercialización. Se aleatorizaron en este estudio un total de 220 pacientes (JETREA: 146, simulados: 74).

La proporción de pacientes que alcanzaron la resolución de la AVM en el día 28 (variable principal) fue 41,7% en el grupo de JETREA en comparación de un 6,2% en el grupo simulado ($p < 0,001$). Este efecto se mantuvo en el tiempo y la resolución de la AVM fue considerablemente mayor en el grupo de JETREA en cada visita de estudio pos-inyección en comparación con el grupo de simulación.

En este estudio, presentaban AMEC en el momento inicial en 50/145 (34,5%) y 26/73 (35,6%) pacientes del grupo de JETREA y del simulado, respectivamente. De ellos, el 30% de los pacientes tratados con JETREA y el 15,4% de los pacientes simulados lograron el cierre del AMEC sin cirugía en el mes 24. Todos lo habían conseguido antes del mes 3.

En todas las visitas, la proporción de pacientes sometidos a vitrectomía fue inferior en el grupo de JETREA que en el grupo simulado. En el mes 24, las proporciones fueron de 48/145 (33,3%) y 32/73 (43%), respectivamente. AMEC fue la causa más frecuente por la que se realizó vitrectomía (24,8% en pacientes tratados con JETREA y 23,3% en pacientes simulados). La proporción de pacientes sometidos a vitrectomía debido a un acontecimiento de AVM/TVM fue del 8,3% en el grupo de JETREA en comparación con el 19,2% del grupo simulado.

La proporción de pacientes que experimentaron una ganancia en la BCVA ≥ 2 o ≥ 3 líneas en el mes 6, con independencia de la vitrectomía, fue ligeramente superior en el grupo de JETREA (36,2%, 18,6%) que en el grupo simulado (28,6%, 13,1%). En el mes 24, el grupo tratado con JETREA tuvo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una ganancia en la BCVA ≥ 2 líneas desde el momento inicial en comparación con el grupo simulado (50,5% frente a 39,1%). Únicamente el grupo tratado con JETREA, en el subgrupo que no presentaba AMEC en el momento inicial, tuvo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una mejoría ≥ 3 líneas desde el momento inicial (23,4% frente a 12,8%, respectivamente). La proporción de pacientes que experimentaron una ganancia en la BCVA ≥ 2 o ≥ 3 líneas sin vitrectomía en el mes 6 favoreció a JETREA respecto al simulado (26,8%, 14,0% frente a 15,62%, 6,2%, respectivamente) y en el mes 24 (31,9%, 16,8% frente a 11,7%, 4,1%, respectivamente).

En todas las visitas, con independencia de la vitrectomía, en el grupo tratado con JETREA hubo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una mejoría de ≥ 5 puntos según análisis VFQ-25 y de cada subescala de puntuación. En el mes 24, el 51,4% de los pacientes con JETREA experimentaron una mejoría de ≥ 5 puntos según la puntuación VFQ-25 en comparación con el 30,1% del grupo simulado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con JETREA en los diferentes subgrupos de la población pediátrica en lo referido al tratamiento de la tracción vitreomacular, incluidos los casos en que va asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

En el estudio TG-MV-009 se investigó la seguridad y eficacia de ocriplasma en sujetos pediátricos programados para vitrectomía. En 24 ojos de niños de 0 a 16 años, se inyectó en la parte media del vítreo una única inyección intravítrea de 0,175 mg (por encima de la dosis recomendada), o placebo, de 30 a 60 minutos antes del inicio programado para la vitrectomía. Las razones principales para la vitrectomía fueron desprendimiento de retina y retinopatía del prematuro. El tratamiento con ocriplasma no demostró un efecto sobre el índice de desprendimiento del vítreo posterior, grado de licuefacción del vítreo, índice de readherencia retiniana postoperatorio inmediato, desarrollo de vitreoretinopatía proliferativa, o estadio de retinopatía del prematuro. Los resultados de seguridad observados en el estudio TG-MV-009 estaban acorde con el perfil de seguridad conocido de JETREA. En base a los resultados de este estudio, no se recomienda en niños el uso de JETREA como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, para facilitar la separación y extracción del vítreo.

Etnia

La experiencia es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los niveles de ocriplasma en el vítreo disminuyen con rapidez tras la administración intravítrea. En un estudio clínico efectuado en pacientes que tenían programada una vitrectomía y a los que se administraron 0,125 mg de JETREA (correspondientes a una concentración inicial teórica de 29 µg/ml vítreo), la actividad media de la ocriplasma fue del 9 % de dicha concentración inicial teórica entre 2 y 4 horas después de la inyección, y a los 7 días se situó por debajo del nivel inferior de cuantificación.

A causa de la pequeña dosis administrada (0,125 mg), no se espera observar niveles detectables de ocriplasma en la circulación sistémica tras la inyección intravítrea.

Cuando se administra por vía intravenosa, la ocriplasma entra en la ruta catabólica de las proteínas endógenas, en la cual pronto queda inactivada por sus interacciones con la α_2 -antiplasmina inhibidora de proteasas o la α_2 -macroglobulina. El complejo formado por la ocriplasma inactiva y la α_2 -antiplasmina se elimina de la circulación con una semivida ($t_{1/2}$) de varias horas.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios destinados a examinar la farmacocinética de la ocriplasma en pacientes con insuficiencia renal dado que se espera que, tras administración intravítrea, la exposición sistémica sea muy baja.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios destinados a examinar la farmacocinética de la ocriplasma en pacientes con insuficiencia hepática dado que se espera que, tras administración intravítrea, la exposición sistémica sea muy baja.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado la toxicidad intravítrea de la ocriplasma en conejos, monos y cerdos enanos (*minipig*). La ocriplasma indujo una respuesta inflamatoria y cambios ERG transitorios en conejos y monos, mientras que no se observaron ni inflamación ni cambios ERG en cerdos enanos (*minipig*). En conejos y monos la incidencia de los infiltrados de células vítreas tendió a resolverse con el tiempo. En monos, tras la administración de 125 µg/ojo (68 µg/ml vítreo), se apreció la total recuperación de los resultados ERG llegado el día 55. En las 3 especies se observó subluxación del cristalino a concentraciones de ocriplasma iguales o superiores a 41 µg/ml vítreo, nivel mayor que la

concentración clínica prevista de 29 µg/ml. Este efecto parece estar relacionado con la dosis y se observó en todos los animales a los que se les administró ocriplasmina intravítrea más de una vez. En conejos y monos se apreciaron cambios patológicos relacionados con hemorragia intraocular, la cual no se ha determinado aún si se derivó del procedimiento mismo de inyección o de la administración de ocriplasmina. No se observó toxicidad sistémica tras la administración intravítrea de ocriplasmina.

Se ha evaluado la toxicidad sistémica de la ocriplasmina tanto en ratas como en perros. En ambas especies la administración intravenosa de 10 mg/kg se toleró bien en general, tanto a dosis única, como a dosis repetida.

No se dispone de información sobre carcinogenicidad, mutagenicidad o toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Ácido cítrico
Hidróxido de sodio (NaOH) (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) diluyente estéril, sin conservantes y sin tamponar.

6.3 Período de validez

3 años cuando se conserva en congelador (-20°C ± 5°C).

Después de descongelar

El medicamento debe diluirse y usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad en uso química y física del producto sin abrir, en su caja original y protegido de la luz hasta 8 horas cuando se conserva por debajo de 25°C. No vuelva a congelar el vial una vez se ha descongelado.

Después de la apertura/dilución

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente después de su apertura/dilución. El vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador (-20 °C ± 5 °C).

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y apertura/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

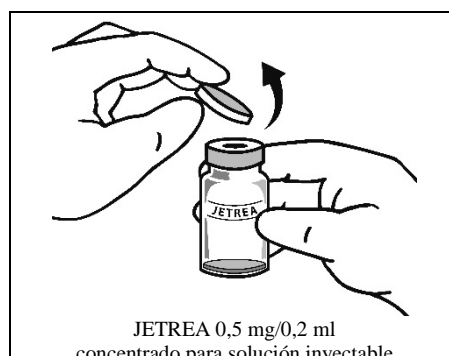
Solución de 0,2 ml en un vial (vidrio tipo I) cerrado con tapón de goma de clorobutilo y una cubierta flip-off naranja de polipropileno. Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

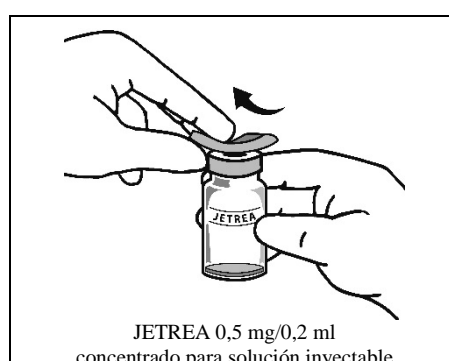
Los viales son únicamente de un solo uso.

Para preparar una inyección intravítrea de JETREA, deben seguirse las instrucciones indicadas a continuación:

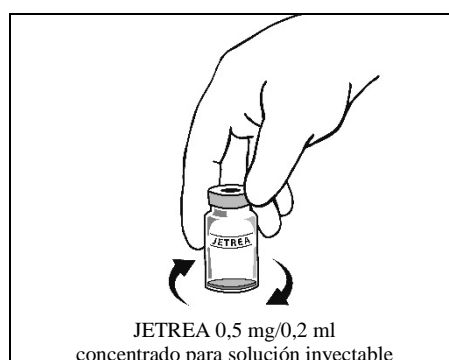
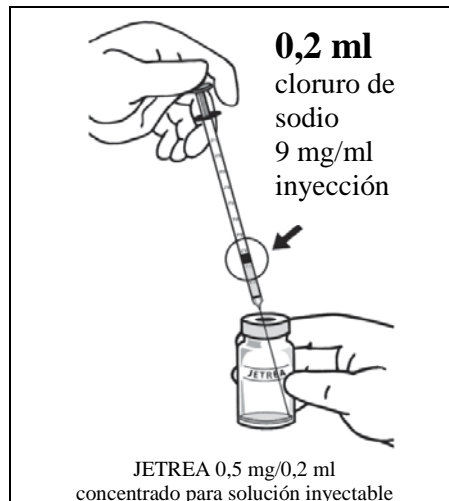
1. Sacar el vial del congelador y dejarlo descongelar a temperatura ambiente (proceso que tarda unos 2 minutos).
2. Una vez que el producto se haya descongelado por completo, extraer del vial la cubierta protectora flip-off naranja de polipropileno.



3. Desinfectar la parte superior del vial con un paño impregnado en alcohol.



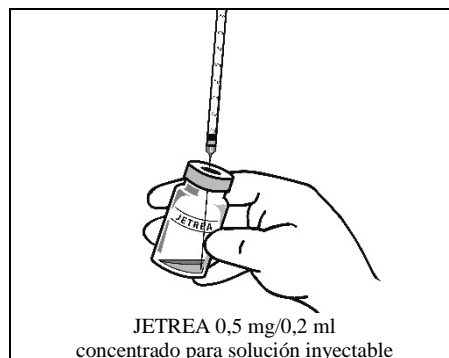
4. Mediante una técnica aséptica, proceder a la dilución añadiendo 0,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) estéril, sin conservantes y sin tamponar en el vial de JETREA y girar este con suavidad hasta que se hayan mezclado las soluciones. El diluyente debe tomarse de un envase que no se haya abierto previamente y debe usarse solamente una vez. El resto de la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) debe desecharse. La solución diluida se debe usar inmediatamente.



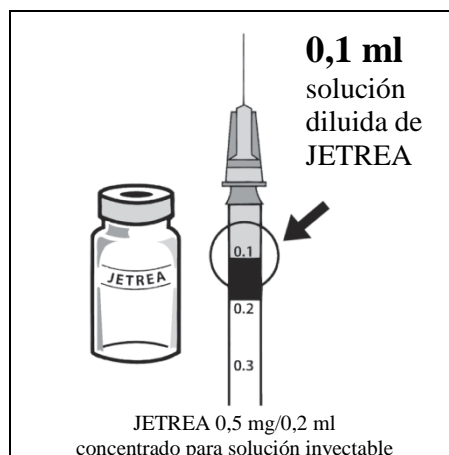
5. Inspeccionar visualmente el vial para detectar posibles partículas. Únicamente debe emplearse

la solución si es transparente e incolora y carece de partículas visibles.

- Mediante una técnica aséptica, extraer la totalidad de la solución diluida con una aguja estéril apropiada (inclinarse ligeramente el vial para proceder a la extracción con mayor facilidad) y tirar la aguja después de sacar el contenido del vial. Esta aguja no debe usarse para la inyección intravítrea.



- Cambiar la aguja por otra estéril que resulte adecuada, expulsar con cuidado el exceso de volumen de la jeringa presionando ligeramente el émbolo hasta alinear la punta del émbolo con la línea de 0,1 ml de la jeringa (correspondiente a 0,125 mg de ocriplasma).



- Inyectar inmediatamente en la parte media del vítreo 0,1 ml de la solución diluida.
- Desechar el vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin emplear tras un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/819/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/marzo/2013

Fecha de la última renovación de la autorización: 8/diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JETREA 0,375 mg/0,3 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,375 mg de ocriplasmina* en 0,3 ml de solución (1,25 mg/ml). Proporciona una cantidad útil para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasmina.

*Ocriplasmina es un fragmento de plasmina humana, producido por tecnología de ADN recombinante a través del sistema de expresión de *Pichia pastoris*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

JETREA está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

JETREA debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas. El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

Posología

JETREA 0,375 mg/0,3 ml solución inyectable es una formulación “lista para inyectar” que no requiere dilución adicional. La dosis recomendada es de 0,125 mg en 0,1 ml de la solución administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con JETREA en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo (ver sección 4.4).

Ver sección 4.4 para consultar las instrucciones de seguimiento posterior a la inyección.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con JETREA en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con JETREA en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para JETREA en niños menores de 18 años para el tratamiento de la indicación tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. Los datos actualmente disponibles sobre el uso pediátrico están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Solo se debe administrar 0,1 ml del total de 0,3 ml de la solución del vial. Antes de la inyección, se debe expulsar cualquier exceso de volumen para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasmína. Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento, ver sección 6.6.

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Infecciones oculares o periorculares activas o sospecha de su existencia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Seguimiento posterior a la inyección

JETREA se administra únicamente mediante inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado a inflamación/ infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de la presión intraocular (PIO). Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas. Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación / infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de JETREA se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la presencia de inflamación/ infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección. Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta

síntomas que sugieran la existencia de inflamación/ infección intraocular, o cualquier otro síntoma visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de JETREA cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente.

Administración repetida

No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de JETREA en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

Población sin datos o con datos limitados

No se han realizado estudios con JETREA en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

Otros

No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino. En caso que esto ocurra, se debe tratar según la práctica médica habitual. Los pacientes se deben controlar adecuadamente (ver secciones 4.8 y 5.3).

El efecto de ocriplasmina (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones (ver sección 5.1).

Existe el riesgo de una disminución significativa de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente (ver sección 4.8).

Después de la administración de JETREA puede que los resultados de las exploraciones oftalmológicas sean anormales. Éstas incluyen tomografía de coherencia óptica (TCO), oftalmoscopia (reflejo foveal), prueba de visión del color (Roth 28-hue) y ERG de campo completo. Esto se debe tener en cuenta cuando se utilicen estas pruebas para diagnóstico o seguimiento de otras enfermedades (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Ocriplasmina es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea (ver sección 5.2). La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

No se recomienda el uso concomitante de ocriplasmina con inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), ya que no se dispone de datos clínicos.

No se prevén interacciones sistémicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de JETREA en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a JETREA sea muy baja. JETREA no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Lactancia

Se desconoce si JETREA se excreta en la leche materna. JETREA no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer JETREA en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la inyección intravítrea de JETREA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada debido a posibles alteraciones visuales transitorias (ver sección 4.8). En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos interencionistas se ha tratado a más de 1400 pacientes con la dosis recomendada de 0,125 mg de JETREA.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. En 3 estudios clínicos con seguimiento desde los 6 meses (TG-MV-006 y TG-MV-007) hasta los 24 meses (TG-MV-014), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, fotopsia y cromatopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve a moderada y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas. La información sobre la resolución de acontecimientos específicos tales como cromatopsia o cambios en ERG, se puede ver en el párrafo correspondiente de la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

Las reacciones adversas clínicamente más relevantes incluyen ceguera transitoria, desgarro retiniano, desprendimiento de retina, subluxación del cristalino y progresión del agujero macular.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas notificadas en el ojo tratado en estudios clínicos y/o de la experiencia poscomercialización.

Se han notificado también síntomas visuales percibidos en el ojo contralateral o bilateralmente.

Esta lista de reacciones adversas con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con JETREA se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor orden de gravedad.

Trastornos oculares	<p><u>Muy frecuentes</u> Células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, hemorragia conjuntival, cromatopsia*</p> <p><u>Frecuentes</u> Agudeza visual disminuida*, alteración visual¹⁾, defecto del campo visual²⁾, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, agujero macular*, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular³⁾, edema retiniano⁴⁾, epitelio patía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, fotopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, lagrimeo aumentado</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Ceguera transitoria, subluxación del cristalino*, desgarro retiniano⁵⁾, desprendimiento de retina⁵⁾, ceguera nocturna, reflejo pupilar alterado, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Muy frecuentes</u> Retinograma anormal*, prueba anormal de visión del color†</p> <p><u>Frecuentes</u> Presión intraocular aumentada, reflejo macular anormal, tomografía de coherencia óptica (TCO) anormal*</p>

* ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

¹⁾ que incluye visión oscurecida

²⁾ que incluye escotoma

³⁾ que incluye edema macular cistoide

⁴⁾ que incluye líquido subretiniano

⁵⁾ acontecimientos que ocurren pre-vitrectomía

† utilizando la prueba de visión del color Roth 28-hue. Ver también sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Agudeza visual disminuida

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007), el 7,7% de pacientes con JETREA y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) ≥ 2 líneas (≥ 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Al final de los estudios, la disminución de la agudeza visual se había resuelto en la mayoría de pacientes con JETREA (80,6%) pero hubo algunos pacientes que no se recuperaron a pesar de la vitrectomía. El tiempo medio de resolución fueron 22 días.

En el estudio TG-MV-014, el 2,8% de pacientes con JETREA y el 1,4% de los pacientes simulados sufrieron una pérdida aguda en la BCVA ≥ 2 líneas durante la primera semana después de la inyección. De los 4 pacientes con JETREA que sufrieron una disminución aguda en la agudeza visual, 3 se recuperaron tras la vitrectomía. Ver sección 4.4 para recomendaciones de seguimiento.

Cromatopsia (que incluyen discromatopsia y prueba anormal de visión del color)

Se ha notificado alteraciones de visión del color (que incluyen visión amarillenta y prueba anormal de la visión del color Roth 28-hue) como reacciones adversas muy frecuentes en pacientes a los que se les inyectó JETREA. La mayoría de efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

Retinograma anormal

En pacientes a los que se les inyectó JETREA se ha notificado como una reacción adversa muy frecuente la existencia de cambios electroretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas a y b; en la mayoría de casos también se notificaron alteración visual y cromatopsia. En el estudio TG-MV-014, un sub-grupo de 40 pacientes que recibieron JETREA fueron sistemáticamente sometidos a pruebas de ERG; los cambios ERG que sufrieron 16 de los 40 pacientes, se resolvieron en la mayoría de los pacientes (13 de los 16). El tiempo medio de resolución fue de 6 meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual; la agudeza visual mejoró o se mantuvo comparado con el valor inicial en 15 de los 16 pacientes.

Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento)

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007), se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado JETREA, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de JETREA y en ningún paciente del grupo placebo. En el estudio TG-MV-014, se notificó rotura retiniana en el 1,4% de los pacientes a los que se les había inyectado JETREA, frente a un 6,8% de los simulados; la incidencia de desprendimiento de retina fue del 1,4% en ambos grupos. En el grupo simulado, no se produjeron acontecimientos antes de la vitrectomía. Mientras que en el grupo de JETREA, 1 paciente (0,7%) sufrió rotura retiniana y desprendimiento de retina entre el día 0 y el día 7 después de la inyección.

Agujero macular

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007), se notificaron acontecimientos de agujero macular (que incluyen ambos, progresión y reaparición) en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó JETREA, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo en el mes 6.

En el estudio TG-MV-014, se notificaron acontecimientos de agujero macular (que incluyen ambos, progresión y reaparición) en el 15,8% de los que recibieron JETREA, frente a un 13,5% de los simulados en el mes 24.

Las tasas de progresión temprana de agujero macular de espesor completo (hasta el día 7 después de la inyección) a nivel del epitelio pigmentoso de la retina (EPR) fueron mayores en pacientes tratados con JETREA comparados con los simulados o con placebo. Sin embargo, las tasas de progresión después del mes 6, fueron superiores en los simulados o con placebo que en los tratados con JETREA. Se debe tratar según la práctica habitual cualquier persistencia o progresión del agujero macular.

Subluxación/facodonesis del cristalino

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con JETREA. En un estudio pediátrico de evaluación de JETREA como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de JETREA. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta (ver sección 5.3).

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Tomografía de coherencia óptica anormal

En el estudio TG-MV-014, la banda del segmento interior / segmento exterior (SI/SE) incompleta, también conocida como zona elipsoide, fue muy frecuente en el área central en el momento inicial (65,8% en el grupo con JETREA y 62,2% en el grupo simulado). Sin embargo, después del tratamiento, una proporción mayor de pacientes del grupo con JETREA tuvieron un cambio de la banda SI/SE intacta en el momento inicial a una banda SI/SE incompleta en el área central en el siguiente control de tiempo en comparación con el grupo simulado (7,7% y 2,8%, respectivamente en

el día 28). Más allá del área central, en hasta un 10% de los pacientes se observaron aspectos anormales de la banda SI/SE atribuidos a JETREA.

En estudios no-intervencionistas e informes pos-comercialización se ha notificado ruptura de la zona elipsoide dentro y fuera del área central. En la mayoría de los casos la recuperación se produjo dentro de los 6 meses. En relación con estos acontecimientos, se notificaron líquido subretiniano y signos y síntomas de alteración de la función fotorreceptora, que incluye disminución de la agudeza visual (en algunos casos graves).

Ver sección 4.4 para consultar las recomendaciones para efectuar el seguimiento. Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**.

4.9 Sobredosis

Se dispone de escasa información clínica relativa a los efectos causados por una sobredosis de JETREA. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental de 0,250 mg de ocriplasma (el doble de la dosis recomendada). El paciente sufrió una disminución en la BCVA de 21 letras ETDRS con respecto al momento inicial, que al final del estudio volvió a niveles de un máximo de 9 letras de diferencia con respecto al momento inicial. Asimismo, el paciente experimentó hiperemia conjuntival, inflamación ocular y miosis, todas ellas de intensidad leve, que se resolvieron con el empleo de colirio con corticosteroides.

En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento intensivo. En caso de presentarse una reacción adversa, ésta debe tratarse de acuerdo a la práctica médica habitual.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Otros oftalmológicos, código ATC: S01XA22.

Mecanismo de acción

Ocriplasma ejerce actividad proteolítica frente a componentes proteicos del cuerpo vítreo y de la interfaz vitreoretiniana (IVR) (entre otros, la laminina, la fibronectina y el colágeno) con objeto de disolver la matriz proteica responsable de la adherencia vitreomacular anómala (AVM). La estrecha unión de los componentes proteicos del área macular de la IVR contribuye a la tracción vitreomacular (TVM), lo que conduce a la aparición de un deterioro visual, agujeros maculares o ambos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y seguridad de JETREA para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM) fue evaluada en 3 estudios con doble enmascaramiento.

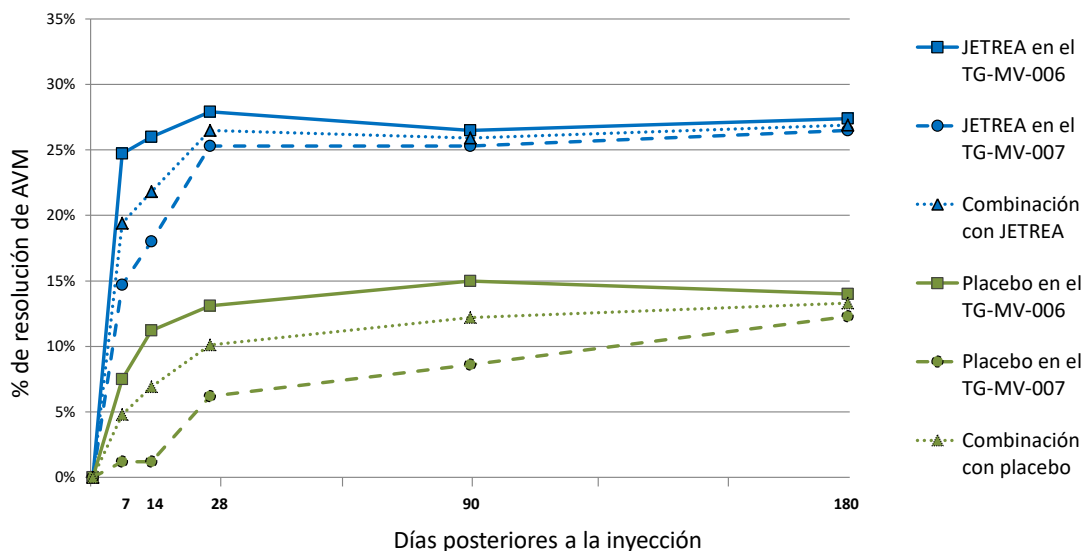
Estudios TG-MV-006 y TG-MV-007

La eficacia de JETREA fue demostrada en 2 estudios pivotaes multicéntricos, aleatorios, con doble enmascaramiento, controlados con placebo y de 6 meses de duración llevados a cabo en pacientes afectados de TVM. Se aleatorizó a un total de 652 pacientes (JETREA: 464, placebo: 188) en estos 2 estudios.

En ambos estudios pivotaes, la proporción de pacientes que alcanzaron la resolución de la AVM en el día 28 (criterio principal de valoración) fue significativamente superior ($p \leq 0,003$) en el grupo de JETREA que en el del placebo. La diferencia siguió siendo estadísticamente significativa a lo largo de

6 meses en cada uno de los estudios ($p \leq 0,024$). En los datos integrados, el 26,5% de los pacientes del grupo de JETREA lograron la resolución de la AVM en el día 28, frente al 10,1% de los individuos del grupo del placebo ($p < 0,001$). La diferencia se mantuvo desde el día 7 hasta el mes 6 (**Figura 1**).

Figura 1: Proporción de pacientes que experimentaron la resolución de la AVM dentro del período transcurrido hasta el día 180 (mes 6) (TG-MV-006, TG-MV-007 y datos integrados)



En todos los días posteriores a la inyección, $p \leq 0,024$ en el TG-MV-006, $p \leq 0,009$ en el TG-MV-007, $p < 0,001$ en los datos integrados

Los pacientes sin MER al inicio del estudio tenían más probabilidades de alcanzar la resolución de la AVM en el día 28 en comparación con los que tenían MER al inicio del estudio. En los datos integrados, el índice de resolución de la AVM en el día 28 fue superior en los pacientes tratados con JETREA en comparación con el placebo, tanto en el subgrupo sin MER (37,4% frente a 14,3%, $p < 0,001$) como con MER (8,7% frente a 1,5%, $p = 0,046$).

Los pacientes con un menor diámetro de AVM al inicio del estudio (≤ 1500 micrones) tenían más probabilidades de alcanzar la resolución de la AVM en el día 28 en comparación con los que tenían un diámetro > 1500 micrones. En los datos integrados, el índice de resolución de la AVM en el día 28 fue superior en pacientes tratados con JETREA en comparación con el placebo, tanto en el subgrupo con AVM ≤ 1500 micrones al inicio del estudio (34,7% frente a 14,6%, $p < 0,001$) como con AVM > 1500 micrones al inicio del estudio (5,9% frente a 0%, $p = 0,113$).

En los datos integrados, se presentó agujero macular de espesor completo (AMEC) en el momento inicial en 106/464 (22,8%) pacientes y 47/188 (25%) pacientes del grupo de JETREA y del de placebo, respectivamente. De ellos, la proporción de pacientes en los que se logró el cierre del AMEC sin vitrectomía en el día 28 fue mayor en el grupo de JETREA que en el del placebo (40,6% frente a 10,6%, respectivamente; $p < 0,001$). Una diferencia que se mantuvo hasta la conclusión de los estudios (mes 6).

En comparación con los pacientes tratados con placebo, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con JETREA habían experimentado DVP total en el día 28 (datos integrados: 13,4% frente a 3,7%, respectivamente; $p < 0,001$).

Durante los estudios, la vitrectomía podía realizarse según criterio del investigador. Los pacientes tratados con JETREA tuvieron una menor probabilidad de someterse a una vitrectomía antes del final del estudio (mes 6) que los pacientes tratados con placebo (datos integrados: 17,7% frente a 26,6%, respectivamente; $p = 0,016$).

En el grupo tratado con JETREA hubo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una ganancia ≥ 2 o ≥ 3 líneas en la BCVA (con independencia de la vitrectomía) en el mes 6 (28,0% y 12,3%, respectivamente) en comparación con el grupo de pacientes tratados con placebo (17,1% y 6,4%) ($p = 0,003$ y $p = 0,024$, respectivamente). Asimismo, la proporción de pacientes que experimentaron una ganancia ≥ 2 o ≥ 3 líneas en la BCVA sin vitrectomía en el mes 6 favoreció a JETREA (23,7% frente a 11,2%, $p < 0,001$ para una ganancia ≥ 2 líneas y 9,7% frente a 3,7%, $p = 0,008$ para una ganancia ≥ 3 líneas).

En el análisis integrado del National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) se apreció una diferencia numérica a favor de JETREA frente a placebo en cada subescala de puntuación, así como en la puntuación total. La diferencia en lo referido a la mejora lograda en la puntuación de la subescala de visión general fue estadísticamente significativa (6,1 para JETREA, frente al 2,1 del placebo, $p = 0,024$).

Estudio TG-MV-014

La eficacia de JETREA ha sido, adicionalmente, confirmada en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlados por simulación, de 24 meses de duración en pacientes afectados de TVM y finalizado después de la aprobación inicial de la autorización de comercialización. Se aleatorizaron en este estudio un total de 220 pacientes (JETREA: 146, simulados: 74).

La proporción de pacientes que alcanzaron la resolución de la AVM en el día 28 (variable principal) fue 41,7% en el grupo de JETREA en comparación de un 6,2% en el grupo simulado ($p < 0,001$). Este efecto se mantuvo en el tiempo y la resolución de la AVM fue considerablemente mayor en el grupo de JETREA en cada visita de estudio pos-inyección en comparación con el grupo de simulación.

En este estudio, presentaban AMEC en el momento inicial en 50/145 (34,5%) y 26/73 (35,6%) pacientes del grupo de JETREA y del simulado, respectivamente. De ellos, el 30% de los pacientes tratados con JETREA y el 15,4% de los pacientes simulados lograron el cierre del AMEC sin cirugía en el mes 24. Todos lo habían conseguido antes del mes 3.

En todas las visitas, la proporción de pacientes sometidos a vitrectomía fue inferior en el grupo de JETREA que en el grupo simulado. En el mes 24, las proporciones fueron de 48/145 (33,3%) y 32/73 (43%), respectivamente. AMEC fue la causa más frecuente por la que se realizó vitrectomía (24,8% en pacientes tratados con JETREA y 23,3% en pacientes simulados). La proporción de pacientes sometidos a vitrectomía debido a un acontecimiento de AVM/TVM fue del 8,3% en el grupo de JETREA en comparación con el 19,2% del grupo simulado.

La proporción de pacientes que experimentaron una ganancia en la BCVA ≥ 2 o ≥ 3 líneas en el mes 6, con independencia de la vitrectomía, fue ligeramente superior en el grupo de JETREA (36,2%, 18,6%) que en el grupo simulado (28,6%, 13,1%). En el mes 24, el grupo tratado con JETREA tuvo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una ganancia en la BCVA ≥ 2 líneas desde el momento inicial en comparación con el grupo simulado (50,5% frente a 39,1%). Únicamente el grupo tratado con JETREA, en el subgrupo que no presentaba AMEC en el momento inicial, tuvo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una mejoría ≥ 3 líneas desde el momento inicial (23,4% frente a 12,8%, respectivamente). La proporción de pacientes que experimentaron una ganancia en la BCVA ≥ 2 o ≥ 3 líneas sin vitrectomía en el mes 6 favoreció a JETREA respecto al simulado (26,8%, 14,0% frente a 15,62%, 6,2%, respectivamente) y en el mes 24 (31,9%, 16,8% frente a 11,7%, 4,1%, respectivamente).

En todas las visitas, con independencia de la vitrectomía, en el grupo tratado con JETREA hubo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una mejoría de ≥ 5 puntos según análisis VFQ-25 y de cada subescala de puntuación. En el mes 24, el 51,4% de los pacientes con JETREA experimentaron una mejoría de ≥ 5 puntos según la puntuación VFQ-25 en comparación con el 30,1% del grupo simulado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con JETREA en los diferentes subgrupos de la población pediátrica en lo referido al tratamiento de la tracción vitreomacular, incluidos los casos en que va asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

En el estudio TG-MV-009 se investigó la seguridad y eficacia de ocriplasma en sujetos pediátricos programados para vitrectomía. En 24 ojos de niños de 0 a 16 años, se inyectó en la parte media del vítreo una única inyección intravítrea de 0,175 mg (por encima de la dosis recomendada), o placebo, de 30 a 60 minutos antes del inicio programado para la vitrectomía. Las razones principales para la vitrectomía fueron desprendimiento de retina y retinopatía del prematuro. El tratamiento con ocriplasma no demostró un efecto sobre el índice de desprendimiento del vítreo posterior, grado de licuefacción del vítreo, índice de readherencia retiniana postoperatorio inmediato, desarrollo de vitreoretinopatía proliferativa, o estadio de retinopatía del prematuro. Los resultados de seguridad observados en el estudio TG-MV-009 estaban acorde con el perfil de seguridad conocido de JETREA. En base a los resultados de este estudio, no se recomienda en niños el uso de JETREA como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, para facilitar la separación y extracción del vítreo.

Etnia

La experiencia es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los niveles de ocriplasma en el vítreo disminuyen con rapidez tras la administración intravítrea. En un estudio clínico efectuado en pacientes que tenían programada una vitrectomía y a los que se administraron 0,125 mg de JETREA (correspondientes a una concentración inicial teórica de 29 µg/ml vítreo), la actividad media de la ocriplasma fue del 9 % de dicha concentración inicial teórica entre 2 y 4 horas después de la inyección, y a los 7 días se situó por debajo del nivel inferior de cuantificación.

A causa de la pequeña dosis administrada (0,125 mg), no se espera observar niveles detectables de ocriplasma en la circulación sistémica tras la inyección intravítrea.

Cuando se administra por vía intravenosa, la ocriplasma entra en la ruta catabólica de las proteínas endógenas, en la cual pronto queda inactivada por sus interacciones con la α_2 -antiplasmina inhibidora de proteasas o la α_2 -macroglobulina. El complejo formado por la ocriplasma inactiva y la α_2 -antiplasmina se elimina de la circulación con una semivida ($t_{1/2}$) de varias horas.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios destinados a examinar la farmacocinética de la ocriplasma en pacientes con insuficiencia renal dado que se espera que, tras administración intravítrea, la exposición sistémica sea muy baja.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios destinados a examinar la farmacocinética de la ocriplasma en pacientes con insuficiencia hepática dado que se espera que, tras administración intravítrea, la exposición sistémica sea muy baja.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado la toxicidad intravítrea de la ocriplasma en conejos, monos y cerdos enanos (*minipig*). La ocriplasma indujo una respuesta inflamatoria y cambios ERG transitorios en conejos y monos, mientras que no se observaron ni inflamación ni cambios ERG en cerdos enanos (*minipig*). En conejos y monos la incidencia de los infiltrados de células vítreas tendió a resolverse con el tiempo. En monos, tras la administración de 125 µg/ojo (68 µg/ml vítreo), se apreció la total recuperación de los resultados ERG llegado el día 55. En las 3 especies se observó subluxación del cristalino a concentraciones de ocriplasma iguales o superiores a 41 µg/ml vítreo, nivel mayor que la

concentración clínica prevista de 29 µg/ml. Este efecto parece estar relacionado con la dosis y se observó en todos los animales a los que se les administró ocriplasma intravítrea más de una vez. En conejos y monos se apreciaron cambios patológicos relacionados con hemorragia intraocular, la cual no se ha determinado aún si se derivó del procedimiento mismo de inyección o de la administración de ocriplasma. No se observó toxicidad sistémica tras la administración intravítrea de ocriplasma.

Se ha evaluado la toxicidad sistémica de la ocriplasma tanto en ratas como en perros. En ambas especies la administración intravenosa de 10 mg/kg se toleró bien en general, tanto a dosis única, como a dosis repetida.

No se dispone de información sobre carcinogenicidad, mutagenicidad o toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio (NaCl)
Manitol
Ácido cítrico
Hidróxido de sodio (NaOH) (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (HCl) (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

3 años cuando se conserva en congelador (-20 °C ± 5 °C).

Después de descongelar

El vial sin abrir, en su caja original y protegido de la luz se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) hasta 1 semana. Se debe calcular y anotar en la caja la nueva fecha de caducidad en uso antes de guardarlo en la nevera.

Una vez retirado del congelador o de la nevera, el medicamento se puede conservar por debajo de 25°C durante un máximo de 8 horas. Al final de este periodo de tiempo, el medicamento se debe usar o desechar.

No vuelva a congelar el vial una vez se ha descongelado.

Después de la apertura

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente después de su apertura. El vial y toda parte de la solución que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador (-20 °C ± 5 °C).

Para las condiciones de conservación tras la descongelación/apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,3 ml en un vial (vidrio tipo I) cerrado con tapón de goma de clorobutilo y una cubierta flip-off azul de polipropileno. Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

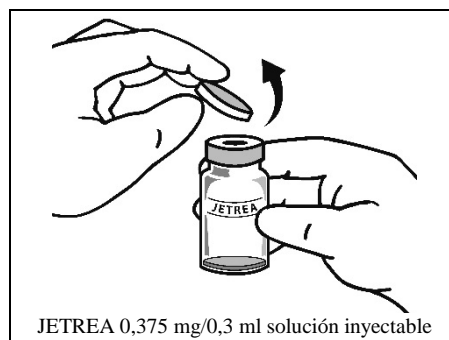
Los viales son únicamente de un solo uso.

JETREA 0,375 mg/0,3 ml solución inyectable es una formulación “lista para inyectar” que no requiere dilución adicional. Solo se deben administrar 0,1 ml del total de 0,3 ml de la solución del vial. Antes de la inyección se debe expulsar cualquier exceso de volumen para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasmina.

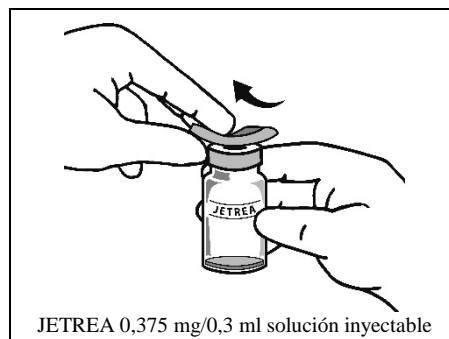
Instrucciones de uso

1. Sacar el vial del congelador y dejarlo descongelar a temperatura ambiente (proceso que tarda unos 2 minutos).

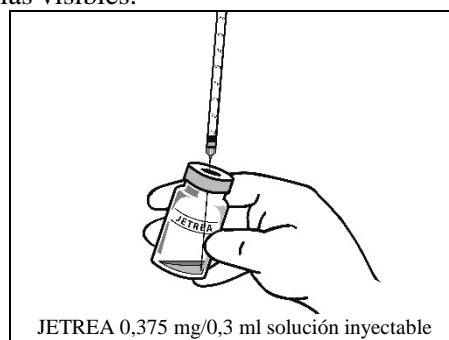
2. Una vez que el producto se haya descongelado por completo, extraer del vial la cubierta protectora flip-off azul de polipropileno.



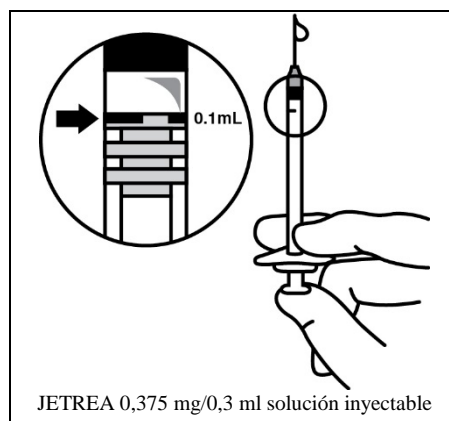
3. Desinfectar la parte superior del vial con un paño impregnado en alcohol.



4. Inspeccionar visualmente el vial para detectar posibles partículas. Únicamente debe emplearse la solución si es transparente e incolora y carece de partículas visibles.
5. Mediante una técnica aséptica, extraer la totalidad de la solución con una aguja estéril apropiada (inclinarse ligeramente el vial para proceder a la extracción con mayor facilidad) y tirar la aguja después de sacar el contenido del vial. Esta aguja no debe usarse para la inyección intravítrea.



6. Cambiar la aguja por otra estéril que resulte adecuada, expulsar con cuidado el exceso de volumen de la jeringa presionando ligeramente el émbolo hasta alinear la punta del émbolo con la línea de 0,1 ml de la jeringa (correspondiente a 0,125 mg de ocriplasmina).



7. Inyectar inmediatamente en la parte media del vítreo 0,1 ml de la solución.
8. Desechar el vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin emplear tras un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/819/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/marzo/2013

Fecha de la última renovación de la autorización: 8/diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
BÉLGICA

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar un programa educativo con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC debe asegurar que, tras las conversaciones y acuerdos con las Autoridades Nacionales Competentes de cada Estado Miembro donde se comercializará JETREA, todos los profesionales sanitarios que se espera que utilicen JETREA dispongan de los siguientes elementos, en el momento y después del lanzamiento:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (SmPC)
- Material informativo para los pacientes

El material informativo para el paciente se debe proporcionar en formato impreso y en audio, y contener los siguientes elementos básicos:

- Prospecto informativo para el paciente
- Cómo prepararse para el tratamiento con Jetrea
- Cómo se administra el tratamiento con Jetrea
- Cuáles son los pasos a seguir después del tratamiento con Jetrea
- Signos y síntomas clave de acontecimientos adversos graves
- Cuando pedir atención urgente al profesional sanitario

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JETREA 0,5 mg/0,2 ml concentrado para solución inyectable
ocriplasma

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 0,5 mg de ocriplasma. Tras la dilución, 0,1 ml contienen 0,125 mg de ocriplasma.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol, ácido cítrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un único uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravítrea tras la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar inmediatamente después de diluir.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en congelador.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/819/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LOS PAQUETES PEQUEÑOS PARA USO INMEDIATO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

JETREA 0,5 mg/0,2 ml concentrado estéril
ocriplasma
Vía intravítrea tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

JETREA 0,375 mg/0,3 ml solución inyectable
ocriplasmina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 0,375 mg de ocriplasmina en 0,3 ml de solución (1,25 mg/ml). Proporciona una cantidad útil para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasmina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, manitol, ácido cítrico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lista para inyectar
Únicamente de un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravítrea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en congelador.

Después de descongelar, se puede conservar el vial sin abrir hasta 1 semana en la nevera. Usar la solución descongelada hasta: ----- / ----- / -----

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/819/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR UNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR UNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LOS PAQUETES PEQUEÑOS PARA USO INMEDIATO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

JETREA 0,375 mg/0,3 ml inyectable
ocriplasma
Vía intravítrea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

JETREA 0,5 mg/0,2 ml concentrado para solución inyectable

Ocriplasmina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jetrea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Jetrea
3. Cómo se administra Jetrea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jetrea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jetrea y para qué se utiliza

Jetrea contiene el principio activo ocriplasmina.

Jetrea se utiliza para tratar a adultos afectados por una enfermedad en el ojo denominada tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos que van asociados a un pequeño agujero en la mácula (centro de la capa sensible a la luz situada en la parte posterior del ojo).

La TVM está causada por una tracción derivada de una adherencia persistente del humor vítreo (materia gelatinosa de la parte posterior del ojo) a la mácula. La mácula es la responsable de la visión central, necesaria para tareas cotidianas como conducir, leer y reconocer caras. La TVM puede causar síntomas entre los que se cuentan la distorsión o la disminución de la visión. A medida que progresa la enfermedad, existe la posibilidad de que la tracción acabe por producir la formación de un agujero en la mácula (llamado agujero macular).

Jetrea actúa separando el humor vítreo de la mácula y favoreciendo el cierre del agujero macular en caso de que exista uno, lo que puede disminuir los síntomas causados por la TVM.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Jetrea

No se le debe administrar Jetrea en los siguientes casos

- si es alérgico a la ocriplasmina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene (o sospecha que puede tener) una infección en el ojo o en la zona circundante.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico u oftalmólogo antes de que se le administre Jetrea.

Este medicamento se aplica mediante inyección en el ojo. Su médico u oftalmólogo le realizará un seguimiento en caso de que sufra una infección o alguna complicación después de la inyección. Consulte a su médico u oftalmólogo inmediatamente si, tras la inyección, experimenta alguno de los síntomas oculares descritos en la sección 4.

No se le administrará Jetrea en ambos ojos al mismo tiempo.

No se le administrará Jetrea más de una vez en el mismo ojo.

Informe a su médico u oftalmólogo si tiene o ha tenido algún trastorno ocular o si está o ha estado bajo tratamiento para los ojos. Su médico u oftalmólogo decidirá si el tratamiento con Jetrea está indicado para usted.

Niños y adolescentes

No existe una recomendación de uso específica para Jetrea en niños ni adolescentes menores de 18 años. Por lo que no se recomienda el uso de Jetrea en este grupo de pacientes.

Uso de Jetrea con otros medicamentos

Informe a su médico u oftalmólogo si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico u oftalmólogo si se le ha inyectado algún medicamento en el mismo ojo recientemente, ya que esta información se tendrá en cuenta a la hora de evaluar si puede inyectársele Jetrea en dicho ojo y cuándo.

Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de Jetrea en mujeres embarazadas o que se encuentren en período de lactancia, por lo que no debería usarse este medicamento en estos casos a menos que su médico u oftalmólogo lo considere absolutamente necesario. Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico u oftalmólogo antes de que se le administre este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Después del tratamiento con Jetrea usted puede experimentar una disminución de la visión durante un breve período de tiempo. Si esto ocurre, no conduzca ni use herramientas ni máquinas hasta que le mejore la visión.

3. Cómo se administra Jetrea

Jetrea debe ser administrado por un oftalmólogo (especialista del ojo) cualificado que tenga experiencia en la aplicación de inyecciones en el ojo.

Jetrea se administra como inyección única en el ojo afectado. La dosis recomendada es 0,125 mg.

Su médico u oftalmólogo le puede indicar que utilice un colirio antibiótico antes y después de la inyección con el fin de prevenir cualquier posible infección en el ojo.

En el día de la inyección, su médico u oftalmólogo le pondrá un colirio antimicrobiano y le limpiará el ojo y el párpado a fondo para evitar infecciones y, además, le administrará anestesia local para que la inyección no le cause dolor.

Después de la inyección, su médico u oftalmólogo le realizará un seguimiento de la visión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico u oftalmólogo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En caso de experimentar **alguno de los síntomas indicados a continuación** después de recibir la inyección de Jetrea, **póngase en contacto con su médico u oftalmólogo inmediatamente** para que le realice un seguimiento y adopte medidas correctoras si es necesario.

- Hasta 1 de cada 10 pacientes han comunicado una disminución **grave** de la visión en un plazo de una semana después del tratamiento con Jetrea. Esta disminución de la visión es por lo general, reversible y suele desaparecer sin tratamiento.
- Síntomas como dolor en el ojo, enrojecimiento de los ojos que va **en aumento**, visión **considerablemente** borrosa o disminuida, **aumento** de sensibilidad a la luz o **incremento** del número de manchas oscuras flotantes en el campo visual (partículas flotantes) también se han observado en hasta 1 de cada 10 pacientes y pueden ser signos de infección, hemorragia, separación o desgarro de la retina o aumento de la presión en el interior del ojo tratado.
- Se han notificado en hasta 1 de cada 100 pacientes síntomas como fluctuación de la visión, visión doble, dolor de cabeza, percepción de halos en torno a la luz, náuseas y vómitos, que pueden ser los signos de un desplazamiento u oscilación de la posición normal del cristalino en el ojo.

Informe a su médico u oftalmólogo en caso de experimentar alguno de los efectos adversos adicionales incluidos a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- manchas oscuras flotantes en el campo visual (partículas flotantes)
- dolor en el ojo
- hemorragia en la superficie del ojo
- cambios en la percepción del color

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- visión disminuida que puede ser grave
- trastornos visuales
- visión disminuida o puntos ciegos en partes del campo visual
- visión borrosa
- sangrado en el interior del ojo
- punto o zona ciega en el centro del campo visual
- visión distorsionada
- hinchazón de la superficie del ojo
- hinchazón del párpado
- inflamación del ojo
- destellos de luz en el ojo
- enrojecimiento del ojo
- irritación de la superficie del ojo
- ojo seco
- sensación de tener algo en el ojo
- picor del ojo
- molestia en el ojo
- sensibilidad a la luz
- aumento en la producción de lágrimas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- disminución transitoria grave de la visión
- dificultad para ver bien por la noche o con luz tenue
- trastorno en la reacción del ojo a la luz que puede aumentar la sensibilidad a la luz (reflejo pupilar alterado)
- visión doble
- acumulación de sangre en la parte delantera del ojo
- constricción anormal de la pupila (área negra situada en el centro del ojo)
- pupilas de distinto tamaño
- un arañazo o rasguño de la córnea (capa transparente que cubre la parte delantera del ojo)

Se ha visto que después de la administración de Jetrea, algunas pruebas e imágenes de la parte posterior del ojo (retina) son anormales. Su médico es consciente de esto y lo tendrá en cuenta al hacer seguimiento del ojo.

Algunos efectos (tales como destellos, partículas flotantes) también se pueden percibir, en algunos casos, en el ojo no tratado.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico u oftalmólogo, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jetrea

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La información sobre la conservación y el tiempo para usar Jetrea una vez descongelado y diluido, se describe en la sección destinada únicamente a profesionales sanitarios.

Su médico/oftalmólogo o farmacéutico es responsable de la conservación de este medicamento y de desechar correctamente cualquier parte de la solución no utilizada.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jetrea

- El principio activo es ocriplasmina. Un vial de Jetrea contiene 0,5 mg de ocriplasmina en 0,2 ml de solución. Una vez diluido en 0,2 ml de solución de cloruro de sodio, 0,1 ml de la solución diluida contienen 0,125 mg de ocriplasmina.
- Los demás componentes son manitol, ácido cítrico, hidróxido de sodio (NaOH) (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Jetrea es un concentrado para solución inyectable que se presenta en un vial. El concentrado es transparente e incoloro. Cada envase contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica
☎ +32 78 050 022

Responsable de la fabricación

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

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Jetrea debe ser preparado y administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas. El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

La dosis recomendada es de 0,125 mg (0,1 ml de solución diluida) administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solamente en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetrea en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo.

Ver en la sección 4.4 de la Ficha técnica o Resumen de las características del producto las instrucciones para efectuar un seguimiento posterior a la inyección.

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo a la práctica médica habitual.

La aguja de inyección debe insertarse a entre 3,5 y 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media de dicha cavidad.

A la hora de preparar Jetrea para una inyección intravítrea deben seguirse las instrucciones indicadas a continuación:

1. Sacar el vial del congelador y dejarlo descongelar a temperatura ambiente (proceso que tarda unos 2 minutos).
2. Una vez que el producto se haya descongelado por completo, extraer del vial la cubierta protectora flip-off naranja de polipropileno (**Figura 1**).
3. Desinfectar la parte superior del vial con un paño impregnado en alcohol (**Figura 2**).
4. Mediante una técnica aséptica, proceder a la dilución añadiendo 0,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (estéril, sin conservantes y sin tamponar) en el vial de Jetrea (**Figura 3**) y girar este con suavidad hasta que se hayan mezclado las soluciones (**Figura 4**). El diluyente debe tomarse de un envase que no se haya abierto previamente y ha de usarse solo una vez. El resto de la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) debe desecharse. La solución diluida se debe usar inmediatamente ya que no contiene conservantes.
5. Inspeccionar visualmente el vial para detectar posibles partículas. Únicamente debe emplearse la solución si es transparente e incolora y carece de partículas visibles.

6. Mediante una técnica aséptica, extraer la totalidad de la solución diluida con una aguja estéril apropiada (inclinarse ligeramente el vial para proceder a la extracción con mayor facilidad) (**Figura 5**) y desechar la aguja después de sacar el contenido del vial. No debe usarse esta aguja para la inyección intravítrea.
7. Cambiar la aguja por otra estéril que resulte adecuada, expulsar con cuidado el exceso de volumen de la jeringa presionando ligeramente el émbolo hasta alinear la punta del émbolo con la línea de 0,1 ml de la jeringa (correspondiente a 0,125 mg de ocriplasma) (**Figura 6**).
8. Inyectar en la parte media de la cavidad vítrea 0,1 ml de la solución diluida inmediatamente ya que no contiene conservantes.
9. Desechar el vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin emplear tras un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

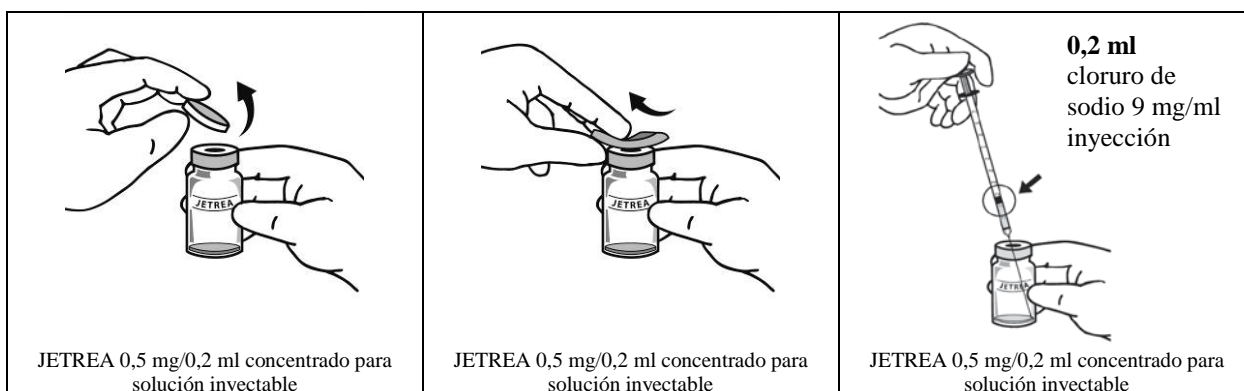


Figura 1

Figura 2

Figura 3

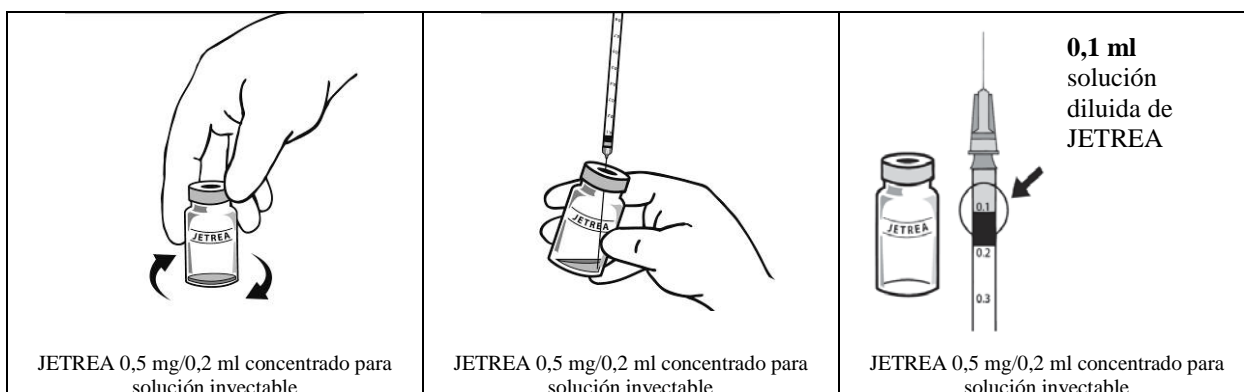


Figura 4

Figura 5

Figura 6

Información sobre la conservación

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de EXP/CAD respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Después de descongelar

El medicamento debe diluirse y usarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad en uso química y física del producto sin abrir, en su caja original y protegido de la luz hasta 8 horas cuando se conserva por debajo de 25 °C . No vuelva a congelar el vial una vez se ha descongelado.

Después de la apertura/dilución

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente después de su apertura/dilución. El vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

Prospecto: información para el paciente

JETREA 0,375 mg/0,3 ml solución inyectable

Ocriplasmina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jetrea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Jetrea
3. Cómo se administra Jetrea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jetrea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jetrea y para qué se utiliza

Jetrea contiene el principio activo ocriplasmina.

Jetrea se utiliza para tratar a adultos afectados por una enfermedad en el ojo denominada tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos que van asociados a un pequeño agujero en la mácula (centro de la capa sensible a la luz situada en la parte posterior del ojo).

La TVM está causada por una tracción derivada de una adherencia persistente del humor vítreo (materia gelatinosa de la parte posterior del ojo) a la mácula. La mácula es la responsable de la visión central, necesaria para tareas cotidianas como conducir, leer y reconocer caras. La TVM puede causar síntomas entre los que se cuentan la distorsión o la disminución de la visión. A medida que progresa la enfermedad, existe la posibilidad de que la tracción acabe por producir la formación de un agujero en la mácula (llamado agujero macular).

Jetrea actúa separando el humor vítreo de la mácula y favoreciendo el cierre del agujero macular en caso de que exista uno, lo que puede disminuir los síntomas causados por la TVM.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Jetrea

No se le debe administrar Jetrea en los siguientes casos

- si es alérgico a la ocriplasmina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene (o sospecha que puede tener) una infección en el ojo o en la zona circundante.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico u oftalmólogo antes de que se le administre Jetrea.

Este medicamento se aplica mediante inyección en el ojo. Su médico u oftalmólogo le realizará un seguimiento en caso de que sufra una infección o alguna complicación después de la inyección. Consulte a su médico u oftalmólogo inmediatamente si, tras la inyección, experimenta alguno de los síntomas oculares descritos en la sección 4.

No se le administrará Jetrea en ambos ojos al mismo tiempo.

No se le administrará Jetrea más de una vez en el mismo ojo.

Informe a su médico u oftalmólogo si tiene o ha tenido algún trastorno ocular o si está o ha estado bajo tratamiento para los ojos. Su médico u oftalmólogo decidirá si el tratamiento con Jetrea está indicado para usted.

Niños y adolescentes

No existe una recomendación de uso específica para Jetrea en niños ni adolescentes menores de 18 años. Por lo que no se recomienda el uso de Jetrea en este grupo de pacientes.

Uso de Jetrea con otros medicamentos

Informe a su médico u oftalmólogo si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico u oftalmólogo si se le ha inyectado algún medicamento en el mismo ojo recientemente, ya que esta información se tendrá en cuenta a la hora de evaluar si puede inyectársele Jetrea en dicho ojo y cuándo.

Embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso de Jetrea en mujeres embarazadas o que se encuentren en período de lactancia, por lo que no debería usarse este medicamento en estos casos a menos que su médico u oftalmólogo lo considere absolutamente necesario. Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico u oftalmólogo antes de que se le administre este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Después del tratamiento con Jetrea usted puede experimentar una disminución de la visión durante un breve período de tiempo. Si esto ocurre, no conduzca ni use herramientas ni máquinas hasta que le mejore la visión.

3. Cómo se administra Jetrea

Jetrea debe ser administrado por un oftalmólogo (especialista del ojo) cualificado que tenga experiencia en la aplicación de inyecciones en el ojo.

Jetrea se administra como inyección única en el ojo afectado. La dosis recomendada es 0,125 mg.

Su médico u oftalmólogo le puede indicar que utilice un colirio antibiótico antes y después de la inyección con el fin de prevenir cualquier posible infección en el ojo.

En el día de la inyección, su médico u oftalmólogo le pondrá un colirio antimicrobiano y le limpiará el ojo y el párpado a fondo para evitar infecciones y, además, le administrará anestesia local para que la inyección no le cause dolor.

Después de la inyección, su médico u oftalmólogo le realizará un seguimiento de la visión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico u oftalmólogo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En caso de experimentar **alguno de los síntomas indicados a continuación** después de recibir la inyección de Jetrea, **póngase en contacto con su médico u oftalmólogo inmediatamente** para que le realice un seguimiento y adopte medidas correctoras si es necesario.

- Hasta 1 de cada 10 pacientes han comunicado una disminución **grave** de la visión en un plazo de una semana después del tratamiento con Jetrea. Esta disminución de la visión es por lo general, reversible y suele desaparecer sin tratamiento.
- Síntomas como dolor en el ojo, enrojecimiento de los ojos que va **en aumento**, visión **considerablemente** borrosa o disminuida, **aumento** de sensibilidad a la luz o **incremento** del número de manchas oscuras flotantes en el campo visual (partículas flotantes) también se han observado en hasta 1 de cada 10 pacientes y pueden ser signos de infección, hemorragia, separación o desgarro de la retina o aumento de la presión en el interior del ojo tratado.
- Se han notificado en hasta 1 de cada 100 pacientes síntomas como fluctuación de la visión, visión doble, dolor de cabeza, percepción de halos en torno a la luz, náuseas y vómitos, que pueden ser los signos de un desplazamiento u oscilación de la posición normal del cristalino en el ojo.

Informe a su médico u oftalmólogo en caso de experimentar alguno de los efectos adversos adicionales incluidos a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- manchas oscuras flotantes en el campo visual (partículas flotantes)
- dolor en el ojo
- hemorragia en la superficie del ojo
- cambios en la percepción del color

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- visión disminuida que puede ser grave
- trastornos visuales
- visión disminuida o puntos ciegos en partes del campo visual
- visión borrosa
- sangrado en el interior del ojo
- punto o zona ciega en el centro del campo visual
- visión distorsionada
- hinchazón de la superficie del ojo
- hinchazón del párpado
- inflamación del ojo
- destellos de luz en el ojo
- enrojecimiento del ojo
- irritación de la superficie del ojo
- ojo seco
- sensación de tener algo en el ojo
- picor del ojo
- molestia en el ojo
- sensibilidad a la luz
- aumento en la producción de lágrimas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- disminución transitoria grave de la visión
- dificultad para ver bien por la noche o con luz tenue
- trastorno en la reacción del ojo a la luz que puede aumentar la sensibilidad a la luz (reflejo pupilar alterado)
- visión doble
- acumulación de sangre en la parte delantera del ojo
- constricción anormal de la pupila (área negra situada en el centro del ojo)
- pupilas de distinto tamaño
- un arañazo o rasguño de la córnea (capa transparente que cubre la parte delantera del ojo)

Se ha visto que después de la administración de Jetrea, algunas pruebas e imágenes de la parte posterior del ojo (retina) son anormales. Su médico es consciente de esto y lo tendrá en cuenta al hacer seguimiento del ojo.

Algunos efectos (tales como destellos, partículas flotantes) también se pueden percibir, en algunos casos, en el ojo no tratado.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico u oftalmólogo, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jetrea

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La información sobre la conservación y el tiempo para usar Jetrea una vez descongelado, se describe en la sección destinada únicamente a profesionales sanitarios.

Su médico/oftalmólogo o farmacéutico es responsable de la conservación de este medicamento y de desechar correctamente cualquier parte de la solución no utilizada.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jetrea

- El principio activo es ocriplasmina. Un vial de Jetrea contiene 0,375 mg de ocriplasmina en 0,3 ml de solución.
- Los demás componentes son cloruro de sodio (NaCl), manitol, ácido cítrico, hidróxido de sodio (NaOH) (para ajuste del pH), ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Jetrea es una solución inyectable que se presenta en un vial. La solución es transparente e incolora. Cada envase contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica
☎ +32 78 050 022

Responsable de la fabricación

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

Oxurion NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Bélgica

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Jetrea debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas. El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

JETREA 0,375 mg/0,3 ml solución inyectable es una formulación “lista para inyectar” que no requiere dilución adicional. La dosis recomendada es de 0,125 mg en 0,1 ml de la solución administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solamente en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetrea en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo.

Ver en la sección 4.4 de la Ficha técnica o Resumen de las características del producto las instrucciones para efectuar un seguimiento posterior a la inyección.

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo a la práctica médica habitual.

Solo se deben administrar 0,1 ml del total de 0,3 ml de la solución del vial. Antes de la inyección, se debe expulsar cualquier exceso de volumen para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasmina.

La aguja de inyección debe insertarse a entre 3,5 y 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media de dicha cavidad.

Instrucciones de uso

1. Sacar el vial del congelador y dejarlo descongelar a temperatura ambiente (proceso que tarda unos 2 minutos).
2. Una vez que el producto se haya descongelado por completo, extraer del vial la cubierta protectora flip-off azul de polipropileno (**Figura 1**).
3. Desinfectar la parte superior del vial con un paño impregnado en alcohol (**Figura 2**).
4. Inspeccionar visualmente el vial para detectar posibles partículas. Únicamente debe emplearse la solución si es transparente e incolora y carece de partículas visibles.
5. Mediante una técnica aséptica, extraer la totalidad de la solución con una aguja estéril apropiada (inclinarse ligeramente el vial para proceder a la extracción con mayor facilidad) (**Figura 3**) y

desechar la aguja después de sacar el contenido del vial. No debe usarse esta aguja para la inyección intravítrea.

6. Cambiar la aguja por otra estéril que resulte adecuada, expulsar con cuidado el exceso de volumen de la jeringa presionando ligeramente el émbolo hasta alinear la punta del émbolo con la línea de 0,1 ml de la jeringa (correspondiente a 0,125 mg de ocriplasmina) (**Figura 4**).
7. Inyectar inmediatamente en la parte media de la cavidad vítrea 0,1 ml de la solución.
8. Desechar el vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin emplear tras un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

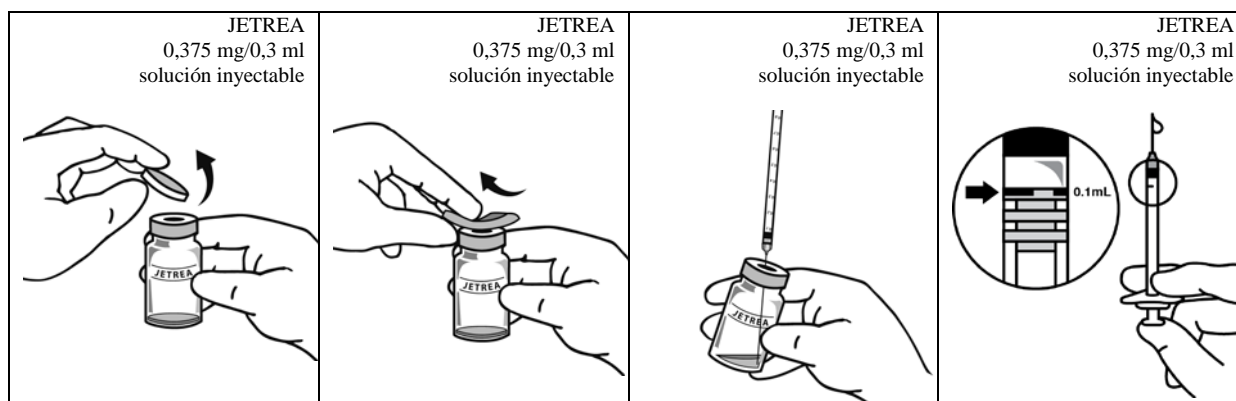


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Información sobre la conservación

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de EXP/CAD respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Después de descongelar

El vial sin abrir, en su caja original y protegido de la luz se puede conservar en nevera (entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) hasta 1 semana. Se debe calcular y anotar en la caja la nueva fecha de caducidad en uso antes de guardarlo en la nevera.

Una vez retirado del congelador o de la nevera, el medicamento se puede conservar por debajo de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 8 horas. Al final de este periodo de tiempo, el medicamento se debe usar o desechar.

No vuelva a congelar el vial una vez se ha descongelado.

Después de la apertura

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente después de su apertura. El vial y toda parte de la solución que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.