

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JETREA® 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg Ocriclasmin* in 0,2 ml Lösung.

Nach Verdünnung mit 0,2 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) enthalten 0,1 ml der verdünnten Lösung 0,125 mg Ocriclasmin.

* Ocriclasmin ist eine verkürzte Form des humanen Plasmins, das mittels DNA-Rekombinationstechnik in einem *Pichia pastoris*-Expressionssystem hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung (steriles Konzentrat). Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JETREA wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch ≤ 400 Mikrometer Durchmesser (siehe Abschnitt 5.1), bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

JETREA darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen zubereitet und verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist. Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit JETREA am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Abschnitt 4.4 zu Hinweisen für die Überwachung nach der Injektion.

Besondere Patientengruppen Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es wurden klinische Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit vitreomakulärer Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch ≤ 400 μ m Durchmesser findet JETREA keine relevante Anwendung. Die aktuell vorliegenden Daten zur Anwendung bei Kindern sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotikahaltige Tropfen gegeben werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokuläre Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum angewendet werden.

Siehe Abschnitt 6.6 zu Hinweisen für die Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Die Injektionskanüle sollte 3,5–4,0 mm posterior zum Limbus und in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers eingebracht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende okulare oder periokuläre Infektionen oder wenn ein Verdacht darauf besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung nach der Injektion

JETREA darf nur durch intravitreale Injektion verabreicht werden. Intravitreale Injektionen wurden mit intraokularen Entzündungen/Infektionen, intraokularen Blutungen und einer Zunahme des intraokularen Drucks (IOD) in Verbindung gebracht. Es sollten immer einwandfreie aseptische Injektionstechniken angewandt werden. Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z.B. intraokuläre Entzündungen/Infektionen oder eine Zunahme des IOD. Vorübergehende Zunahmen des IOD, inklusive einer vorübergehenden Erblindung und einer Durchblutungsstörung des Sehnervs, wurden innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion von JETREA beobachtet. Die Überwachung einer IOD-Erhöhung kann darin bestehen, unmittelbar nach der Injektion die Perfusion des Sehnervenkopfes zu kontrollieren sowie 30 Minuten nach der Injektion tonometrisch zu untersuchen. 2 bis 7 Tage nach der Injektion kann mittels Biomikroskopie auf eine intraokuläre Entzündung/Infektion hin untersucht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer intraokularen Entzündung/Infektion oder alle sonstigen visuellen oder okularen Symptome unverzüglich zu melden. Falls eines der oben erwähnten Ereignisse eintritt, sollte der Patient gemäß medizinischer Standardpraxis versorgt werden.

Anwendung an beiden Augen

Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von JETREA an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.

Wiederholte Anwendung

Eine wiederholte Anwendung von JETREA am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Patientengruppen, für die nur begrenzte oder keine Daten vorliegen

JETREA wurde nicht untersucht bei Patienten mit großen Makulalöchern (Durchmesser > 400 μ m), bei starker Myopie (sphärische Korrektur > 8 Dioptrien oder axiale Länge > 28 mm), Aphakie, zurückliegender rhegmatogener Netzhautablösung, instabilen Zonulafasern, kürzlich durchgeführter Augenoperation bzw. intraokularer Injektion (u.a. Laserbehandlung), proliferativer diabetischer Retinopathie, ischämischen Retinopathien, retinalem Venenverschluss, exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und Glaskörperblutung. Bei diesen Patienten wird die Behandlung nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, zurückliegender Uveitis (einschließlich akuter schwerer Entzündung) oder signifikantem Augentrauma. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

Sonstiges

Das Auftreten einer Linsenluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn dies auftritt, sollte gemäß der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden. Patienten sollten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Bei Patienten mit einer epiretinalen Membran (ERM) oder einem VMA-Durchmesser > 1500 µm ist die Wirkung von Ocriplasmin (insbesondere hinsichtlich der Auflösung vitreomakulärer Adhäsion und der Glaskörperablösung) herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.1).

Aufgrund eines potentiellen Anstiegs der Traktionskräfte besteht ein Risiko des Auftretens neuer oder der Vergrößerung existierender Makulalöcher. Patienten sollten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko eines signifikanten, aber vorübergehenden Verlustes der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern (vascular endothelial growth factor) vor.

Es sind keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von JETREA bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass die systemische Exposition von JETREA nach intravitrealer Injektion sehr gering ist. JETREA sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob JETREA in die Muttermilch übergeht. JETREA sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Fertilität

Zur Wirkung von JETREA auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die intravitreale Injektion von JETREA kann zu zeitweiligen Sehstörungen führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen sollten Patienten erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Sehstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden über 800 Patienten mit einer intravitrealen Injektion von JETREA behandelt, davon über 570 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von 0,125 mg.

Alle Nebenwirkungen waren okulärer Natur. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren „fliegende Mücken“, Augenschmerzen und Photopsie, sowie durch das Injektionsverfahren ausgelöste Bindehautblutungen. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend, von leichter Intensität und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab. Es wurde auch über die Wahrnehmung visueller Symptome im kontralateralen Auge oder in beiden Augen berichtet.

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien auftraten, betrug 2,2% bei den mit JETREA behandelten Patienten gegenüber 2,4% bei den Kontrollpatienten.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die in den klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurde.

Nebenwirkungen mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Injektionsverfahren oder JETREA sind nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet und werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 < 1/100); gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100); selten

(≥ 1/10.000 < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Sehschärfeverschlechterung

In den Placebo-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien hatten 7,7% der mit JETREA und 1,6% der mit Placebo behandelten Patienten innerhalb der ersten Woche nach Injektion eine akute, vorübergehende Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen (≥ 10 ETDRS Buchstaben) der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (BCVA). Hierfür gibt es keine andere Erklärung. Die Verschlechterung der Sehschärfe bildete sich in der Regel innerhalb von 2 Wochen ohne Intervention zurück. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Überwachungsempfehlungen.

Chromatopsie

Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, trat als häufige Nebenwirkung eine Dyschromatopsie (im Allgemeinen beschrieben als gelbliches Sehen) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.

Retinogramm anomal

Elektroretinographische (ERG) Veränderungen (verringerte Amplitude der a- und b-Wellen) wurden als häufige Nebenwirkung bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, berichtet. In den meisten Fällen trat auch eine Dyschromatopsie auf. Bei ungefähr der Hälfte der Fälle hatten sich die ERG-Veränderungen bei der letzten Nachsorgekontrolle wieder zurückgebildet. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 6 Monate. Die ERG-Veränderungen erlaubten keine Vorhersage hinsichtlich einer negativen Entwicklung der Sehschärfe.

Netzhautabriss (Einrisse und Ablösungen)

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien traten bei 1,9% der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, Netzhautabriss (Einrisse und Ablösungen) auf,

| | |
|-------------------|--|
| Augenerkrankungen | <p>Sehr häufig „fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Bindehautblutung</p> <p>Häufig: Verminderte Sehschärfe*, Verschlechterung des Sehens, verschwommenes Sehen; Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Netzhautabriss*, Netzhautablösung*, intraokularer Druck erhöht, Makulaloch*, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem**, Ödem der Retina, Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Glaskörperadhasionen*, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie, Glaskörperablösung, Retinogramm anomal*, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, Chromatopsie*.</p> <p>Gelegentlich: Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse*, Nachtblindheit, Skotom, Pupillenreflex gestört, Gesichtsfelddefekt, Diplopie, Hyphäma, Miosis, Pupillen ungleich, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung.</p> |
|-------------------|--|

* siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

** einschließlich des zystoiden Makulaödems

verglichen mit 4,3% unter Placebo. Die meisten dieser Ereignisse traten in beiden Gruppen während oder nach der Vitrektomie auf. Die Inzidenz von Netzhautablösungen, die vor der Vitrektomie auftraten, betrug in der JETREA-Gruppe 0,4% gegenüber keiner in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenz von Netzhautrissen (ohne Ablösung), die vor der Vitrektomie auftraten, betrug in der JETREA-Gruppe 0,2% und in der Placebo-Gruppe 0,5%.

Makulaloch

Neue Fälle oder eine Verschlechterung eines Makulalochs traten in den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien bei 6,7% aller Patienten auf, denen JETREA injiziert wurde, verglichen mit 9,6% unter Placebo. Obwohl sich JETREA in den Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien vorteilhaft hinsichtlich der Schließung von Makulalöchern gezeigt hat, die mit vitreomakulärer Traktion assoziiert sind, wurde in einigen Fällen eine verstärkte Traktion und in der Folge eine Progression oder Entstehung eines neuen Makulalochs beobachtet. Zwar sind diese Ereignisse Teil des natürlichen Fortschreitens der Krankheit; dennoch erscheint in einigen Fällen auf Grundlage des Wirkmechanismus auch eine Beteiligung von Ocriplasmin plausibel.

Glaskörperadhäsionen

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden bei 1,5% aller Patienten, denen JETREA injiziert wurde, Fälle einer Verschlechterung der vitreomakulären Adhäsion bzw. vitreomakulären Traktion berichtet, verglichen mit 1,1% der mit Placebo behandelten Patienten. Obwohl diese Ereignisse Teil der natürlichen Krankheitsprogression sind, erscheint auf Grundlage des Wirkmechanismus auch eine Beteiligung von Ocriplasmin plausibel.

Subluxation der Linse/ Phakodonesis

Klinische Studien mit Erwachsenen berichten über einen Fall von Subluxation/Phakodonesis, der möglicherweise mit der JETREA-Behandlung in Verbindung steht. Eine pädiatrische Studie mit JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie berichtet über einen Fall von Subluxation bei einem Frühgeborenen, das einmalig eine intravitreale Injektion von 0,175 mg JETREA erhalten hatte.

Bei 3 Tierarten wurde unter Ocriplasmin-Konzentrationen, die höher als die vorgesehenen klinischen Konzentrationen waren, eine Subluxation der Linse beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auf Grund der proteolytischen Aktivität von Ocriplasmin sowie der präklinischen und klinischen Ergebnisse kann die Möglichkeit einer Subluxation der Linse oder einer Phakodonesis nicht ausgeschlossen werden. Sollte ein derartiges Ereignis auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeinem medizinischen Standard durchzuführen.

Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Überwachung.

In allen oben beschriebenen Situationen wird eine routinemäßige Überwachung empfohlen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Kontakt in Deutschland:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Auswirkungen einer Überdosierung von JETREA vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung mit 0,250 mg Ocriplasmin (zweifache Menge der empfohlenen Dosis) wurde berichtet. Die Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) nahm bei diesem Patienten im Vergleich zum Ausgangswert um 21 Buchstaben ab. Am Ende der Studie war der Wert auf 9 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zurückgegangen. Der Patient entwickelte auch eine leichte Hyperämie der Bindehaut, Augenentzündung und Miosis, die sich nach Anwendung Corticosteroidhaltiger Augentropfen zurückbildeten.

Im Falle einer Überdosierung wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Sollte eine Nebenwirkung auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeiner ärztlicher Praxis durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, andere Ophthalmika, ATC-Code: S01XA22.

Wirkmechanismus

Ocriplasmin wirkt proteolytisch auf Proteinbestandteile des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzschicht (vitreoretinal interface, VRI) (z. B. Laminin, Fibronectin und Kollagen). Hiermit wird die Auflösung der Proteinmatrix, die für die abnorme vitreomakuläre Adhäsion (VMA) verantwortlich ist, angestrebt. Die enge Bindung der Proteinbestandteile innerhalb des Makulabereichs des VRI trägt zur vitreomakulären Traktion (VMT) bei und führt zu Beeinträchtigungen des Sehvermögens bzw. zu Makulalöchern.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von JETREA wurde in zwei 6-monatigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien bei Patienten mit VMT untersucht. Es wurden insgesamt 652 Patienten (464 JETREA und 188 Placebo) in diesen 2 Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) randomisiert.

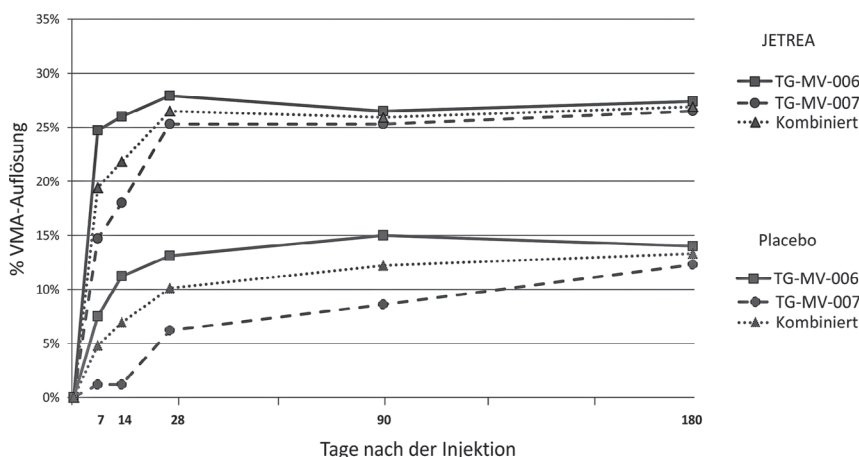
In beiden pivotalen Studien war der Anteil an Patienten, bei denen an Tag 28 eine VMA-Auflösung erzielt wurde (primärer Endpunkt) in der JETREA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher ($p \leq 0,003$). In beiden Studien war diese Differenz auch nach 6 Monaten noch statistisch signifikant ($p \leq 0,024$).

In integrierten Daten erreichten 26,5% in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 10,1% in der Placebo-Gruppe an Tag 28 eine VMA-Auflösung ($p < 0,001$). Die Differenz wurde von Tag 7 bis zum 6. Monat aufrechterhalten (**Abbildung 1**).

Patienten, die zu Studienbeginn keine epiretinale Gliose (ERM) aufwiesen, hatten am Tag 28 eher eine VMA-Auflösung als solche mit ERM. Die integrierten Daten ergeben eine höhere VMA-Auflösungsrate an Tag 28 bei mit JETREA behandelten Patienten als in den Placebo-Gruppen, und zwar für beide Untergruppen, die ohne ERM (37,4% vs. 14,3%, $p < 0,001$) und die mit ERM (8,7% vs. 1,5%, $p = 0,046$).

Patienten, deren VMA-Durchmesser zu Studienbeginn kleiner war ($\leq 1500 \mu\text{m}$) erreichten eher eine VMA-Auflösung an Tag 28 als solche mit einem Durchmesser

Abbildung 1: Anteil der Patienten mit VMA-Auflösung bis Tag 180 (6. Monat) (TG-MV-006, TG-MV-007 und integrierte Daten)



An allen Tagen nach der Injektion, $p \leq 0,024$ in TG-MV-006, $p \leq 0,009$ in TG-MV-007, $p < 0,001$ bei den integrierten Daten

JETREA® 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung



> 1500 µm. Die integrierten Daten ergeben bei Patienten, die mit JETREA behandelt wurden, eine höhere VMA-Auflösungsrate an Tag 28 als bei den Placebogruppen. Dies gilt sowohl für die Untergruppe mit VMA ≤ 1500 µm zu Studienbeginn (34,7% vs. 14,6%, $p < 0,001$) als auch für diejenige mit VMA > 1500 µm zu Studienbeginn (5,9% vs. 0%, $p = 0,113$).

Zu Studienbeginn hatten gemäß der integrierten Daten 106 Patienten der JETREA-Gruppen (22,8%) bzw. 47 der Placebogruppen (25%) ein durchgreifendes Makulaloch (Full Thickness Macular Hole, FTMH). Der Anteil der Patienten dieser Gruppe, die an Tag 28 ohne Vitrektomie einen FTMH-Verschluss erreichten, war in der JETREA-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (40,6% vs. 10,6%; $p < 0,001$). Eine Differenz blieb bis zum Studienende nach 6 Monaten erhalten.

Der Anteil der mit JETREA behandelten Patienten, die an Tag 28 eine vollständige PVD erreichten, war verglichen mit Placebo signifikant höher (integrierte Daten: 13,4% vs. 3,7%; $p < 0,001$).

Während der Studien lag es im Ermessen des Prüfers, eine Vitrektomie durchzuführen. Bei Patienten, die mit JETREA behandelt wurden, wurden bis Studienende (6 Monate) weniger Vitrektomien durchgeführt als bei mit Placebo behandelten Patienten (integrierte Daten: 17,7% vs. 26,6%; $p = 0,016$).

Ein größerer Anteil der mit JETREA behandelten Patienten verbesserte im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten ihre BCVA (unabhängig von der Durchführung einer Vitrektomie) um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen (28,0% bzw. 12,3% vs. 17,1% bzw. 6,4%) ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,024$). Auch der Anteil an Patienten, die ohne Vitrektomie nach 6 Monaten eine Verbesserung der BCVA um ≥ 2 oder ≥ 3 Zeilen erreichten, spricht für JETREA (23,7% vs. 11,2%, $p < 0,001$ für Verbesserung um ≥ 2 Zeilen bzw. 9,7% vs. 3,7%, $p = 0,008$ für ≥ 3 Zeilen).

Die integrierte Analyse des Fragebogens vom National Eye Institute zur Ermittlung der Sehfähigkeit (VFQ-25) zeigt in den einzelnen Subskalen sowie in dem aufaddierten Summenscore für JETREA eine zahlenmäßige Überlegenheit gegenüber Placebo. Die Verbesserung in der Subskala zur allgemeinen Sehfähigkeit zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (6,1 JETREA vs. 2,1 Placebo, $p = 0,024$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat JETREA von der Verpflichtung frei gestellt, für alle Untergruppen der betreffenden pädiatrischen Population Studienergebnisse für die Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch bei Anwesenheit eines Makulalochs kleiner oder gleich 400 µm Durchmesser, vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Studie TG-MV-009 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocriplasmin bei Kindern und Jugendlichen, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren. 24 Augen von Kindern im Alter zwischen 0 und 16 Jah-

ren wurde 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Vitrektomie einmalig 0,175 mg Ocriplasmin (höhere Menge als die empfohlene Dosis) oder Placebo mittig in den Glaskörper injiziert. Die Hauptgründe für die Vitrektomie waren Netzhautablösung und Frühgeborenenretinopathie. Die Behandlung mit Ocriplasmin zeigte keine Auswirkung auf die Häufigkeit posteriorer Netzhautablösungen, den Grad der Glaskörperverflüssigung, die unmittelbare postoperative Wiederanheftungsrate, die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie oder den Grad der Frühgeborenenretinopathie. Die Ergebnisse der Studie TG-MV-009 zur Sicherheit waren im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von JETREA. Auf Basis dieser Studienergebnisse wird die Anwendung von JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie bei Kindern und Jugendlichen zur leichteren Ablösung und Entfernung des Glaskörpers nicht empfohlen.

Ethnische Herkunft

Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasiern sind begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ocriplasminspiegel im Glaskörper sinken nach der intravitrealen Verabreichung rasch ab. In einer klinischen Studie mit Patienten, die für eine Vitrektomie vorgesehen waren und 0,125 mg JETREA erhielten (dies entspricht einer theoretischen Ausgangskonzentration von 29 µg/ml Glaskörper), betrug die Ocriplasmin-Aktivität 2–4 Stunden nach der Injektion 9% der theoretischen Ausgangskonzentration. Nach 7 Tagen lag sie unterhalb der Nachweisgrenze.

Wegen der geringen verabreichten Menge (0,125 mg) werden nach der intravitrealen Injektion keine nachweisbaren Ocriplasminspiegel im systemischen Kreislauf erwartet.

Bei intravenöser Verabreichung unterliegt Ocriplasmin dem Abbau durch den endogenen Proteinkatabolismus. Es erfolgt eine rasche Inaktivierung durch Interaktion mit dem Protease-Inhibitor α_2 -Antiplasmin oder α_2 -Makroglobulin. Der inaktivierte Ocriplasmin/ α_2 -Antiplasmin-Komplex wird mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von einigen Stunden aus dem Kreislauf eliminiert.

Nierenfunktionsstörung

Da die erwartete systemische Exposition nach intravitrealer Verabreichung sehr gering ist, wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ocriplasmin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Da die erwartete systemische Exposition nach intravitrealer Verabreichung sehr gering ist, wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Ocriplasmin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die intravitreale Toxizität von Ocriplasmin wurde an Kaninchen, Affen und Minischweinen untersucht. Während Ocriplasmin bei Kaninchen und Affen zu einer Entzündungsreaktion sowie zu vorübergehenden ERG-Veränderungen führte, traten bei

Minischweinen weder Entzündungen noch ERG-Veränderungen auf. Mit der Zeit ging die Inzidenz von Glaskörper-Zellinfiltraten bei Kaninchen und Affen tendenziell zurück. Bei Affen kam es nach der Gabe von 125 µg/Auge (68 µg/ml Glaskörper) innerhalb von 55 Tagen zu einer vollständigen Erholung des ERG. Bei allen 3 Tierarten wurde eine Subluxation der Linse bei Ocriplasminkonzentrationen im Glaskörper von 41 µg/ml oder darüber beobachtet, einer Konzentration, die über der vorgesehenen klinischen Konzentration von 29 µg/ml liegt. Dieser Effekt erscheint dosisabhängig und wurde in allen Tieren beobachtet, denen Ocriplasmin öfter als einmal intravitreal gegeben worden war. Bei Kaninchen und Affen traten pathologische Veränderungen aufgrund intraokularer Blutungen auf. Es ist noch nicht geklärt, ob diese Blutung mit dem Injektionsvorgang selbst zusammenhängt oder mit der Ocriplasmingabe. Es wurde keine systemische Toxizität nach der intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin beobachtet.

Die systemische Toxizität von Ocriplasmin wurde bei Ratten und Hunden untersucht. Eine intravenöse Gabe von 10 mg/kg wurde generell von Ratten und Hunden gut vertragen, sowohl als Einzeldosis als auch bei wiederholter Gabe.

Es liegen keine Daten zur Karzinogenität, Mutagenität, Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumhydroxid (NaOH) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme von steriler, konservierungsmittelfreier, ungeteilter Kochsalzlösung für Injektionszwecke in einer Konzentration von 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).

Nach dem Auftauen:

Nach dem Auftauen sollte dieses Arzneimittel sofort verdünnt und verwendet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das ungeöffnete Produkt auch bei Temperaturen unter 25°C bis zu 8 Stunden chemisch und physikalisch stabil bleibt, wenn es vor Licht geschützt im Originalkarton gelagert wird. Die Durchstechflasche nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Nach dem Öffnen/Verdünnen:

Aus mikrobiologischer Sicht muss dieses Arzneimittel sofort nach dem Öffnen/Verdünnen verwendet werden. Nach der Einzelanwendung müssen die Durchstechflasche und jegliche Restmengen der verdünnten Lösung entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).

Siehe Abschnitt 6.3 zu Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Öffnen/Verdünnen dieses Arzneimittels.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

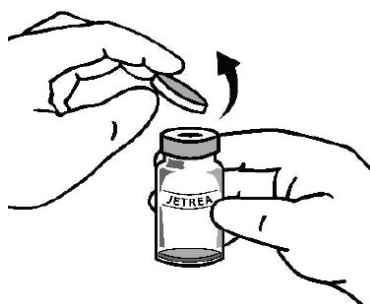
0,2 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glastyp I), verschlossen mit einem Stopfen aus Chlorbutylkautschuk und einer orangefarbenen Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen. Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Beachten Sie die folgenden Anweisungen, wenn Sie JETREA für die intravitrealen Injektion zubereiten:

1. Nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Gefrierschrank und lassen Sie sie bei Raumtemperatur auftauen (Dauer ungefähr 2 Minuten).
2. Entfernen Sie nach dem vollständigen Auftauen die orangefarbene Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen von der Durchstechflasche.



JETREA 0,5 mg/0,2 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

3. Desinfizieren Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer.



JETREA 0,5 mg/0,2 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

4. Führen Sie die Verdünnung mittels aseptischer Technik durch. Geben Sie 0,2 ml Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) (steril, ohne Konservierungsmittel, ungepuffert) in die JETREA-Durchstechflasche. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis sich die Lösungen vermischt haben. Das Verdünnungsmittel sollte aus einem unge-

öffneten Behältnis entnommen und sowohl Verdünnungsmittel als auch Behältnis nur einmal verwendet werden. Die verbleibende Kochsalzlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9%) ist zu verworfen. Da die verdünnte Lösung keine Konservierungsmittel enthält, muss sie sofort verwendet werden.



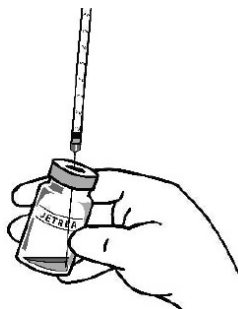
JETREA 0,5 mg/0,2 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

5. Untersuchen Sie die Durchstechflasche auf Partikelfreiheit. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos ist und keine sichtbaren Teilchen aufweist.



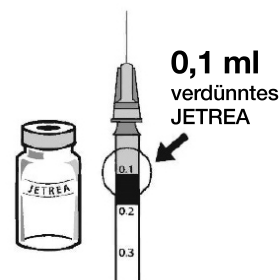
JETREA 0,5 mg/0,2 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

6. Entnehmen Sie mit einer geeigneten sterilen Kanüle mittels aseptischer Technik die gesamte verdünnte Lösung (halten Sie dabei die Durchstechflasche leicht geneigt, um die Entnahme zu erleichtern). Entsorgen Sie die Kanüle nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche. Verwenden Sie diese Kanüle nicht zur intravitrealen Injektion.



JETREA 0,5 mg/0,2 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

7. Ersetzen Sie die Kanüle durch eine geeignete sterile Kanüle, entfernen Sie durch langsames Drücken des Stempels vorsichtig das überschüssige Volumen aus der Spritze und stellen Sie die Dosis auf die 0,1 ml-Markierung der Spritze ein (entsprechend 0,125 mg Ocriclasmin).



JETREA 0,5 mg/0,2 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

8. Injizieren Sie 0,1 ml der verdünnten Lösung sofort mittig in den Glaskörper.

9. Entsorgen Sie nach der Einmalanwendung die Durchstechflasche zusammen mit der nicht verbrauchten Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/819/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt