

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opgenra 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā flakonā ir 1 g pulvera, kas satur 3,3 mg eptotermīna alfa*(eptotermīna alfa).

Pēc sagatavošanas Opgenra satur 1 mg/ml eptotermīna alfa.

*Eptotermīna alfa ir rekombinants cilvēka osteogēnais proteīns 1 (OP-1), ko iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.

Aktīvo vielu saturošais pulveris ir balts vai gandrīz balts granulēts pulveris.

Palīgvielu karmelozi (karboksimetilceluloze) saturošais pulveris ir dzeltenīgi balts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Opgenra indicēta pieaugušiem spondilolistēzes pacientiem posterolaterālai jostas daļas skriemeļu saudzēšanai, ja autotransplantācija nav bijusi veiksmīga vai ir kontrindicēta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Zāļu lietošana jāveic atbilstoši kvalificētam ķirurgam.

Devas

Katram pacientam Opgenra ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Ārstēšana prasa vienreizēju ķirurģisku iejaukšanos. Lai saudzētu divus mugurkaula jostas daļas skriemeļus, mugurkaula katrā pusē ir jāizmanto viena vienība preparāta. Maksimālā deva cilvēkam nedrīkst pārsniegt 2 vienības, jo lielāku devu efektivitāte un drošums skriemeļu saudzēšanā nav pierādīts.

Pediātriskā populācija

Opgenra ir kontrindicēta bērniem (<12 gadu vecumam), pusaudžiem (12–18 gadu veciem) un cilvēkiem ar nenobriedušu skeletu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nieru/aknu darbības traucējumi

Ja Opgenra lieto, lai ārstētu pacientus, kuriem ir nieru vai aknu darbības traucējumi, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ievadīšanas veids

Intraosālai lietošanai.

Sagatavotais produkts tiek ievadīts tiešas ķirurģiskas ievietošanas ceļā ķirurģiski sagatavotā mugurkaula jostas daļas iecirknī. Pēc tam implantu nosedz ar apkārtējiem mīkstajiem audiem.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu skatiet apakšpunktā 6.6.

4.3 Kontrindikācijas

Opgenra nedrīkst lietot pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu / vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar kādu autoimūnu slimību, tai skaitā Krona slimību, reimatoīdo artrītu, sistēmisku sarkano vilkēdi, sklerodermiju, Šegrena sindromu un dermatomiozītu/polimiozītu;
- ar aktīvu infekciju mugurkaula saudzēšanas vietā vai, ja pacientam anamnēzē ir atkārtotas infekcijas;
- ar neadekvātu ādas segumu un vaskularizāciju mugurkaula saudzēšanas vietā;
- kas jau ir saņēmuši kādu kaulu morfoģenētiskā proteīna (BMP) preparātu;
- ar aktīvu ļaundabīgu audzēju, kā arī laikā, kad pacientiem tiek veikta pretaudzēju terapija;
- kam metaboliskas kaulu slimības vai audzēja dēļ nepieciešama artrodēze.

Opgenra ir kontrindicēta bērniem vecumā no 0 līdz 12 gadiem, pusaudžiem no 12 līdz 18 gadiem un cilvēkiem ar nenobriedušu skeletu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Opgenra negarantē saugšanu; iespējams būs nepieciešama papildu ķirurģiskā iejaukšanās.

Fiksācija

Jebkāds materiāls, kas pārvietojies no saugšanas vietas, var radīt ektopisku pārkaulošanos apkārtējos audos ar potenciālām komplikācijām. Tādēļ Opgenra skriemeļu saugšanas vietā drīkst pielietot tikai pietiekamas redzamības gadījumā un ar maksimālu rūpību. Sevišķa uzmanība jāpievērš tam, lai novērstu jebkādu Opgenra noplūdi irigācijas, apkārtējo audu nostiprināšanas defekta vai neadekvātas hemostāzes rezultātā. Datortomogrāfiskie izmeklējumi ļauj secināt, ka pēc operācijas ir iespējama būtiska Opgenra mediāla novirze, kas var izraisīt kaulaudu veidošanos mediāli. Tas ir jāņem vērā turpmāk, datortomogrāfiski vai rentgenoloģiski novērojot pacientu.

Imūnsistēmas reakcija

Zāļu klīniskās izpētes gaitā antivielas pret proteīnu eptotermīnu alfa tika konstatētas 194 no 207 (94%) to saņēmušajiem pacientiem un 18 no 86 (21%) pacientiem, kas tika ārstēti ar kaula autotransplantātu (kontroles grupa). Testa grupā neitralizējošās antivielas izveidojās 26% pacientu, savukārt kontroles grupā tās tika konstatētas 1%. Antivielu maksimālā koncentrācija tika konstatēta 3 mēnešus pēc ārstēšanas. 2 gadus pēc ārstēšanas neitralizējošās antivielas pacientiem vairs netika konstatētas. Šo antivielu klīniskā nozīme nav zināma. Klīnisko pētījumu rezultāti neliecina par neitralizējošo antivielu saistību ar nevēlamu ietekmi uz imūnsistēmu. Tomēr būtu jāapsver iespējama imūnsistēmas reakcija uz eptotermīnu alfa un jāveic attiecīgi validēti testi antivielu klātbūtnes serumā konstatēšanai tajos gadījumos, kad pastāv aizdomas par imunoloģiskas izcelsmes blakusparādībām, ieskaitot gadījumus, kad preparāts ir neefektīvs.

Katrs patients Opgenra drīkst saņemt tikai vienu reizi. Preparāta lietošana atkārtoti nav ieteicama. Anti-OP-1 antivielu pētījumos tika konstatēta zināma krusteniska reaktivitāte ar ļoti līdzīgiem kaulu

morfoģenētiskajiem proteīniem BMP-5 un BMP-6. Anti-OP-1 antivielas spēj *in vitro* neitralizēt vismaz BMP-6 bioloģisko aktivitāti. Tādēļ, atkārtoti lietojot Opgenra, pastāv autoimunitātes rašanās risks pret endoģeniem BMP proteīniem.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pieredze par preparāta lietošanu pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, tādēļ, ārstējot šādus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Lietošana mugurkaula kakla daļā

Klīniskie pētījumi ar mērķi noteikt šo zāļu efektivitāti un drošumu mugurkaula kakla daļas operācijās nav veikti, līdz ar to preparāta lietošana ārpus mugurkaula jostas rajona nav ieteicama.

Lietošana kopā ar kaulu dobumu pildvielām

Opgenra lietošana kopā ar sintētisku kaulaudus nesaturošu pildvielu nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Saskaņā ar reģistrācijas uzraudzības datiem ir bijuši ziņojumi, ka medicīniskā preparāta lietošana kopā ar sintētisku kaulaudus nesaturošu pildvielu var pastiprināt vietējo iekaisumu, veicināt infekciju, kā arī palielināt implantēto materiālu migrācijas iespēju (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Fertilitāte

Reproduktīvā vecuma sievietes ir jāinformē par to, ka viņām vismaz 2 gadus pēc ārstēšanas ir jālieto efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus. Reproduktīvā vecuma sievietēm pirms ārstēšanas ar Opgenra ir jāinformē ķirurgs par grūtniecības iespēju.

Grūtniecība

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neļauj izslēgt anti-OP-1 antivielu iespējamo ietekmi uz embriju un augļa attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3). Tā kā nav zināms, kā neitralizējošās antivielas pret OP-1 proteīnu, ja tādas izveidosies, ietekmēs augli, zāles grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno augļa potenciālo apdraudējumu (skatīt apakšpunkt 5.3).

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta IgG klases anti-OP-1 antivielu izdalīšanās pienā. Tā kā cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā un potenciālais kaitējums bērnam nav zināms, sievietes Opgenra terapijas laikā bērnus barot ar krūti nedrīkst (skatīt apakšpunktu 5.3). Sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, zāles lietojamas tikai tad, ja ārstējošais ārsts nolemj, ka ieguvums ir lielāks par risku. Pēc ārstēšanas zīdīšanu ar krūti ieteicams pārtraukt.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Opgenra farmakoloģiskā ietekme uz neiromotoro koordināciju un sniegumu nav konstatēta, līdz ar to apgūtās iemaņas, kas tiek izmantotas vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, visticamāk, netiks ietekmētas.

4.8 Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Opgenra implantē invazīvas ķirurģiskas procedūras ceļā vispārējās anestēzijas laikā. Nevēlamas blakusparādības, kas klīnisko pētījumu laikā tika konstatētas pēc šādas ķirurģiskas iejaukšanās un var nebūt specifiski saistītas ar šo produktu, ir brūces virspusēja infekcija, brūces atvēršanās, osteomielīts, mehāniskā atbalsta traucējumi, hematomu veidošanās, slikta dūša, vemšana, drudzis un sāpes. Pēcoperācijas nevēlamo blakusparādību sastopamība un intensitāte testa grupā bija līdzīga rezultātiem kontroles grupā. Nesaistīto nevēlamu blakusparādību attīstība bija atkarīga no ķirurģiskās traumas apjoma, procedūras komplikācijām, kā arī pacienta veselības stāvokļa pirms operācijas.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Ziņojumos tika minētas šādas ar Opgenra iespējamās saistītas nevēlamas reakcijas, kuru sastopamība turpmākajā tabulā ir definēta saskaņā ar šādiem principiem:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Infekcijas un infestācijas	Bieži: pēcoperācijas infekcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk: lokalizēts pietūkums Nav zināmi: komplikācijas implanta vietā (piemēram, abscess, indurācija implanta vietā, sāpes, tūska, drudzis)
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi: paaugstināta jutība, nātrene
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: brūces atvēršanās, sekrēta veidošanās, pseidartroze Retāk: preparāta migrācija, ja tas lietots kopā ar sintētisku kaulu dobumu pildvielu, seroma Nav zināmi: komplikācijas pēc manipulācijām (piemēram, izdalījumi pēc manipulācijām, pietūkums, citas ar brūci saistītas komplikācijas)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: pastiprināta kaulu veidošanās (heterotopiska kaulaudu veidošanās) Nav zināmi: osteolīze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: eritēma

Blakusslimības

Pētījuma grupās daļai pacientu ar bieži sastopamām blakusslimībām (piemēram, sirds un asinsvadu, elpošanas orgānu, uroģenitālās sistēmas slimībām, jaunveidojumiem) ilgstošas apsekošanas periodā (trīs gadi) tika konstatēta šo pacientu primārās slimības saasināšanās. Pacienti, kuru anamnēzē ir sirds slimības vai regulāras infekcijas ir jāidentificē, un pēc operācijas viņu stāvoklis ir jākontrolē daudz rūpīgāk.

Mijiedarbība ar kaulu dobumu pildvielām

Pēcreģistrācijas uzraudzības ziņojumos norādīts, ka zāļu lietošana kopā ar sintētisku kaulu dobumu pildvielu var pastiprināt vietēju iekaisumu, infekciju un dažkārt arī implantēto materiālu migrāciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, kaulu morfoģenētiskie proteīni, ATĶ kods: M05BC02

Opgenra ir osteoinduktīvas un osteokonduktīvas zāles.

Aktīvā viela eptotermīns alfa rada kaulu veidošanos, inducējot šūnu diferenciāciju mezenhimālajās šūnās, kuras tiek piesaistītas implanta vietai no kaulu smadzenēm, periosta un muskuļiem. Piesaistoties šūnas virsmi, aktīvā viela inducē celulāro procesu kaskādi, kuru rezultātā veidojas hondroblasti un osteoblasti, kam ir izšķiroša nozīme kaulu veidošanās procesā. Kolagēna matrica ir nešķīstoša un sastāv no daļiņām, kuru izmērs ir 75-425µm robežās. Tas nodrošina bioresorbējamu bāzi nostiprināmo šūnu proliferācijai un piesaistīšanai, un aktīvās vielas ierosinātajam diferenciācijas procesam. Karmeloze zālēm piešķir tepei līdzīgu konsistenci, kas atvieglo implanta izveidošanu un novietošanu mugurkaula abās pusēs. Aktīvās vielas ierosinātie celulārie procesi noris produkta matricā. Arī matrica ir osteokonduktīva un ļauj ieaudzēt kaulu traumētajā vietā no apkārtējā veselā kaula.

Pivotālā pētījumā ar 295 pacientiem, kuriem tika veikta posterolaterāla mugurkaula jostas daļas skriemeļu saudzēšana, nelietojot mehāniskus palīg līdzekļus, 208 pacienti tika ārstēti ar Opgenra.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav datu par aktīvās vielas farmakokinētisko iedarbību uz cilvēku. Tomēr rezultāti, kas gūti, implantējot preparātu dzīvniekiem, liecina, ka aktīvā viela eptotermīns alfa no implanta izdalās vairākas nedēļas un tās koncentrācija perifērajās asinīs nepārsniedz 3% no implanta kopējā daudzuma.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tika veikti pētījumi ar vienreizējām un atkārtotām devām ar dažādu dzīvnieku sugu modeļiem (žurkas un primāti). To rezultāti neuzrādīja negaidītus vai sistēmiskus toksicitātes efektus novērošanas periodā pēc pielietošanas.

2 gadu zemādas implantācijas pētījumā ar žurkām tika novērota heterotopiska kaulu veidošanās, kā tika paredzēts. Sarkoma bija asociēta ar ilglaicīgu heterotopiskā kaula esamību. Šis efekts, ko sauc par cietvielas kancerogenicitāti, ir bieži novērots žurkām, implantējot zem ādas cietus materiālus (plastmasas vai metāla).

Heterotopiskā pārkaulošanās bieži rodas cilvēkiem pēc nejaušām vai ķirurģiskām skeleta traumām. Heterotopiskā pārkaulošanās var rasties arī pēc lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8). Tomēr nav pierādījumu, ka heterotopiskā pārkaulošanās būtu saistīta ar sarkomas attīstību cilvēkiem.

Anti-OP-1 antivielu loma kaulu dzīšanas procesā tika pētīta suņiem ar diviem garo kaulu defektiem, kuriem tika atkārtoti ievadīti implantī. Šajā pētījumā veikto radioloģisko un histoloģisko izmeklējumu rezultāti parādīja, ka kauli šiem dzīvniekiem dzīst gan pēc pirmās, gan arī pēc atkārtotas implantēšanas. Antivielas pret OP-1 un liellopu kolagēna 1. tipu tika konstatētas pēc abām ievadīšanas reizēm. Tas nebija pārsteigums, ka antivielu maksimālā koncentrācija bija lielāka pēc otrās ievadīšanas. Apsekošanas laikā antivielu līmenis samazinājās līdz izejas daudzumam.

Kontrolēti pētījumi par eptotermīna alfa ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību tika veikti, izmantojot trušus. Eptotermīnu alfa Froinda (Freund) palīgvielā pirmo reizi ievadīja zem ādas, un tā iedarbību uz organismu uzturēja ar injekcijām pēc 14 un 28 dienām. Ar regulāriem starplaikiem tika ņemti asins un piena paraugi, kurus analizēja, izmantojot cietfāzes enzīmu imunoloģisko (ELISA) testu. IgG un IgM antivielu pret eptotermīnu alfa nosakāmais līmenis tika konstatēts visu preparātu saņēmušo pieaugušo dzīvnieku serumā. Antivielas pret eptotermīnu alfa tika konstatētas arī apkopotajos augļa un nabas saites asins paraugos, un šo antivielu līmenis atbilda mātes asinīs konstatētajam līmenim. Antivielas pieaugušajiem dzīvniekiem un pēcnācējiem tika konstatētas grūtniecības un laktācijas laikā. Būtiski lieli IgG klases anti-OP-1 antivielu titri pienā tika konstatēti visu postnatālās fāzes pētījuma laiku līdz 28 laktācijas dienai (skatīt apakšpunktu 4.6).

OP-1 imunizēto dzīvnieku grupas metienos tika konstatēts statistiski nozīmīgs augļa malformāciju (nesaaudzis krūšu kauls) pieaugums. Tomēr malformāciju īpatsvars atbilda vēsturiskajā kontrolē konstatētajam. Citā pētījumā tika konstatētas atšķirības imunizētu mātišu ķermeņu masas pieaugumā laikā no 14. līdz 21. laktācijas dienai, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem. Preparātu saņēmušo dzīvnieku pēcnācēju ķermeņa masa novērošanas periodā bija mazāka nekā kontroles grupas dzīvnieku pēcnācēju masa. Šo novērojumu klīniskā nozīme cilvēkiem, kuri lieto gatavu galaproduktu, nav zināma (skatīt apakšpunktu 4.6).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Liellopu kolagēns
Karmeloze

6.2 Nesaderība

Ir saņemti ziņojumi par to, ka preparāts var mijiedarboties ar *Calstrux*, kaulu dobumu pildvielu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Blisterus uzglabāt ārējā iepakojumā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viena Opgenra vienība ir pieejama divos I klases stikla flakonos, kas ir noslēgti ar butilgumijas aizbāzni un gofrētu alumīnija vāciņu.

Flakoni tiek uzturēti sterili atsevišķos blisteros un ir iepakoti ārējā pamatnē un kārbā.

Viens flakons, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa); viens flakons, kas satur 230 mg karmelozes pulvera.

Iepakojuma lielumi:

- vienas vienības iepakojums ar 1 flakonu, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa), un 1 flakonu, kas satur 230 mg karmelozes pulvera.
- divu vienību iepakojums ar 2 x 1 flakonu, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa), un 2 x 1 flakonu, kas satur 230 mg karmelozes pulvera.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Katra Opgenra vienība sastāv no diviem flakoniem ar pulveri, ko pirms lietošanas samaisa un tad pievieno 2,5 ml sterila 9 mg/ml nātrija hlorīda injekciju šķīduma (0,9% w/v). Kad Opgenra ir sagatavots, tas ir jālieto nekavējoties.

1. Ievērojot sterilitāti, izņemiet flakonus no iepakojuma.
2. Paceliet plastmasas vāciņus un noņemiet gredzena vāciņus no flakoniem. Ar gredzena vāciņiem rīkojieties uzmanīgi. Gredzena vāciņu malas ir asas un var sagriezt vai sabojāt cimdus.
3. Ar īkšķi izspiediet aizbāžņa malu uz augšu. Kad vakuums ir likvidēts, izņemiet flakona aizbāžni, vienlaikus turot flakonu vertikāli, lai novērstu produkta zudumu.

Neievadiet adatu cauri aizbāžnim! Pārdurot aizbāžni ar adatu, aizbāžņa materiāla daļiņas var nokļūt preparātā, to piesārņojot.
4. Eptotermīna alfa un karmelozes flakonu saturu ievietojiet sterilā traukā. Lai nepieļautu saplīšanu, pārnesot saturu, neuzsietiet pa flakona apakšdaļu.
5. Izmantojot sterilu šļirci, sterilajam traukam lēni un rūpīgi pievienojiet 2,5 ml sterila 9 mg/ml nātrija hlorīda injekciju šķīduma (0,9% w/v).
6. Lai labāk sajauktu sastāvdaļas, lēni maisiet trauka saturu ar sterilu špāteli.
7. Tāpat jārikojas, sagatavojot preparātu mugurkaula pretējai pusei. Preparāts ir jālieto uzreiz pēc sagatavošanas.
8. Noņemiet nekrotiskos audus un atfīriet kaulus tā, lai sagatavotais preparāts tieši saskartos ar dzīvotspējīgiem audiem.
9. Nodrošiniet adekvātu hemostāzi, lai nepieļautu materiāla nokļūšanu ārpus ķirurģiskās manipulācijas vietas. Pirms zāļu implantēšanas veiciet irigāciju ķirurģiskās manipulācijas vietā, cik tas ir nepieciešams. Ja praktiski iespējams, lokālās ķirurģiskās manipulācijas jāpabeidz pirms produkta implantēšanas.
10. Sagatavoto preparātu izņemiet no sterila trauka, šim nolūkam izmantojot sterilu instrumentu, piemēram, špāteli vai kireti. Preparātam ir jābūt veidojamai, elastīgai, tepei līdzīgai konsistencei.
11. Preparātu rūpīgi uzlieciet sagatavotajam iecirknim katrā mugurkaula pusē, savienojot šķērsizaugumu sānu virsmas.
12. Ar preparātu apstrādāto vietu nosedziet ar mīkstajiem audiem, izmantojot šuvju materiālu pēc izvēles. Nostiprināšana ir absolūti nepieciešama, lai implants turētos paredzētajā traumas vietā.

13. Neievietojiet drenu tieši implanta vai traumas vietā. Ja iespējams, ievietojiet to zem ādas.
14. Pēc implanta nosegšanas ar mīkstajiem audiem veiciet irigāciju, ja nepieciešams, lai aizvadītu jebkādas medicīniskā preparāta daļiņas, kas varētu būt pārvietojušās mīksto audu nostiprināšanas laikā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Olympus Biotech International Limited
Block 2, International Science Centre
National Technology Park
Castletroy
Limerick
Īrija

Tel +353 61 585100
Fakss +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/08/489/001
EU/1/08/489/002

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009.gada 19. februāris.
Pārreģistrācijas datums: 2014.gada 19. februāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. **BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen, Limerick
Īrija

Olympus Biotech International Limited
Block 2, International Science Centre, National Technology Park
Castletroy, Limerick
Īrija

Lietošanas instrukcijā Zāļu jānorāda nosaukums un ražotāja adresi, kas atbild par atbrīvošanu no attiecīgās partijas.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar katras valsts atbildīgajām institūcijām par ķirurģiem paredzētās izglītojošās programmas detaļām un jāievieš šāda programma katrā valstī, lai nodrošinātu, ka:

Pirms izstrādājuma lietošanas uzsākšanas ķirurģi saņem izglītojošu materiālu, kurā būtu iekļauta:

- zāļu apraksta kopija
- detalizēts izklāsts par:
 - ieteicamajām preparāta sagatavošanas metodēm pirms implantēšanas
 - paraspīnālā segmenta sagatavošanu pirms paredzētās implantēšanas
 - ieteicamo veidu, kā izvietot materiālu, un komentāriem par vietējās hemostāzes nozīmi
 - mīksto audu slēgšanas metodēm ap implantu. Šie apraksti ir iekļauti informācijā par izstrādājumu
- informācija par:
 - paaugstinātu jutību un antivielu veidošanos
 - toksisko iedarbību uz embriju un augli, kā arī to, ka sievietēm reproduktīvā vecumā divus gadus pēc implantēšanas ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi
 - ektopiskas kaulaudu veidošanās iespējamību
 - mijiedarbību ar kaulu dobumu pildvielām
 - to, ka izstrādājumu var lietot tikai vienu reizi
- Informācija par pēcreģistrācijas pētījumiem, tai skaitā arī informācija par pacientu izvēli

Turklāt pirms izstrādājuma lietošanas ķirurģiem, kas ir iecerējuši izmantot Opgenra, ir jāsaņem apmācības DVD, kas satur filmu par pacienta operāciju un kurā iekļauta šāda informācija:

- izstrādājuma apraksts
- novietošana sterilā vietā
- brūces atvēršana (cietie un mīkstie audi)
- preparāta sagatavošana
- implanta vietas sagatavošana (hemostāze)
- ievadišana (implantācija)
- implantētā materiāla fiksācija (mīkstie audi)
- instrumenti
- brūces aizvēršana (drenāža)
- pēcooperācijas pasākumi

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašnieks jāiesniedz pētījuma vai pētījumu rezultāti par ilgtermiņa drošību un efektivitāti pacientiem, kuri ārstēti ar Opgenra, kā arī faktisko zāļu izmantošanu reālajā dzīvē.	decembris 2018

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opgenra 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai
eptotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons, kas satur 3,3 mg eptotermīna alfa.
Pēc sagatavošanas Opgenra satur 1 mg/ml eptotermīna alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: liellopu kolagēns, karmeloze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.
1 flakons, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa).
1 flakons, kas satur 230 mg karmelozes.

4 flakoni:
2 x 1 flakons, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa).
2 x 1 flakons, kas satur 230 mg karmelozes.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intraosālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (no 2 °C - 8 °C).
Sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties.
Blisterus uzglabāt ārējā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais produkts vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Olympus Biotech International Limited
Block 2, International Science Centre
National Technology Park
Castletroy
Limerick
Īrija

Tālr. +35 361 585100
Fakss +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/489/001
EU/1/08/489/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

AKTĪVĀS VIELAS PULVERA FLAKONA BLISTERIEPAKOJUMA FOLIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opgenra 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai
eptotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons, kas satur 3,3 mg eptotermīna alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: liellopu kolagēns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.
1 flakons, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa).

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Intraosālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETA

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (no 2 °C - 8 °C).
Sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais produkts vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Olympus Biotech International Limited
Block 2, International Science Centre
National Technology Park
Castletroy
Limerick
Īrija

Tālr. +353 61 585100
Fakss +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
AKTĪVĀS VIELAS PULVERA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Opgenra 3,3 mg

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1g (3,3 mg eptotermin alfa)

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KARMELOZES PULVERA FLAKONA BLISTERIEPAKOJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Karmelozes pulveris Opgenra implantējamās suspensijas pagatavošanai.
Intraosālai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

230 mg

6. CITA

Pirms lietošanas neatvērt.
Sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KARMELOZES FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Carmellose (Opgenra)

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

230 mg

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

VESELĪBAS APRŪPES DARBINIEKIEM DOMĀTA INFORMATĪVA UZLĪME

Jāpielīmē pacienta slimības vēsturei.

„{Pacienta vārds} {dd/mm/gggg} tika implantēts eptotermīnu alfa saturošs preparāts. Šī kaulu morfoģenētiskā proteīna (BMP) atkārtota lietošana nav ieteicama.”

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Opgenra 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai eptotermīna alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu Jums informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja novērojat jebkādas blakusparādības, izstāstiet to savam ārstam. Tas attiecas uz jebkādam blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Opgenra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Opgenra ievadīšanas
3. Kā lietot Opgenra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Opgenra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija.

1. Kas jāzina pirms Opgenra ievadīšanas

Opgenra satur aktīvo substanci eptotermīnu alfa.

Opgenra ir zāles, kas pazīstamas kā kaulu morfoģenētiskais proteīns (BMP). Šīs zāles izraisa jaunu kaulaudu augšanu vietā, kurā ķirurgs tās ir ievietojis (implantējis).

Opgenra ievada pieaugušiem pacientiem ar mugurkaula destabilizāciju (spondilolistēzi) gadījumos, kad ārstēšana ar autotransplantātu (kaula transplantēšanu no pacienta gūžas) nav bijusi veiksmīga vai autotransplantātu nedrīkst lietot.

2. Kas jāzina pirms Opgenra ievadīšanas

Opgenra nedrīkst lietot, ja:

- Jums ir alerģija pret eptotermīnu alfa vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6).
- Jums ir kāda autoimūna slimība (slimība, kas radusies Jūsu audos vai ir vērsta pret tiem), tajā skaitā Krona slimība, reimatoīdais artrīts, sistēmiskā sarkanā vilkēde, sklerodermija, Šegrena sindroms vai dermatomiozīts/polimiozīts.
- Jums ir aktīva infekcija mugurkaulā vai arī konstatēta aktīva iekšējīga (sistēmiska) infekcija.
- Jums ir neadekvāts ādas segums un asinsapgāde operācijas vietā (Jūsu ārstam tas ir Jums jāizstāsta).
- Jūs jau esat saņēmis Opgenra, eptotermīnu alfa vai līdzīgu preparātu.
- Jums ir konstatēti audzēji paredzamajā operācijas vietā.
- skriemeļu saudzēšana ir nepieciešama metabolisku kaulu slimību vai audzēju dēļ.
- Jūs ārstē ar ķīmijterapiju, staru terapiju vai imūnsupresīviem līdzekļiem.
- Jūs esat bērns (jaunāks par 12 gadiem).
- Jūs esat pusaudzis (12–18 gadu vecs) vai Jūsu skelets vēl nav pilnībā nobriedis (Jūs vēl augat).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šī preparāta ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu.

- Opgenra negarantē saaugšanu. Iespējams, būs nepieciešama papildu ķirurģiskā iejaukšanās.

- Iespējams, ka, lietojot šīs zāles, Jūsu organismā veidosies jaunas antivielas. Tās, iespējams, var mazināt šo zāļu efektivitāti vai izraisīt imūnsistēmas reakciju.
- Informējiet ārstu vai ķirurgu, ja Jums šīs zāles ir ievadītas agrāk. Atkārtota šo zāļu ievadīšana nav ieteicama. Laboratoriskos pētījumos tika konstatēts, ka ir teorētiska iespēja pēc atkārtotas šo zāļu lietošanas Jūsu organismā attīstīties autoimunitātei pret dabīgajiem (endogēnajiem) BMP proteīniem.
- Informējiet ārstu, ja esat slimojis ar aknu vai nieru slimībām.
- Informējiet ārstu vai ķirurgu, ja esat slimojis ar sirds slimībām vai bieži slimojat ar infekcijas slimībām, jo tad viņi varēs rūpīgāk kontrolēt Jūsu stāvokli.
- Opgendra pielietošana mugurkaula kakla daļas ķirurģijā nav pētīta. Šīs zāles izmantot mugurkaula kakla daļas ķirurģijā nav ieteicams.
- Šo zāļu lietošana kopā ar sintētiskajiem kaula aizstājējpreparātiem nav ieteicama.

Pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar savu ārstu vai ķirurgu par šiem piesardzības pasākumiem.

Citu zāļu lietošana kopā ar Opgendra

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Šīs zāles nav ieteicams lietot kopā ar sintētiskiem kaula aizstājēj preparātiem. Ir bijuši ziņojumi par pietūkumu un infekciju pēc šo zāļu pielietošanas kopā ar sintētiskajiem kaula aizstājēj preparātiem.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Opgendra nevajadzētu ievadīt grūtniecības laikā, ja vien lietošanas ieguvumi nepārsniedz nedzimušā bērna apdraudējumu. Reproductīvā vecuma sievietēm pirms Opgendra ievadīšanas ir jāinformē ķirurgs par grūtniecības iespēju. Reproductīvā vecuma sievietes ir jāinformē par to, ka 2 gadus pēc ārstēšanas ir jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.

Šo zāļu terapijas laikā bērnu barot ar krūti nedrīkst. Tā kā nav zināms, kā preparāts ietekmēs ar krūti barotu bērnu, tieši pēc ārstēšanas ar šīm zālēm sievietes barot bērnus ar krūti nedrīkst. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, šīs zāles drīkst izmantot tikai tad, ja ārstējošais ārsts vai ķirurgs nolēm, ka ieguvums Jums ir lielāks par Jūsu bērna apdraudējumu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Opgendra ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Opgendra

Opgendra drīkst lietot tikai atbilstoši kvalificēts ķirurgs, kas to izmanto, veicot mugurkaula skriemeļu saaudzēšanu. To parasti veic, izmantojot pilnu vispārējo anestēziju, tāpēc operācijas laikā Jūs nebūsiets nomodā.

Nelielu daudzumu (vienu vienību) šo zāļu ir jāsaņemas un jānovieto tieši mugurkaula katrā pusē pie saaudzēšanas vietas. Apkārtējie muskuļu audi pēc tam ir jāapliek implantētajām zālēm, muskuļus nosedzot ar ādu. Šīs specializētās zāles var lietot, lai, saudzējot skriemeļus, aizstātu kaulu autotransplantātu (paša pacienta kaulu, ko iegūst no iegurņa kaula).

Šī preparāta maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 2 vienības (6,6 mg eptotermīna alfa), jo lielāku devu efektivitāte un drošums nav pētīti.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums attīstās kāda no šīm izpausmēm:

- Bieži novērotas (izpaužas līdz 1 pacientam no 10):
 - ādas apsārtums (eritēma),
 - pastiprināta kaulu veidošanās vai kaulu veidošanās ārpus saaudzēšanas vietas (heterotopiska kaulu veidošanās),
 - skriemeļu nesaaugšana (pseudartrozi), ar brūci saistītas problēmas, tostarp infekcija izdalījumi un plīsums.
- Retāk novērotas (izpaužas līdz 1 pacientam no 100):
 - lokāls pietūkums, pietūkums implanta vietā
 - šķidrums uzkrāšanās audos (seromu), preparāta migrācija (novērots, kad preparāts tika jaukts kopā ar sintētisku preparātu, ko lieto kaula dobuma piepildīšanai).
- Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
 - problēmas implanta vietā (piemēram, abscess, sacietējums, sāpes, pietūkums vai drudzis),
 - alerģiskas reakcijas (piemēram, izsitumi vai nātrene),
 - problēmas pēc operācijas (piemēram, izdalījumi, pietūkums vai citas ar brūci saistītas komplikācijas),
 - kaula uzsūkšanās (osteolīze).

Atsevišķiem pacientiem, kuriem anamnēzē bija sirds problēmas vai tendence uz biežām infekcijām pēc šo zāļu ievadīšanas bija vērojama pasliktināšanās. Ja Jums anamnēzē ir sirds problēmas vai tendence uz biežām infekcijām, informējiet savu ārstu, lai viņš varētu rūpīgāk kontrolēt Jūsu stāvokli.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

5. Kā uzglabāt Opgenra

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Pēc sagatavošanas Opgenra jāizlieto nekavējoties.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Blisterus uzglabāt ārējā iepakojumā.

Par šo zāļu pareizu uzglabāšanu līdz lietošanai un tās laikā, kā arī to pareizu iznīcināšanu ir atbildīgs slimnīcas farmaceits vai ķirurgs.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Opgenra satur

Aktīvā viela ir eptotermīns alfa, rekombinants cilvēka osteogēnais proteīns 1, ko iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu rekombinantā šūnu līnijā.

Pārējās sastāvdaļas ir liellopu kolagēns un karmeloze.

Vienā šo zāļu flakonā ir 1 g pulvera, kas satur 3,3 mg eptotermīna alfa un palīgvielu liellopu kolagēnu. Otrā flakonā ir palīgviela karmeloze.

Opgenra ārējais izskats un iepakojums

Viena Opgenra pulvera vienība implantējamās suspensijas pagatavošanai tiek piedāvāta kā divi atsevišķi pulveri. Aktīvo vielu un palīgvielu liellopu kolagēnu saturošais pulveris ir balts vai gandrīz balts granulēts pulveris; karmelozes pulveris ir dzeltenīgi balts pulveris.

Pulveri tiek piegādāti stikla flakonos. Katrs flakons ir nostiprināts blisteriepakojumā. Katrā kartona kārbā ir viens 3,3 mg eptotermīna alfa flakons, kas satur 1 g pulvera, un viens karmelozes pulvera flakons, kas satur 230 mg pulvera.

Iepakojuma lielumi:

- vienas vienības iepakojums ar 1 flakonu, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa), un 1 flakonu, kas satur 230 mg karmelozes pulvera.
- divu vienību iepakojums ar 2 x 1 flakonu, kas satur 1 g pulvera (3,3 mg eptotermīna alfa), un 2 x 1 flakonu, kas satur 230 mg karmelozes pulvera.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Olympus Biotech International Limited
Block 2, International Science Centre
National Technology Park
Castletroy
Limerick
Īrija

Tālr. +353-61-585100
Fakss +353-61-585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

Ražotājs

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Īrija

Olympus Biotech International Limited
Block 2, International Science Centre, National Technology Park
Castletroy, Limerick
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <mēnesis GGGG>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

Pamatojums vienam papildu pagarinājumam

Zāles vairs nav reģistrētas

Pamatojums vienam papildu pagarinājumam

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) iesaka piecus gadus ilgu papildu pagarinājumu šāda farmakovigilances pamatojuma dēļ: Eiropas Savienībā pēdējos 5 gados pēc reģistrācijas apliecības saņemšanas klīniskā pieredze ar šīm zālēm apstiprinātajā indikācijā bijusi ļoti ierobežota. Zāļu nesenās un limitētās tirdzniecības dēļ (Eiropas Savienības tirgū zāles nonāca tikai 2011. gada augustā un tiek pārdotas vien dažās dalībvalstīs) to iedarbības atklāšana patiešām bijusi ierobežota. Turklāt, lai plašāk raksturotu drošuma un efektivitātes profilu, ir vajadzīgi pēcreģistrācijas perioda pētījumu rezultāti, lai izpētītu kā Opgenra drošumu un efektivitāti ilgtermiņā, tā arī zāļu faktisko izmantojumu reālajā dzīvē.

Zāles vairs nav reģistrētas