

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

<b>FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL</b>
--

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

JETREA<sup>MR</sup> Recombinante-concentrado para solución inyectable 0,5 mg/0,2 mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

JETREA<sup>MR</sup> se suministra en viales de dosis única.

Cada vial contiene 0,5 mg de ocriplasma\* en 0,2 mL de solución buffer de ácido cítrico (2,5 mg/mL).

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 ocriplasma.

\*Ocriplasma 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 Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

JETREA es una solución transparente, incolora y estéril libre de conservantes.

Se debe diluir antes de utilizar.

Para inyección intravítrea después de diluir.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1. Indicaciones terapéuticas**

JETREA<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con JETREA<sup>MR</sup> 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)

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 con la práctica médica habitual.

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.

No se requieren ajustes de dosis bajo ninguna circunstancia.

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

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<sup>MR</sup> en pacientes con insuficiencia renal.

##### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios específicos con JETREA<sup>MR</sup> en pacientes con insuficiencia hepática.

##### *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 se ha establecido la seguridad y eficacia de JETREA<sup>MR</sup> para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM) en la población pediátrica (niños menores de 18 años de **edad**). Actualmente se disponen de datos sobre el uso en pediátricos y se describen en la sección 5.1

##### *Etnia*

La experiencia es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

#### **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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

#### 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.

##### Otras advertencias y precauciones

**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.**

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

No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino (ver sección 4.8 y 5.3)

No existen datos sobre el uso de ocriplasmina en pacientes con:

- Elevada miopía (corrección esférica dioptría > 8 o longitud axial > 28mm);
- Afaquia;
- Historial de desprendimiento de retina regmatógeno;
- Agujeros maculares de diámetro largo (>400 micrones);
- Inestabilidad de la zónula del cristalino;
- Cirugía ocular reciente o inyecciones intraoculares **recientes** (Incluyendo terapia **con** láser);
- Retinopatía diabética proliferativa;
- Retinopatía isquémica;
- Oclusión de la vena retinal;
- Hemorragia vítrea.

El tratamiento no se recomienda en estos pacientes.

Existen limitados datos disponibles sobre el uso de ocriplasmina en pacientes con:

- Retinopatía diabética no proliferativa;
- Historial de uveítis (incluyendo inflamación severa activa)
- Trauma del ojo significativo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

Se debe tener precaución cuando se tratan estos pacientes.

El efecto de ocriplasmina (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vítreo-macular 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). Debido a un incremento potencial de las fuerzas de tracción, existe un riesgo de aparición de agujeros maculares nuevos o agrandados (ver sección 4.8). Existe el riesgo de una pérdida significativa, aunque transitoria, de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente (ver sección 4.8).

Como en todos los tratamientos con proteínas, existe un riesgo potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de este producto no ha sido evaluada.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 existen datos clínicos sobre el uso concomitante de ocriplasmina con inhibidores de VEGF (factores de crecimiento del endotelio vascular)

No se prevén interacciones sistémicas.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de JETREA<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> sea muy baja. JETREA<sup>MR</sup> no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

##### Lactancia

Se desconoce si JETREA<sup>MR</sup> se excreta en la leche materna. JETREA<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> en la fertilidad.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La inyección intravítrea de JETREA<sup>MR</sup> puede ir seguida de 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

**4.8. Reacciones adversas**Experiencia de estudios clínicos

**Se ha tratado a más de 800 pacientes con una inyección intravítrea de JETREA, de los cuales más de 570 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 0,125 mg.**

Todas las reacciones adversas fueron oculares. **Las notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular y fotopsia, 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 y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas.

**La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con JETREA y del 2,4% en pacientes control.**

**Tabla de Reacciones Adversas**

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas que se notificaron en estudios clínicos.

Esta lista de reacciones 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 importancia clínica.

<b>Trastornos oculares</b>	Muy frecuentes Células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, hemorragia conjuntival
	Frecuentes Agudeza visual disminuida*, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano*, desprendimiento de retina*, presión intraocular aumentada, agujero macular*, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular**, edema retiniano, epitelopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas*, 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, retinograma anormal*, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, cromatopsia*
	Poco frecuentes Ceguera transitoria, subluxación del cristalino*, escotoma, reflejo pupilar alterado, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival

\* ver sección 'Descripción de reacciones adversas seleccionadas'

\*\* Incluyendo edema macular cistoide.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Agudeza visual disminuida*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, el 7,7% de pacientes con JETREA<sup>MR</sup> y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución transitoria aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA)  $\geq 2$  líneas ( $\geq 10$  letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención. Ver sección 4.4 para recomendaciones de seguimiento.

*Cromatopsia*

Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó JETREA<sup>MR</sup>. 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<sup>MR</sup> se ha notificado como una reacción adversa 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 notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. 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.

*Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento)*

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado JETREA<sup>MR</sup>, 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<sup>MR</sup> y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de JETREA<sup>MR</sup> y del 0,5% en el grupo placebo.

*Agujero macular*

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de reparación o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó JETREA<sup>MR</sup>, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, JETREA<sup>MR</sup> ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la tracción vitreomacular, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

*Adherencias vítreas*

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de empeoramiento de adherencia o tracción vitreomacular, en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó JETREA<sup>MR</sup> frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una inyección de placebo. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

*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<sup>MR</sup>. En un estudio pediátrico de evaluación de JETREA<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup>. 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.

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.

#### **4.9. Sobredosis**

Se dispone de escasa información clínica relativa a los efectos causados por una sobredosis de ocriplasma.

**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**

Ocriplasma es una forma truncada de plasmina humana producida por tecnología de DNA recombinante en el sistema de expresión de *Pichia pastoris*.

Grupo farmacoterapéutico: 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

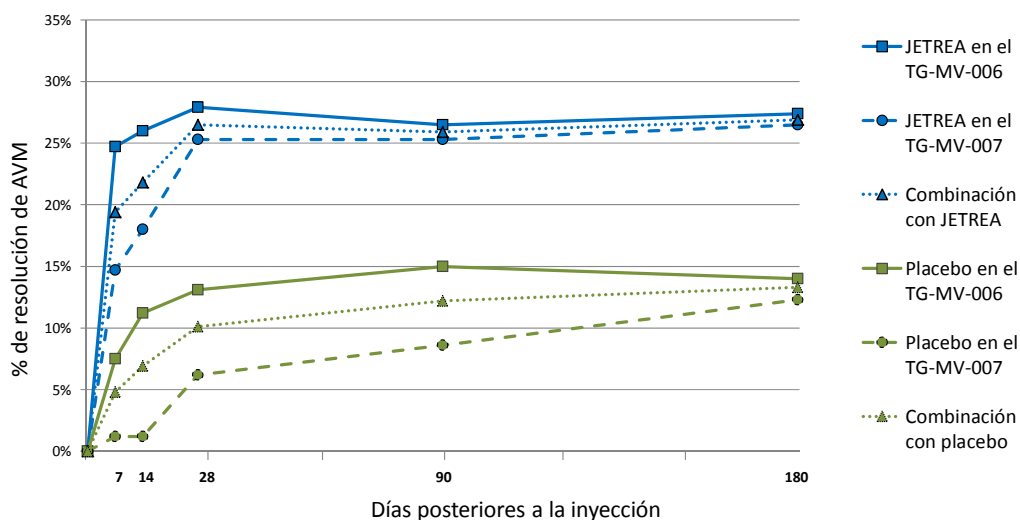
unión de los componentes proteicos del área macular de la IVR contribuye a la tracción vitreomacular (TVM), lo que conduce a la aparición de un deterioro visual, agujeros maculares o ambos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de JETREA<sup>MR</sup> fue demostrada en 2 estudios multicéntricos, aleatorios, con doble enmascaramiento, controlados con placebo y de 6 meses de duración llevados a cabo en pacientes afectados de TVM/AVM. Se aleatorizó a un total de 652 pacientes (JETREA<sup>MR</sup>: 464, placebo: 188) en estos 2 estudios (TG-MV-006 y TG-MV-007). La proporción de la aleatorización en el estudio TG-MV-006 fue 2:1 (JETREA<sup>MR</sup>:placebo) y 3:1 en el estudio TG-MV-007.

Los pacientes fueron tratados con una única dosis de JETREA<sup>MR</sup> o placebo. 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<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> 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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

**Tabla 1: Proporción de pacientes en el estudio con resolución de ~~VMA~~ AVM hasta el día 180 (mes 6) (TG-MV-006 y TG-MV-007)**

	TG-MV-006			TG-MV-007		
	Placebo N=107	JETREA N=219	Diferencia (95% CI)	Placebo N=81	JETREA <sup>MR</sup> N=245	Diferencia (95% CI)
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Día 7</b>	8 (7.5)	54 (24.7)	17.2 (9.6, 24.8)	1 (1.2)	36 (14.7)	13.5 (8.4, 18.5)
<b>Día 14</b>	12 (11.2)	57 (26.0)	14.8 (6.5, 23.2)	1 (1.2)	44 (18.0)	16.7 (11.4, 22.1)
<b>Día 28</b>	14 (13.1)	61 (27.9)	14.8 (6.0, 23.5)	5 (6.2)	62 (25.3)	19.14 (11.6, 26.7)
<b>Mes 3</b>	16 (15.0)	58 (26.5)	11.5 (2.6, 20.5)	7 (8.6)	62 (25.3)	16.7 (8.5, 24.9)
<b>Mes 6</b>	15 (14.0)	60 (27.4)	13.4 (4.5, 22.2)	10 (12.3)	65 (26.5)	14.2 (5.1, 23.2)

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<sup>MR</sup> 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 ( $\leq 1500$  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<sup>MR</sup> en comparación con el placebo, tanto en el subgrupo con AVM  $\leq 1500$  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, 106 (22,8%) y 47 (25%) individuos del grupo de JETREA<sup>MR</sup> y del de placebo, respectivamente, presentaban agujero macular de espesor completo (AMEC) en el momento inicial del estudio. 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<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup> hubo una mayor proporción de pacientes que experimentaron una ganancia  $\geq 2$  o  $\geq 3$  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  $\geq 2$  o  $\geq 3$  líneas en la BCVA sin vitrectomía en el mes 6 favoreció a JETREA<sup>MR</sup> (23,7% frente a 11,2%,  $p < 0,001$  para una ganancia  $\geq 2$  líneas y 9,7% frente a 3,7%,  $p = 0,008$  para una ganancia  $\geq 3$  líneas).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

En el análisis integrado del National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) se apreció una diferencia numérica favorable a JETREA<sup>MR</sup> 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<sup>MR</sup>, frente al 2,1 del placebo,  $p = 0,024$ ).

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de la ocriplasma en sujetos pediátricos con vitrectomía programada se investigaron en el estudio TG-MV-009. Una única inyección intravítrea de 0,175 mg (superior a la dosis recomendada) o de placebo se inyectó en la parte media del vítreo de 24 ojos de niños de entre 0 y 16 años, entre 30 y 60 minutos antes del momento programado para el inicio de la vitrectomía. Las razones principales de la vitrectomía fueron desprendimiento de retina y retinopatía del prematuro. El tratamiento con ocriplasma no demostró ningún efecto en la tasa de desprendimiento del vítreo posterior, en el grado de licuefacción del vítreo, en la tasa de desprendimiento de retina postoperatorio inmediato, en el desarrollo de vitreorretinopatía proliferativa ni en el estadio de la retinopatía del prematuro. Los hallazgos de seguridad observados en el estudio TG-MV-009 fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de JETREA. Según los resultados de este estudio, no se recomienda el uso de JETREA como tratamiento coadyuvante de la vitrectomía en niños para facilitar la separación y la extracción del vítreo.

**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<sup>MR</sup> (correspondientes a una concentración inicial teórica de 29 µg/mL vítreo [aproximadamente 4.3 ml/ojo]). La media de los niveles de la actividad de ocriplasma disminuirá con el tiempo luego de la inyección hasta la toma de muestras, como se ilustra en la **Tabla 2**, de acuerdo a un proceso cinético de segundo orden. A las 24 horas posteriores a la inyección, los niveles en el vítreo estuvieron por debajo del 3% de la concentración teórica alcanzada inmediatamente después de la inyección.

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.

**Tabla 2. Promedio de los niveles de actividad de ocriplasma en muestras vítreas después de una inyección intravítrea de 0.125 mg de ocriplasma.**

Tiempo post-inyección (sujetos)	5-30 min (n=8)	31-60 min (n=8)	2-4 horas (n=8)	24 horas ± 2 horas (n=4)	7 días ± 1 día (n=4)
Media ± DS de niveles de ocriplasma (mcg/mL)	12 ± 7.6	8.1 ± 5.2	2.6 ± 1.6	0.5 ± 0.3 <sup>a</sup>	<0.27 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 2 sujetos bajo el límite inferior de detección, otros 2 sujetos a 0.88 y 0.57 mcg/mL

<sup>b</sup> Límite inferior de detección.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

Cuando se administra por vía intravenosa, la ocriplasmina entra en la ruta catabólica de las proteínas endógenas, en la cual pronto queda inactivada por sus interacciones con la  $\alpha_2$ -antiplasmina inhibidora de proteasas o la  $\alpha_2$ -macroglobulina. El complejo formado por la ocriplasmina inactiva y la  $\alpha_2$ -antiplasmina se elimina de la circulación con una semivida ( $t_{1/2}$ ) de varias horas.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha evaluado la toxicidad intravítrea de la ocriplasmina en conejos, monos y cerdos enanos (*minipig*). La ocriplasmina 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  $\mu\text{g}/\text{ojo}$  (68  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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 ocriplasmina iguales o superiores a 41  $\mu\text{g}/\text{mL}$  vítreo, nivel mayor que la concentración clínica prevista de 29  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . 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

**De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**

### 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

No utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en el envase.

#### Después de descongelar

Este producto debe ser diluido y utilizado inmediatamente.

No re-congelar el vial una vez que ha sido descongelado.

#### Después de abrir/diluir:

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente, ya que no contiene conservantes. El vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en congelador **De acuerdo a lo autorizado en Registro Sanitario.**

Si el producto se ve expuesto a temperaturas superiores durante el periodo de conservación, debe desecharse el vial.

Para las condiciones de conservación tras la 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 sin látex. 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<sup>MM</sup>, 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 tapa protectora flip-off 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 aire de la jeringa y ajustar la dosis a la marca de 0,1 mL que presenta dicha 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JETREA RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 0,5 mg/0,2 mL**



Figura 1

Figura 2

Figura 3

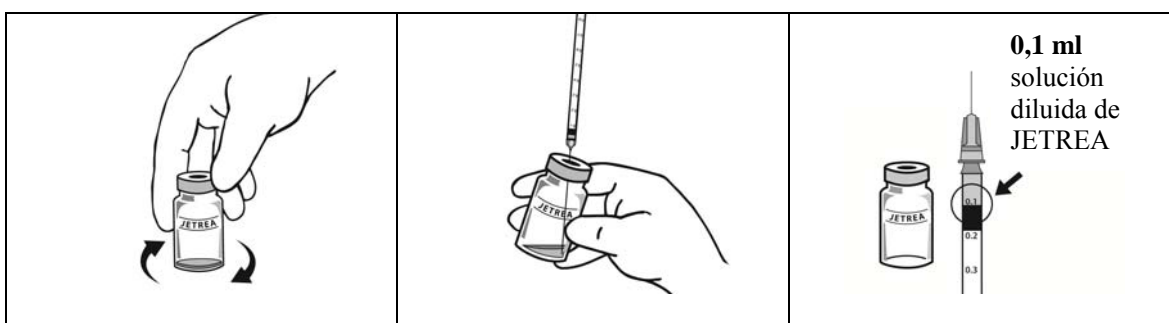


Figura 4

Figura 5

Figura 6

Registro ISP N°: **Según número de Registro Sanitario autorizado.**

Fabricado por: Patheon Italia S.P.A, 2° Trav. SX Via Morolense, 5- 03013 Ferrentino, Italia

Envasado y Distribuido por: Alcon-Couvreur, Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Bélgica.

Importado por: Alcon Laboratorios Chile Ltda., Rosario Norte 615 piso 10, Las Condes, Santiago, Chile.

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

Agregar logos de Alcon y TromboGenics

CCDS Versión 3.0