

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PR JETREA^{MD}

(ocriplasmine)

Solution pour injection intravitréenne, 2,5 mg/mL

Norme reconnue

Ophthalmologique

Importateur/Distributeur :

ALCON Canada Inc.
2665 boul. Meadowpine
Mississauga (Ontario) L5N 8C7
www.alcon.ca

Date de préparation :

Le 7 août 2013

N° de contrôle de soumission : 161356

Approuvé le 13 Août 2013

JETREA^{MD} est une marque de commerce de ThromboGenics N.V., utilisée par Alcon sous licence
© 2013 Novartis

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	13
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ÉTUDES CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	21

JETREA^{MD}

(ocriplasmine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicaux cliniquement pertinents
Intravitréenne	Solution stérile pour injection intravitréenne après dilution / 2,5 mg/mL	Sans objet <i>Pour une liste complète, se reporter à la section « Formes posologiques, composition et emballage ».</i>

DESCRIPTION

L'ocriplasmine est une forme tronquée de plasmine humaine obtenue à partir de microplasminogène produit par la technique de recombinaison de l'ADN dans un système d'expression *Pichia pastoris*. Poids moléculaire de 27,2 kD.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

La solution JETREA^{MD} (ocriplasmine) pour injection intravitréenne est indiquée pour :

- le traitement de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) symptomatique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

La population des personnes âgées a fait l'objet d'études cliniques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de JETREA^{MD} chez les enfants et les adolescents présentant une AVM symptomatique n'ont pas été établies. On ne dispose d'aucune donnée.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'ocriplasmine ou à tout excipient de JETREA^{MD} (voir la section « FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE »)
- Infections oculaires ou périoculaires actives ou soupçonnées

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

JETREA^{MD} (ocriplasmine) est administré par injection intravitréenne uniquement.

Ophthalmologie

Les injections intravitréennes peuvent s'accompagner d'inflammation/infection, d'hémorragie intra-oculaire et d'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO). Toujours utiliser des techniques d'injection aseptiques appropriées. Surveiller la pression intra-oculaire immédiatement après l'injection intravitréenne pour déceler toute augmentation de pression. Une surveillance appropriée peut comprendre une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Au besoin, prévoir une aiguille à paracentèse stérile (voir la section « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »).

Après l'injection intravitréenne, souligner aux patients qu'ils doivent signaler sans délai des symptômes évoquant une endophtalmie ou un décollement de la rétine (p. ex., douleurs oculaires, rougeur de l'œil, photophobie, vision floue ou diminuée) (voir la section « RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR »).

L'innocuité et l'efficacité de JETREA^{MD} administré en même temps dans les deux yeux n'ont pas été étudiées et il est donc déconseillé d'administrer le médicament en même temps dans les deux yeux.

L'administration répétée de JETREA^{MD} dans le même œil n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et est donc déconseillée.

JETREA^{MD} n'a pas été étudié chez les patients présentant des trous maculaires de grand diamètre (> 400 µm), une myopie forte (correction sphérique > 8 dioptries ou longueur axiale > 28 mm), une aphakie, des antécédents de décollement de la rétine, une instabilité zonulaire du cristallin, une opération ou une injection intra-oculaires récentes (notamment un traitement par laser), une rétinopathie diabétique proliférante, des rétinopathies ischémiques, des occlusions veineuses rétiniennes, une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative et une hémorragie vitréenne. Le traitement n'est pas recommandé chez ces patients.

L'expérience est limitée chez les patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférante ou des antécédents d'uvéite ou de traumatisme oculaire important. Il convient d'être prudent en traitant ces patients.

Il n'existe actuellement aucune donnée clinique concernant l'utilisation concomitante de JETREA^{MD} et d'anti-VEGF (inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire).

Le potentiel de subluxation du cristallin ne peut être écarté, mais on considère que le risque chez l'adulte est faible (voir la section « RÉACTIONS INDÉSIRABLES et TOXICOLOGIE »).

Étant donné l'augmentation potentielle des forces de traction, on ne peut écarter la possibilité d'apparition ou d'élargissement de trous maculaires (voir la section « RÉACTIONS INDÉSIRABLES »).

Il existe un risque notable, quoique transitoire, de perte d'acuité visuelle durant la première semaine après l'injection, due à la diminution des forces de traction vitréo-maculaires (voir la section « RÉACTIONS INDÉSIRABLES »). Les patients doivent être surveillés de manière appropriée.

L'effet de JETREA^{MD} (en particulier en favorisant la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) ou causant le détachement postérieur du vitré (DPV) complet) est diminué chez les sujets présentant une membrane épirétinienne ou un diamètre d'AVM > 1500 µm (voir la section « ÉTUDES CLINIQUES »).

Des cas de dyschromatopsie ont été signalés suite à une injection intravitréenne de JETREA^{MD} (voir la section « REACTIONS INDESIRABLES »).

Immunogénicité

Comme dans le cas de toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. L'immunogénicité de ce produit n'a pas été évaluée.

Populations particulières

Femmes enceintes : On n'a effectué aucune étude de reproduction chez l'animal avec l'ocriplasmine. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de l'ocriplasmine chez la femme enceinte. On ignore si l'ocriplasmine administrée à une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus ou si elle peut réduire la capacité de reproduction. L'exposition générale à l'ocriplasmine devrait être très faible après l'injection intravitréenne d'une dose unique de 0,125 mg d'ocriplasmine. En supposant une absorption générale de 100 % de la dose (et un volume plasmatique de 2700 mL), la concentration plasmatique estimative serait de 46 ng/mL. JETREA^{MD} ne devait être administré à une femme enceinte que s'il est clairement indiqué.

Femmes allaitantes : On ignore si l'ocriplasmine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments le sont et qu'il existe un potentiel d'absorption et de nocivité pour la croissance et le développement du nourrisson, il convient d'être prudent en administrant JETREA^{MD} à une femme allaitante.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JETREA^{MD} n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La population des personnes âgées a été étudiée lors d'études cliniques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Plus de 800 patients ont été traités avec une injection intravitréenne d'ocriplasmine, dont plus de 570 ont reçu la dose recommandée de 0,125 mg (JETREA^{MD}).

Pour la plupart, les réactions indésirables au médicament (RIM) étaient oculaires, ce qui est en accord avec la voie d'administration intravitréenne, une inactivation rapide et une biodisponibilité générale limitée. La plupart des RIM se produisaient dans les 0 à 7 jours après l'injection. Les RIM les plus communes étaient compatibles avec une vitréolyse pharmacologique, manifestée par des corps flottants vitréens et une photopsie, ou étaient dues à l'inflammation/l'irritation résultant de l'injection elle-même et/ou du médicament injecté. La majorité des RIM étaient non graves, d'intensité légère et se résolvaient d'elles-mêmes.

Les observations les plus notables en matière d'innocuité étaient celles reliées à des changements dans la fonction visuelle (c'est-à-dire, déficience visuelle, dyschromatopsie, changements à l'électrorétinogramme). La plupart de ces observations étaient non graves, d'intensité légère et se résolvaient spontanément.

Réactions indésirables au médicament durant les études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés durant ces études peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés à ceux observés durant les études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables fournis par les études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables reliés au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

Quelque 800 patients ont été traités par une injection intravitréenne d'ocriplasmine. Sur ce nombre, 465 ont reçu la dose d'ocriplasmine recommandée de 0,125 mg (187 patients ont reçu un placebo) lors des 2 études contrôlées par placebo (TG-MV-006 et TG-MV-007).

Les études pivot, TG-MV-006 et TG-MV-007, étaient toutes deux multicentriques, randomisées, contrôlées par placebo, à double insu et d'une durée de six mois. Elles portaient sur l'innocuité et l'efficacité d'une injection intravitréenne unique de 0,125 mg de JETREA^{MD} chez des patients présentant une adhérence vitréo-maculaire symptomatique. Les deux études étaient identiques quant à la conception (sauf en ce qui a trait au rapport de distribution de 2:1 pour l'étude TG-MV-006 et de 3:1 pour l'étude TG-MV-007) et à la conduite (sauf en ce qui a trait à la géographie : la TG-MV-006 était menée aux États-Unis et la TG-MV-007 était menée aux États-Unis et en Europe). Au total, 652 patients ont été randomisés (188 pour le placebo, 464 pour JETREA^{MD}), dont 93,1 % ont terminé les études. Sur ce nombre, 16 patients (8,5 %) du groupe placebo et 29 (6,3 %) patients du groupe ocriplasmine ont été retirés des études. La moyenne d'âge était de 71,7 ans (médiane : 72 ans; étendue : 18 à 97 ans).

Le tableau 1 donne la liste des réactions indésirables au médicament (c.-à-d., les événements indésirables qui peuvent être raisonnablement considérés comme liés au traitement) qui se sont produites à un taux ≥ 1 % dans les deux études pivot. Les corps flottants du vitré, la douleur oculaire et la photopsie étaient les réactions indésirables les plus fréquentes. La plupart des

réactions indésirables étaient légères à modérées, commençant 0 à 7 jours après l'injection et se résolvait dans les 2 ou 3 semaines.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 62 (13,3 %) et 24 (12,8 %) patients des groupes JETREA^{MD} et placebo, respectivement, durant les deux études pivot. L'incidence des EIG reliés au médicament était de 3,2 % dans chaque groupe de traitement. Pour les EIG (indépendamment de tout lien de causalité), la majorité étaient des événements oculaires concernant les yeux étudiés. Les EIG signalés le plus fréquemment étaient, pour JETREA^{MD}, le trou maculaire (la progression du trou maculaire [5,2 %] comprise) et les adhérences de vitré (p. ex., progression de la traction vitréo-maculaire [1,1 %]) et, pour le placebo, le trou maculaire (8,6 %) et le décollement de la rétine (1,6 %).

Durant les études pivot, 4 (0,9 %) événements indésirables ont amené le retrait de patients du groupe de l'ocriplasmine et 2 (1,1%) du groupe placebo.

Réduction de l'acuité visuelle

Lors des études pivot, 7,7 % des patients recevant JETREA^{MD} et 1,6 % des patients recevant le placebo ont présenté une perte aiguë momentanée (généralement réversible dans les 2 semaines) ≥ 2 lignes (≥ 10 lettres ETDRS) de l'acuité visuelle optimale corrigée (AVOC) durant la première semaine suivant l'injection, sans autre explication possible de ce changement. À la fin des études (mois 6), on a noté chez 36/464 (7,8 %) des patients du groupe JETREA^{MD} et chez 11/188 (5,9 %) des patients du groupe placebo une baisse de l'AVOC ≥ 2 lignes. Voir la section « DOSAGE ET ADMINISTRATION » pour les recommandations de surveillance.

Inflammation et hémorragie intra-oculaire, augmentation de la pression intra-oculaire

Les injections intravitréennes sont associées à des inflammations/infections et hémorragies intra-oculaires et à une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO). Lors des études pivot, l'incidence globale des événements indésirables dans la catégorie de l'inflammation intra-oculaire étaient plus grande dans le groupe JETREA^{MD} que dans le groupe placebo (7,1 % contre 3,7 %). Aucun des événements considérés comme reliés au médicament n'étaient graves et la plupart était d'intensité légère. Des hémorragies intra-oculaires se sont produites chez 2,4 % des patients du groupe JETREA^{MD}, contre 3,7 % des patients du groupe placebo. Une augmentation de la pression intra-oculaire s'est produite chez 4,1 % des patients ayant reçu une injection de JETREA^{MD}, contre 5,3 % des patients ayant reçu le placebo. Ces taux sont indépendants de la causalité.

Ruptures rétinienne (déchirures et décollement)

Lors des études pivot, l'incidence des ruptures de la rétine (déchirures et décollements) étaient signalés chez 1,9 % des patients ayant reçu une injection de JETREA^{MD}, contre 4,3 % des patients ayant reçu une injection de placebo. La plupart de ces événements se sont produits durant ou après une vitrectomie dans les deux groupes. L'incidence de déchirures rétinienne et de décollements de la rétine qui se sont produits avant une vitrectomie était de 0,2 % et de 0,4 % respectivement dans le groupe JETREA^{MD}, résultat similaire à ce que l'on a observé dans le groupe placebo (0,5 % et 0 %, respectivement). Ces taux sont indépendants de la causalité.

Chromatopsie

Des cas de dyschromatopsie (décrite en général comme une vision jaunâtre) ont été signalés chez 17/976 (1,7 %) des patients ayant reçu une injection de JETREA^{MD}. Tous les cas, sauf un, étaient non graves et légers; 14 de ces 17 cas se sont résolus spontanément. Le temps médian jusqu'à la résolution était de 3 mois. Aucun cas de dyschromatopsie n'a été signalé chez les patients contrôlés par placebo.

Anomalies au rétinogramme

On a signalé des changements à l'électrorétinogramme (ERG) (diminution de l'amplitude des ondes a et b) chez 11/976 (1,1 %) des patients ayant reçu une injection de JETREA^{MD}. Dans 9 des 11 cas, on a signalé aussi une dyschromatopsie. Dans 6 des 11 cas, les changements à l'électrorétinogramme (ERG) s'étaient résolus au moment de la dernière visite de suivi. Le temps médian jusqu'à la résolution était de 6 mois. Les changements à l'ERG n'étaient pas prédictifs de résultats négatifs en termes d'acuité visuelle. Des changements à l'ERG ont été signalés chez 5/247 (2,0 %) des patients contrôlés par placebo.

Trou maculaire

Au cours des études pivot, on a signalé des cas de trou maculaire nouveau ou élargi chez 6,7 % de tous les patients ayant reçu une injection de JETREA^{MD}, contre 9,6 % des patients ayant reçu une injection de placebo. Lors des études pivot de phase III contrôlées par placebo, on a observé après injection de JETREA^{MD} une augmentation de la traction avec progression subséquente du trou maculaire ou apparition d'un nouveau trou maculaire. De tels événements font partie de l'évolution naturelle de la maladie. Toutefois, la contribution de l'ocriplasmine dans certains cas semble plausible si on considère le mécanisme d'action.

Adhérence vitréo-maculaire

Lors des études pivot, on a signalé des cas d'aggravation de l'adhérence/traction vitréo-maculaire chez 1,5 % des patients ayant reçu une injection de JETREA^{MD}, contre 1,1 % des patients ayant reçu une injection de placebo. De tels événements font partie de la progression naturelle de la maladie. Toutefois, la contribution de l'ocriplasmine dans certains cas semble plausible si on considère le mécanisme d'action.

Subluxation du cristallin

On a signalé un cas de subluxation du cristallin chez un patient ayant reçu une injection intravitréenne de 0,175 mg (1,4 fois la dose recommandée). Se reporter aussi à la section « Toxicologie » pour des données relatives à l'animal. Si on se base sur l'activité protéolytique de JETREA^{MD} et aux résultats précliniques et cliniques, on ne peut pas ignorer le potentiel de subluxation du cristallin.

Tableau 1 - Réactions indésirables ≥ 1 % lors des études pivot de JETREA^{MD} (TG-MV-006 et-007)

Catégorie par classe de systèmes d'organes (terme privilégié)	Placebo, n = 187 N (%)	JETREA^{MD} 125 µg, n = 465 N (%)
Troubles oculaires		
Corps flottants vitréens	14 (7,5 %)	78 (16,8 %)
Douleur oculaire	11 (5,9 %)	61 (13,1 %)

Catégorie par classe de systèmes d'organes (terme privilégié)	Placebo, n = 187 N (%)	JETREA^{MD} 125 µg, n = 465 N (%)
Photopsie	5 (2,7 %)	55 (11,8 %)
Vision trouble	6 (3,2 %)	39 (8,4 %)
Acuité visuelle réduite	8 (4,3 %)	29 (6,2 %)
Déficiência visuelle	2 (1,1 %)	25 (5,4 %)
Œdème rétinien	2 (1,1 %)	25 (5,4 %)
Œdème maculaire	3 (1,6 %)	19 (4,1 %)
Cellules dans la chambre antérieure	5 (2,7 %)	17 (3,7 %)
Photophobie	0 (0,0 %)	17 (3,7 %)
Gêne oculaire	2 (1,1 %)	13 (2,8 %)
Détachement vitréen	2 (1,1 %)	12 (2,6 %)
Iritis	0 (0,0 %)	12 (2,6 %)
Sécheresse oculaire	2 (1,1 %)	11 (2,4 %)
Métamorphopsie	1 (0,5 %)	10 (2,2 %)
Dégénérescence rétinienne	1 (0,5 %)	8 (1,7 %)
Œdème des paupières	1 (0,5 %)	7 (1,5 %)
Épithéliopathie pigmentaire de la rétine	0 (0,0 %)	7 (1,5 %)
Dégénérescence maculaire	1 (0,5 %)	6 (1,3 %)
Myosis	0 (0,0 %)	5 (1,1 %)
Scotome	0 (0,0 %)	5 (1,1 %)
Abrasion cornéenne	0 (0,0 %)	5 (1,1 %)

Réactions indésirables au médicament moins fréquentes durant les études cliniques (< 1 %)
- Études pivot TG-MV-006 et-007

Troubles oculaires : Hyperémie conjonctivale (0,9 %), irritation conjonctivale (0,9 %), diplopie (0,9 %), défaut de champ visuel (0,6 %), inégalité des pupilles (0,6 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle d'interactions n'a été effectuée pour JETREA^{MD} (ocriplasmine).

L'ocriplasmine est une enzyme protéolytique ayant une activité sérine protéase qui peut persister dans l'œil pendant plusieurs jours après une injection intravitréenne (voir « Pharmacologie clinique »). L'administration à court intervalle avec d'autres médicaments peut affecter l'activité des deux médicaments et n'est donc pas recommandée. On n'envisage aucune interaction générale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le médicament doit être dilué avant l'utilisation avec une solution saline stérile de 0,9% p/v, sans agent de conservation. Pour injection intravitréenne ophtalmique unique seulement. JETREA^{MD} (ocriplasmine) ne doit être administré que par un professionnel de la santé qualifié.

Dose recommandée et ajustement de la dose

La dose recommandée est de 0,125 mg (0,1 mL de solution diluée) administré par une seule injection intravitréenne dans l'œil affecté comme dose unique.

Aucun ajustement particulier de la dose n'est nécessaire, quelle que soit la population étudiée (p. ex., sexe, âge).

Administration

Préparation pour l'administration:

Pour préparer JETREA^{MD} pour l'injection intravitréenne, se conformer aux instructions suivantes :

1. Sortir un flacon (2,5 mg/mL correspondant à 0,5 mg d'ocriplasmine) du congélateur et le laisser se décongeler à température ambiante (2 minutes environ).
2. Une fois le flacon complètement décongelé, enlever le bouchon protecteur en polypropylène.
3. Désinfecter le haut du flacon avec une serviette alcoolisée.
4. En utilisant une technique aseptique, diluer le produit en ajoutant 0,2 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) (solution stérile sans agent de conservation, non tamponnée) dans le flacon de JETREA^{MD} (voir la figure 1). Remuer en faisant pivoter doucement le flacon jusqu'à ce que les solutions soient bien mélangées (voir la figure 2). Note : NE PAS agiter le flacon. Le diluant doit provenir d'un contenant non ouvert, qui ne doit être utilisé qu'une seule fois. Jeter le reliquat de la solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Figure 1

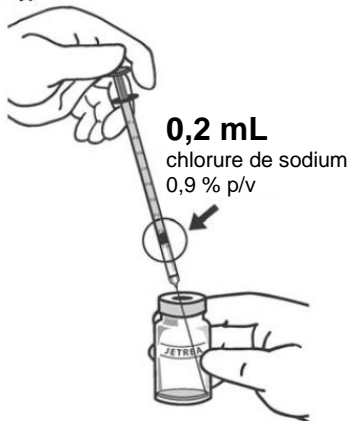


Figure 2



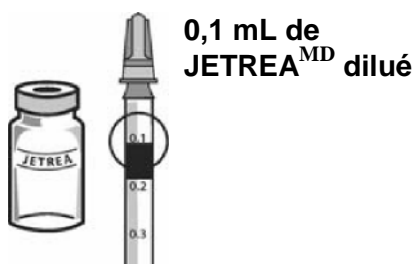
5. Examiner le flacon pour déceler toute matière particulaire. N'utiliser le produit que si la solution est incolore et transparente, sans particules visibles.
6. En utilisant une technique aseptique, soutirer toute la solution diluée avec une aiguille stérile appropriée (incliner légèrement le flacon pour faciliter le soutirage) et jeter l'aiguille après le soutirage du contenu du flacon (voir la figure 3). Ne pas utiliser cette aiguille pour l'injection intravitréenne.

Figure 3



7. Remplacer l'aiguille par une aiguille stérile, chasser soigneusement les bulles d'air et l'excédent de médicament de la seringue et ajuster la dose au repère 0,1 mL sur le corps de la seringue (correspondant à 0,125 mg d'ocriplasmine) (voir la figure 4).

Figure 4



8. UTILISER IMMÉDIATEMENT LA SOLUTION, CAR ELLE NE CONTIENT PAS D'AGENT DE CONSERVATION.
9. Jeter le flacon et le reliquat de solution diluée après l'utilisation.

Administration :

Procéder à l'injection intravitréenne dans des conditions d'asepsie contrôlée, c'est-à-dire : utilisation de gants stériles, mise en place d'un drap stérile et utilisation d'un spéculum à paupières (ou un équivalent) stérile. Administrer une anesthésie adéquate et utiliser un microbiocide à large spectre conformément aux pratiques médicales standards.

L'injection a lieu en insérant l'aiguille 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe, en direction du centre de la cavité vitréenne, et en évitant le méridien horizontal. Le volume d'injection de 0,1 mL est alors administré au milieu du corps vitré.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, surveiller l'augmentation de la pression intra-oculaire chez le patient. La surveillance consiste à procéder à une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique ou à une tonométrie. Au besoin, garder à portée de la main une aiguille à paracentèse stérile.

Après l'injection intravitréenne, rappeler aux patients de signaler sans délai tout symptôme évoquant une endophtalmie ou un décollement de la rétine (p. ex., douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision floue ou diminuée) (voir la section « RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR »).

Un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois, pour une injection unique dans un seul œil. Si l'autre œil requiert aussi un traitement, utiliser un autre flacon et changer le champ stérile, la seringue, les gants, les draps, le spéculum à paupières et les aiguilles à injection, avant d'administrer JETREA^{MD} dans l'autre œil. Il est toutefois déconseillé de traiter l'autre œil par JETREA^{MD} moins de 7 jours après l'injection initiale, pour permettre de suivre l'évolution post injection, y compris le potentiel de baisse de la vision de l'œil qui a reçu l'injection.

Il est déconseillé de répéter l'administration de JETREA^{MD} dans le même œil.

Jeter le reste inutilisé du produit après l'injection.

SURDOSAGE

Les données cliniques dont on dispose concernant les effets d'un surdosage de JETREA^{MD} (ocriplasmine) sont limitées. On a signalé un cas de surdosage accidentel de 0,250 mg d'ocriplasmine (deux fois la dose recommandée) qui s'est accompagné d'une inflammation et d'une diminution de l'acuité visuelle.

En cas de surdosage, on recommande d'établir une surveillance étroite. S'il se produit une réaction indésirable, celle-ci doit être traitée conformément aux pratiques médicales standards.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'ocriplasmine a une activité protéolytique contre les composants protéiques du corps vitré et l'interface vitréo-rétinienne (IVR) (p.ex., laminine, fibronectine et collagène) et vise à dissoudre ainsi la matrice protéique responsable de l'adhérence vitréo-maculaire anormale (AVM).

Pharmacodynamie

On a procédé à l'étude de la pharmacodynamie *ex vivo* dans des yeux de donneurs humains. On a injecté dans les yeux 62,5, 125 ou 188 µg d'ocriplasmine (n = 4, 7 et 2 yeux respectivement) pour démontrer l'efficacité de l'ocriplasmine pour induire un détachement postérieur du vitré (DPV) et évaluer la rétine humaine après traitement. Les injections intravitréennes de 125 et de 188 µg d'ocriplasmine se sont traduites par un DPV complet dans les 9 yeux. La séparation vitréo-rétinienne complète a été induite d'une manière dépendant de la dose et du temps, sans lésion morphologique à la rétine. Une injection intravitréenne de 125 µg d'ocriplasmine était suffisante

pour déclencher un DPV complet avec membrane limitante interne exposée dans les 30 minutes (Gandorfer *et al*, 2004).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique intravitréenne de l'ocriplasmine a été établie lors d'une étude clinique chez des patients devant subir une vitrectomie, auxquels on a administré dans le vitré une dose unique de 0,125 mg d'ocriplasmine (correspondant à une concentration moyenne de 29 µg d'ocriplasmine par mL de volume de vitré [4,3 mL/œil approximativement]) à différents moments avant la vitrectomie. L'activité moyenne de l'ocriplasmine diminuait avec le temps, depuis le moment de l'injection jusqu'au moment du prélèvement d'échantillon, comme l'illustre le tableau 2, selon un processus cinétique de deuxième ordre. À 24 heures après l'injection, la concentration dans le vitré était inférieure à 3 % à la concentration théorique atteinte immédiatement après l'injection.

Étant donné la faible dose administrée (0,125 mg), il est peu probable qu'on puisse détecter l'ocriplasmine dans la circulation générale après une injection intravitréenne.

Tableau 2 : Activité moyenne de l'ocriplasmine dans les échantillons de vitré après l'injection de 0,125 mg de JETREA^{MD}

Temps après-injection (sujets)	5 à 30 min (n = 8)	31 à 60 min (n = 8)	2 à 4 heures (n = 8)	24 heures (n = 4)	7 jours (n = 4)
Moyenne ± É-T Concentration d'ocriplasmine (µg/mL)	12 ± 7,6	8,1 ± 5,2	2,6 ± 1,6	0,5 ± 0,3 ^a	< 0,27 ^b

^a 2 sujets sous la limite inférieure de détection, 2 autres sujets à 0,88 et 0,57 µg/mL

^b Limite inférieure de détection

L'ocriplasmine entre dans la voie du catabolisme des protéines endogènes, dans laquelle elle est rapidement inactivée par ses interactions avec des inhibiteurs de protéase α2-antiplasmine ou α2-macroglobuline (antiprotéases).

Le complexe inactif d'ocriplasmine/α2 antiplasmine est éliminé de la circulation avec une demi-vie (t_{1/2}) de plusieurs heures.

Aucune étude n'a été menée sur le métabolisme ou l'excrétion de l'ocriplasmine chez l'humain.

Populations spéciales et conditions

Enfants et adolescents : La pharmacocinétique de l'ocriplasmine n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents. On ne dispose d'aucune donnée.

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle n'a été menée avec JETREA^{MD} chez les patients présentant une insuffisance hépatique. On n'envisage aucun ajustement de dose ni aucune considération spéciale chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle n'a été menée avec JETREA^{MD} chez les patients présentant une insuffisance rénale. On n'envisage aucun ajustement de dose ni aucune considération spéciale chez les patients insuffisants rénaux.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le médicament au congélateur à $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Protéger les flacons de la lumière en les gardant dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de l'utilisation.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION

JETREA^{MD} (ocriplasmine) est un médicament à usage unique ne contenant aucun agent de conservation. On doit l'utiliser immédiatement après la dilution. Jeter le flacon et le reliquat de solution diluée après l'usage.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

JETREA^{MD} (ocriplasmine) est une solution stérile, incolore, transparente, sans agent de conservation, présentée dans un flacon de verre de 2 mL à usage unique, avec un bouchon de caoutchouc sans latex. Le pH de la solution est de 3,1.

Ingrédient médicamenteux : Chaque flacon contient 0,5 mg d'ocriplasmine dans 0,2 mL de solution intravitréenne injectable après dilution.

Ingrédients non médicamenteux : Acide citrique, mannitol, hydroxyde de sodium (ajustement du pH) et eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : ocriplasmine

Nom chimique : microplasmine ou plasmine humaine tronquée recombinante

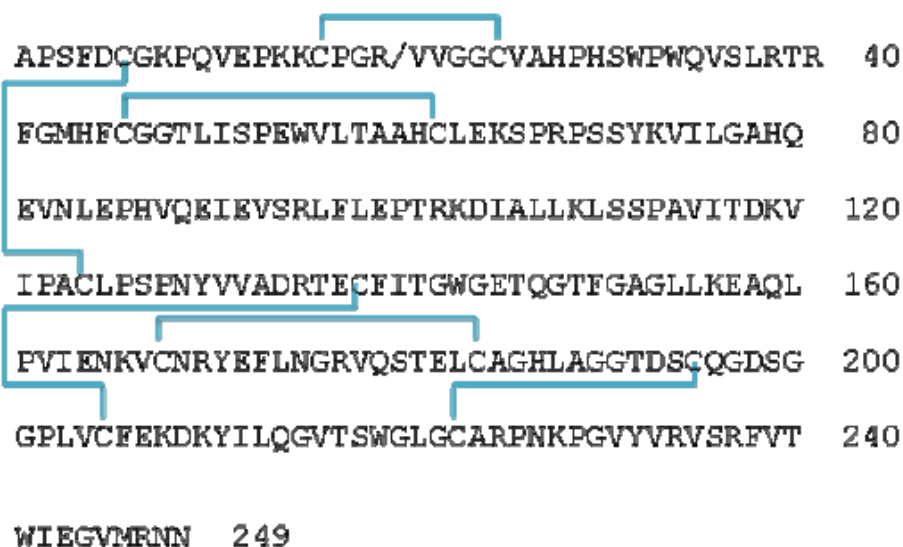
Formule et masse moléculaire : 27 237 Daltons

Formule structurelle :

L'ocriplasmine est une protéine de 249 résidus d'acides aminés. La protéine comprend 2 chaînes peptidiques. La première a une longueur de 19 résidus d'acides aminés. La deuxième comporte 230 résidus d'acides aminés. Les peptides sont liés entre eux par 2 ponts disulfure entre les résidus C6:C124 et C16:C24 selon la numérotation des résidus présentée à la figure 1. Quatre autres ponts disulfure relient les résidus cystéine du deuxième peptide entre C46:C62, C138:C205, C168:C184 et C195:C223. L'ocriplasmine ne comporte ni N-glycolysation ni O-glycolysation. La figure 5 présente la séquence des acides aminés.

Figure 5 : Schéma de la séquence des acides aminés de l'ocriplasmine de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale. Les 6 ponts disulfure sont illustrés par les lignes pleines.

Les 2 peptides sont séparés par une oblique (/)



Caractéristiques du produit

L'ocriplasmine humaine recombinante est produite dans la levure transformée *Pichia pastoris* par technologie de fermentation standard et purifiée en utilisant des méthodes de purification de biotechnologie standard. La fermentation de *P. pastoris* aboutit à la sécrétion de microplasminogène, qui est purifié et transformé en ocriplasmine en utilisant une étape de chromatographie d'activation. L'ocriplasmine active est purifiée davantage et formulée.

ÉTUDES CLINIQUES

Démographie des études et conception

L'efficacité de JETREA^{MD} (ocriplasmine) a été démontrée dans le cadre de deux études multicentriques randomisées, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 6 mois, portant sur des patients présentant une adhérence vitréo-maculaire (AVM) symptomatique. Au total, 652 patients (JETREA^{MD} : 464; placebo : 188) ont été randomisés dans ces 2 études (TG-MV-006 et TG-MV-007). Le rapport de randomisation était 2:1 (JETREA^{MD} : placebo) dans l'étude TG-MV-006 et 3:1 dans l'étude TG-MV-007 (Stalmans *et al*, 2012).

Dans les deux études, la majorité des patients étaient des femmes (63,5 % dans l'étude TG-MV-006 et 68,1 % dans l'étude TG-MV -007). L'âge moyen était de 71,3 ans (étendue : 18 à 96 ans) dans l'étude TG-MV-006 et de 72,0 ans (étendue : 23 à 97 ans) dans l'étude TG-MV -007. La majorité des patients étaient de race blanche (89,6 % dans l'étude TG-MV-006 et 95,1 % dans l'étude TG-MV -007). L'AVOC moyenne à la base était de 64,8 lettres dans l'étude TG-MV-006 et de 63,8 lettres dans l'étude TG-MV -007. La proportion de patients présentant un trou maculaire pleine épaisseur (TMPE) à la base était de 27,3 % dans l'étude TG-MV-006 et de 19,6 % dans l'étude TG-MV -007. Dans l'étude TG-MV-006, la proportion de patients pseudophaques était de 41,6 % dans le groupe ocriplasmine et de 27,1 % dans le groupe placebo); dans l'étude TG-MV-007, la proportion était de 33,1 % dans le groupe ocriplasmine et de 29,6 % dans le groupe placebo.

Table 3 Résumé des caractéristiques démographiques des patients pour l'analyse complète (études TG-MV-006 et TG-MV-007)

Étude	Conception	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets des études (n = nombre)	Âge moyen (étendue)	Sexe
TG-MV-006	Multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, à double-insu	Injection intra-vitréenne unique de 125 µg	Ocriplasmine : 219 Placebo : 107	71,3 (18-96) ans	Hommes : 119 (36,5 %) Femmes : 207 (63,5 %)
TG-MV-007	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Ocriplasmine : 245 Placebo: 81	72 (23-97) ans	Hommes : 104 (31,9 %) Femmes : 222 (68,1 %)

Résultats des études

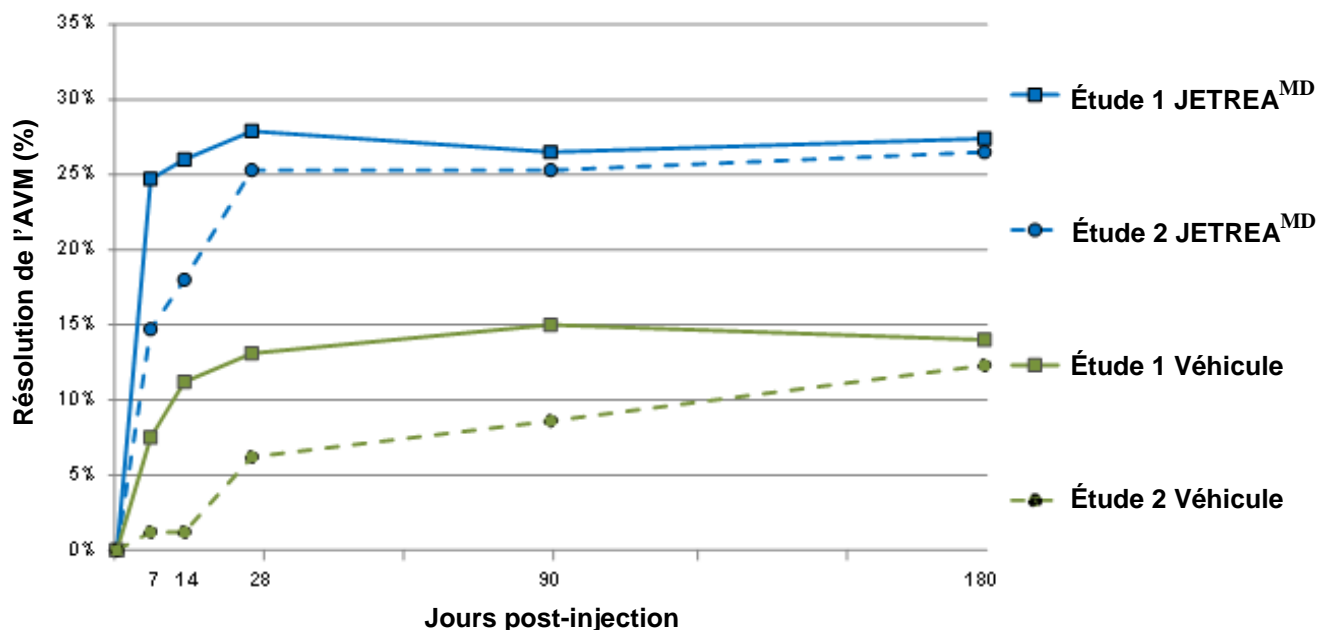
Dans les deux études pivot, la proportion des patients qui ont obtenu la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) au jour 28 (c.-à-d., réalisation du critère d'évaluation primaire) était considérablement plus élevée dans le groupe ocriplasmine que dans le groupe placebo (tableau 4 et figure 6).

Tableau 4 : Proportion de patients avec résolution de l'AVM dans les études (TG-MV-006 et TG-MV-007) et dans l'analyse combinée.

Groupe de traitement	TG-MV-006		TG-MV-007	
	Placebo	Ocriplasmine	Placebo	Ocriplasmine
Nombre de sujets	107	219	81	245
Proportion de sujets avec résolution non chirurgicale de l'AVM focale au jour 28	13,1 %	27,9 %	6,2 %	25,3 %
Différence (IC 95 %)	-	14,8 (6,0; 23,5)	-	19,1 (11,6; 26,7)
Valeur p		p = 0,003		p < 0,001

* Les sujets qui ont arrêté leur participation à l'étude avant la visite du jour 28 ou pour lesquels des données manquaient lors de la visite du jour 28 étaient considérés selon le principe de la dernière valeur reportée.

Figure 6 : Proportion des patients avec résolution de l'AVM (TG-MV-006 (étude 1) et TG-MV-007 (étude 2))



*Étude 1 : TG-MV-006; étude 2 : TG-MV-007

L'induction du détachement du vitré postérieur (DVP) complet chez les patients avec adhérence vitréo-maculaire symptomatiques a été évaluée par échographie mode B. Le pourcentage de patients ayant obtenu le DVP complet au jour 28 était plus élevé dans les groupes JETREA^{MD} (signification statistique) que dans les groupes du véhicule : TG-MV-006 16% contre 6% et TG-MV-007 11 % contre 0 %.

Les patients traités par JETREA^{MD} étaient moins susceptibles d'avoir besoin d'une vitrectomie (à la discrétion du médecin traitant) à la fin de l'étude (mois 6) que les patients traités par le placebo (TG-MV-006 : 20,5 % contre 29,0 %, respectivement; TG-MV-007 : 23,5 % contre 15,1 %, respectivement).

Le nombre de patients présentant une augmentation de l'acuité visuelle ≥ 2 lignes et ≥ 3 lignes était numériquement plus élevé dans le groupe de l'ocriplasmine que dans le groupe du véhicule, dans les deux études. Cependant, le nombre de patients avec une diminution de l'acuité visuelle ≥ 2 lignes et ≥ 3 lignes était aussi plus élevée dans le groupe de l'ocriplasmine dans l'une des études (tableau 5).

Tableau 5 : Proportion des sujets présentant un changement de catégorie d'AVOC par rapport à la base au mois 6, indépendamment de la vitrectomie (TG-MV-006 et TG-MV-007)

	TG-MV-006		TG-MV-007	
	JETREA ^{MD} N = 219	Placebo N = 107	JETREA ^{MD} N = 245	Placebo N = 81
Amélioration ≥ 2 lignes	66 (30,1 %)	18 (16,8 %)	64 (26,1 %)	14 (17,5 %)
Amélioration ≥ 3 lignes	28 (12,8 %)	9 (8,4 %)	29 (11,8 %)	3 (3,8 %)
Détérioration ≥ 2 lignes	22 (10,0 %)	5 (4,7 %)	14 (5,7 %)	6 (7,5 %)
Détérioration ≥ 3 lignes	16 (7,3 %)	2 (1,9 %)	10 (4,1 %)	4 (5,0 %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

(voir la section « ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE »)

Pharmacocinétique

(voir la section « ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE »)

TOXICOLOGIE

On ne dispose d'aucune donnée de carcinogénicité, de mutagénicité ou de toxicité reproductive ou développementale.

La toxicité intravitréenne de l'ocriplasmine a été évaluée chez le lapin, le singe et le porc miniature. L'ocriplasmine a induit une réponse inflammatoire et des changements à l'ERG momentanés chez le lapin et le singe. Aucune inflammation ni aucun changement à l'ERG n'ont

été observés chez le porc miniature. Chez le lapin et le singe, l'incidence d'infiltrats cellulaires dans le vitré avait tendance à diminuer avec le temps. Chez le singe, après l'administration de 125 µg/œil (68 µg/mL de vitré), l'ERG était redevenu complètement normal au jour 55.

On a observé des cas de subluxation du cristallin dans les 3 espèces animales (singe, lapin et porc miniature) après une injection intravitréenne unique d'une forte concentration d'ocriplasmine, supérieure ou égale à 41 µg/mL de vitré, concentration dépassant la concentration clinique prévue de 29 µg/mL. Cet effet semblait relié à la dimension relative de l'œil de l'espèce, plus prévalent dans les yeux petits, mais observé chez tous les animaux qui ont reçu plus d'une administration intravitréenne d'ocriplasmine. L'administration intravitréenne d'une deuxième dose chez le singe, à 28 jours de distance, s'est accompagnée d'une subluxation du cristallin dans 100 % des yeux traités.

On a observé des changements pathologiques liés à une hémorragie intra-oculaire chez le lapin et le singe. On ignore si l'hémorragie est reliée à l'injection elle-même ou à l'administration d'ocriplasmine.

Aucune toxicité générale n'a été observée après l'administration intravitréenne d'ocriplasmine.

La toxicité générale de l'ocriplasmine a été évaluée chez le rat et le chien. L'administration intraveineuse de 10 mg/kg était généralement bien tolérée chez le rat et chez le chien, tant en dose unique qu'en doses répétées.

RÉFÉRENCES

1. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, Eckle D, Welge-Lussen U, Kampik A, Luthert P and Charteris D. Posterior Vitreous Detachment Induced by Microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2004;45(2):641-47.
2. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. *N Engl J Med*. 2012;367:606-615.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **JETREA^{MD}**
(ocriplasmine)

Le présent dépliant constitue la partie III d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de JETREA^{MD} (je-TRAY-ah) et s'adresse aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de JETREA^{MD}. Pour toute question relative à ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

JETREA^{MD} est un concentré pour solution injectable. Après dilution, il est injecté dans l'œil.

JETREA^{MD} est utilisé pour traiter les adultes présentant une affection de l'œil appelée « adhérence vitréo-maculaire (AVM) symptomatique ».

L'AVM est causée par une adhérence persistante du vitré (sorte de gelée remplissant l'arrière de l'œil) à la macula (centre de la couche sensible à la lumière du fond de l'œil). La macula assure la vision centrale précise nécessaire aux tâches quotidiennes comme la conduite, la lecture et la reconnaissance des visages. L'AVM peut causer des symptômes comme une vision déformée ou réduite. Lorsque l'affection progresse, l'adhérence peut exercer une traction pouvant former un trou dans la macula (trou maculaire).

Effets du médicament :

JETREA^{MD} agit en séparant le vitré de la macula.

Circonstances où le médicament ne doit pas être utilisé :

On ne doit pas utiliser JETREA^{MD} en cas d'allergie à l'ocriplasmine ou à tout ingrédient du médicament ou en cas d'infection réelle ou présumée de l'œil ou du pourtour de l'œil.

Ingrédient médicamenteux du médicament :

L'ingrédient médicamenteux de JETREA^{MD} est l'ocriplasmine.

Ingrédients non médicamenteux importants du médicament :

Les ingrédients non médicamenteux sont : l'acide citrique, le mannitol, l'hydroxyde de sodium et l'eau.

Formes posologiques du médicament :

JETREA^{MD} est une solution pour injection intravitréenne après dilution. Il est présenté en flacons de verre avec bouchon de caoutchouc sans latex. Chaque flacon contient 0,5 mg d'ocriplasmine dans 0,2 mL de solution. Après dilution avec

0,2 mL de chlorure de sodium à 0,9 % p/v, 0,1 mL de solution diluée contient 0,125 mg d'ocriplasmine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser JETREA^{MD}, parlez avec votre médecin ou le pharmacien si :

- Vous avez ou avez eu une affection ou un traitement oculaire.
- Vous avez une allergie à ce médicament ou à ses ingrédients ou à des composants du contenant.

JETREA^{MD} est administré par injection dans l'œil. Votre médecin/ophtalmologiste vous surveillera au cas où vous auriez une infection ou une complication après l'injection. Vous devriez contacter immédiatement votre médecin /ophtalmologiste si vous développez l'un quelconque des symptômes oculaires décrits à la section 4 « Effets secondaires possibles », après une injection de JETREA^{MD}.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avertissez votre médecin /ophtalmologiste si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament. Informez votre médecin/ophtalmologiste si vous avez eu récemment une injection d'un médicament dans un œil. On tiendra compte de ce renseignement pour déterminer si et quand on pourra vous injecter JETREA^{MD} dans le même œil.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

On ne vous administrera pas JETREA^{MD} dans les deux yeux en même temps.

On ne vous administrera pas JETREA^{MD} plus d'une fois dans le même œil.

Surdosage :

En cas de surdosage, votre médecin /ophtalmologiste vous surveillera.

EFFETS SECONDAIRES ET LEUR TRAITEMENT

Comme tout médicament, ce médicament peut avoir des effets secondaires qui n'affectent pas nécessairement tous les patients.

Contactez votre médecin/ophtalmologiste immédiatement si vous développez l'un des symptômes suivants après une injection de JETREA^{MD}. Votre médecin/ophtalmologiste vous surveillera et prendra des mesures correctrices au besoin.

- Forte diminution de la vision
 - Ce symptôme a été signalé chez 1 patient sur 10 environ dans la semaine suivant le traitement par JETREA^{MD}. Cet effet est généralement réversible et disparaît habituellement en deux semaines.
- Autres symptômes observés aussi chez 1 patient sur 10 environ : douleur oculaire, rougeur oculaire accrue, vision très floue ou diminuée, sensibilité accrue à la lumière ou augmentation du nombre des points sombres flottant dans le champ de vision
 - Ces symptômes peuvent être des signes d'infection, de saignement, de décollement ou de déchirure de la rétine ou d'augmentation de pression dans l'œil traité.
- On a signalé aussi chez 1 patient sur 100 environ : fluctuation de vision, vision double, céphalées, halos autour des lumières, nausées et vomissements, symptômes qui pourraient être des signes d'un déplacement ou d'un pivotement du cristallin par rapport à sa position normale

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en recevant JETREA^{MD}, contactez votre médecin ou le pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Rangez ce médicament hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas le médicament si la date de péremption (indiquée après EXP. sur l'étiquette et sur la boîte) est dépassée. La date de péremption désigne le dernier jour du mois.

Rangez le médicament au congélateur (-20° C ± 5° C). Jetez le flacon s'il a été exposé à une température plus élevée durant l'entreposage.

Utilisez immédiatement la solution après la dilution. Jetez le flacon et tout reliquat de solution diluée après l'usage unique

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables, sont disponibles au site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour des professionnels de la santé, au site <http://www.alcon.ca> ou en téléphonant au commanditaire, ALCON Canada Inc., au numéro 1-800-613-2245.

Dépliant préparé par ALCON Canada Inc.

Dernière révision : 7 août 2013.

© 2013 Novartis

JETREA^{MD} est une marque de commerce de ThromboGenics N.V., utilisée sous licence par Alcon