

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opgenra 3,3 mg pulvere til suspensjon til implantasjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 1 g pulver med 3,3 mg eptotermin alfa*.

Etter rekonstitusjon inneholder Opgenra 1 mg/ml eptotermin alfa.

*Eptotermin alfa er humant rekombinant osteogent protein 1 (OP-1) produsert i kinesisk hamsterovarie (CHO)-cellelinje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulvere til suspensjon til implantasjon.

Pulveret med den aktive substansen er et hvitt til offwhite, kornet pulver.

Pulveret som inneholder hjelpestoffet karmellose (karboksymetylcellulose) er gulhvitt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Opgenra er indisert for posterolateral spinalfusjon i korsryggen hos voksne pasienter med spondylolistese der autograft har mislyktes eller er kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette produktet skal brukes av kvalifisert kirurg.

Dosering

Opgenra skal kun brukes én gang for hver pasient. Behandlingen krever et enkelt kirurgisk inngrep. Ved fusjon av et enkelt nivå i lumbalregionen av ryggen, skal det brukes én enhet av legemidlet på hver side av ryggsoylen. Maksimal human dose skal ikke overstige 2 enheter, da effekt og sikkerhet av spinalfusjon som krever større doser, ikke er dokumentert.

Pediatrisk populasjon

Opgenra er kontraindisert til barn (<12 år), ungdom (12–18 år) og personer med umodent skjelett (se pkt. 4.3.).

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Det må vises forsiktighet når Opgenra brukes hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt.4.4.)

Administrasjonsmåte:

Til intraossøs bruk.

Det rekonstituerte produktet plasseres kirurgisk direkte i ryggspylenes lumbalregion etter at operasjonsområdet er kirurgisk forberedt. Omkringliggende bløtvev lukkes så rundt det implanterte materialet.

For instruksjoner om rekonstitusjon og før administrering av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Opgenra må ikke brukes til å behandle pasienter som:

- har overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1;
- har en autoimmun sykdom, inkludert Crohns sykdom, revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, skleroderma, Sjøgrens syndrom og dermatomyositt/polymyositt;
- har aktiv infeksjon på stedet der spinalfusjonen skal foretas, eller en historie av tilbakevendende infeksjoner;
- har utilstrekkelig huddekning og vaskularitet på stedet der spinalfusjonen skal foretas;
- er blitt behandlet med et benmorfogenetisk proteinprodukt (BMP – Bone Morphogenetic Protein) tidligere;
- har en aktiv malignitet eller får behandling for malignitet;
- krever artrodese som følge av metabolsk bensykdom eller svulst.

Opgenra er kontraindisert hos barn som er mellom 0 og 12 år gamle, ungdom som er mellom 12 og 18 år gamle og personer med umodent skjelett.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Opgenra garanterer ikke fusjon, og det kan bli nødvendig med ytterligere kirurgi.

Begrensning

Eventuelt stoff som løsner fra fusjonsstedet, kan forårsake ektopisk ossifikasjon i omkringliggende vev med mulige komplikasjoner. Derfor skal Opgenra kun administreres på fusjonsstedet ved full visuell kontroll og med den ytterste forsiktighet. Man må være ekstra forsiktig for å forhindre lekkasje av Opgenra som følge av skylning, utilstrekkelig lukking av omkringliggende vev eller utilstrekkelig hemostase. CT-undersøkelse har antydning at signifikant medial forskyvning av Opgenra kan forekomme postoperativt, og at det kan føre til bendannelse medialt. Dette bør vurderes ved oppfølging av pasienter med CT eller røntgen.

Immunrespons

I en klinisk studie av legemidlet ble det oppdaget antistoffer mot eptotermin alfa hos 194 av 207 (94 %) av pasientene som ble behandlet med legemidlet, og hos 18 av 86 (21 %) som ble behandlet med ben-autograft (kontrollgruppen). I testgruppen produserte 26 % av pasientene antistoffer med nøytraliserende kapasitet, sammenlignet med 1 % i kontrollgruppen. Toppkonsentrasjonen på antistoffer inntrådte 3 måneder etter behandling. Ingen pasienter hadde nøytraliserende antistoffer 2 år etter behandling. Antistoffenes kliniske signifikans er ikke kjent. De kliniske studieresultatene indikerer at det ikke ser ut til å være noen forbindelse mellom nøytraliserende antistoffer og utviklingen av bivirkninger tilknyttet immunsystemet. En immunrespons på eptotermin alfa skal imidlertid vurderes, og hensiktsmessige tester for tilstedeværelse av antistoffer i serum skal utføres i tilfeller der det er mistanke om en bivirkning med immunologisk bakgrunn, inkludert tilfeller der legemidlet er ineffektivt.

Opgenra skal kun brukes én gang for hver pasient. Gjentatt bruk av legemidlet kan ikke anbefales. Studier med anti-OP-1-antistoffer viste noe kryssreaktivitet med de nært beslektede BMP-proteinene BMP-5 og BMP-6. Anti-OP-1-antistoffer har evnen til å nøytralisere *in vitro* biologisk aktivitet hos i det minste BMP-6. Derfor kan det ved re-administrasjon av Opgenra være en risiko for å utvikle autoimmunitet mot de endogene BMP-proteinene.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger begrensede data når det gjelder bruk av legemidlet på pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Bruk i cervikal rygg

Det er ikke utført kliniske studier på legemidlets sikkerhet og effekt når det gjelder cervikal ryggkirurgi, derfor anbefales det ikke å bruke legemidlet andre steder enn lumbalregionen.

Bruk med benmasse

Bruk av Opgenra sammen med en syntetisk benmasse anbefales ikke (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Kontrolldata etter markedsføring viser at bruk av legemidlet i kombinasjon med en syntetisk benmasse kan føre til en økning i lokal inflammasjon, infeksjon og av og til migrasjon av de implanterte materialene (se pkt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal anbefales å bruke sikker prevensjon i minst 2 år etter behandling. Kvinner i fertil alder skal informere kirurgen dersom det foreligger en mulighet for graviditet for behandling med Opgenra.

Graviditet

Dyrestudiene som er blitt utført, kan ikke utelukke mulige effekter av anti-OP-1-antistoffer på embryo-føtal utvikling (se pkt. 5.3). På grunn av den ukjente risikoen for at fosteret kan utvikle nøytraliserende antistoffer for OP-1-protein, skal ikke legemidlet brukes ved graviditet, med mindre potensiell nytte rettferdiggjør den potensielle risikoen som fosteret utsettes for (se pkt. 5.3).

Amming

Dyrestudier har vist at IgG-klasse anti-OP-1-antistoffer skilles ut i melk. Siden human IgG skilles ut i human melk og risikoen for skade på spedbarnet er ukjent, skal ikke kvinner amme når de får behandling med Opgenra (se pkt. 5.3). Legemidlet skal kun gis til ammende kvinner når behandlende lege vurderer det slik at fordelene oppveier risikoen. Det anbefales at amming opphører etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Opgenra har ingen kjent farmakologisk effekt på nevrologisk koordinasjon eller prestasjon, og det er derfor usannsynlig at legemidlet vil ha noen innvirkning på en persons eksisterende ferdigheter når det gjelder bilkjøring eller betjening av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Opgenra implanteres ved en invasiv kirurgisk prosedyre som foretas under narkose. Bivirkninger registrert i kliniske studier etter slik kirurgisk behandling, som ikke spesifikt er kausalt assosiert med de implanterte materialene, omfatter overflatisk sårinfeksjon, sårdehiscens, osteomyelitt, komplikasjoner tilknyttet mekanisk støtte, hematom, kvalme, oppkast, feber og smerte. Bivirkningenes forekomst og alvorlighetsgrad var lik for både test- og kontrollgruppe. Mønsteret av urelaterte postoperative bivirkninger varierte med omfanget av kirurgisk traume, prosedyrerelaterte komplikasjoner og pasientens helsetilstand før operasjon.

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger kan være kausalt relatert til Opgenra. Frekvensen av bivirkninger i tabellen nedenfor er basert på følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ukjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: postoperativ infeksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Uvanlige: lokal hevelse Ukjente: komplikasjoner på implantasjonsstedet (f.eks. abscess, indurasjon på implantasjonsstedet, smerte, ødem, pyreksi)
Forstyrrelser i immunsystemet	Ukjente: hypersensitivitet, urtikaria
Personskade, forgiftning og komplikasjoner ved inngrep	Vanlige: sårdehiscens, sekresjon, pseudarthrose Uvanlige: produktmigrasjon i kombinasjon med syntetisk benmasse, serom Ukjente: komplikasjoner etter inngrepet (f.eks. utflod etter inngrepet, hevelse, andre sårkomplikasjoner)
Forstyrrelser i bevegelsesapparatet og i bindevev	Vanlige: økt benformasjon (heterotopisk benformasjon) Ukjente: osteolyse
Forstyrrelser i hud og subkutant vev	Vanlige: erytem

Allerede eksisterende komorbiditeter

I studiepopulasjonen opplevde noen pasienter med vanlige pre-eksisterende komorbiditeter (f.eks. kardiovaskulære, respiratoriske, genitourinale lidelser, neoplasmer) eksaserbasjoner av sine tidligere sykdommer under den langsiktige oppfølgingsperioden (tre år). Pasienter med en kjent forhistorie av hjertelidelser eller hyppige infeksjoner skal identifiseres og følges opp tettere etter operasjon.

Interaksjon med benmasse

Data fra overvåkning etter markedsføring inkluderer rapporter om at bruk av det medisinske produktet sammen med syntetisk benmasse kan føre til en økning i lokal betennelse, infeksjon og av og til migrasjon av implanterte materialer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for behandling av bensykdommer , morfogenetiske proteiner, ATC-kode: M05BC02

Opgenra er et osteoinduktivt og osteokonduktivt legemiddel.

Det aktive stoffet, eptoterminalfa, initierer bendannelse ved induksjon av cellulær differensiering i mesenkymale celler som hentes til implantasjonsstedet fra benmarg, periost og muskler. Når det er bundet til celleoverflaten, induserer det aktive stoffet en kaskade av ulike cellereaksjoner som fører til dannelse av kondroblaster og osteoblaster, som spiller en nøkkelrolle i bendannelsesprosessen. Kollagenmatriksen er uoppløselig og består av partikler som varierer i størrelse fra 75–425 µm. Dette gir et hensiktsmessig bioresorberbart feste for den forankringsavhengige celledelingen og differensieringsprosessen som induseres av det aktive stoffet. Karmellose gir legemidlet en kittlignende konsistens som gjør det enkelt å forme og applisere på hver side av ryggraden. Cellereaksjonene som induseres av det aktive stoffet, skjer innenfor produktmatriksen. Matriksen er også osteokonduktiv, og den gjør at ben fra det omkringliggende friske benet vokser inn i det defekte området.

Den pivotale studien med 295 pasienter omfattet ikke-instrumentert postero-lateral lumbal-spinalfunksjon hos 208 pasienter som ble behandlet med Opgenra.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det foreligger ingen data om farmakokinetikken til det aktive stoffet i mennesker. Resultater fra implantasjonsstudier med legemidlet i dyr viser imidlertid at det aktive stoffet eptoterminalfa frigjøres fra implantatstedet over flere uker og aldri overstiger et nivå på 3 % av det totale implantatvolumet i perifert blod.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er utført studier med enkle doser og gjentatte doser i en rekke dyremodeller (rotter og primater). Resultatene viser ingen uventede eller systemiske toksiske effekter i observasjonsperioden og etter administrering.

I en 2-årig subkutan implantasjonsstudie i rotter, ble det som ventet observert heterotop bendannelse. Sarkom var assosiert med langvarig nærvær av det heterotope benet. Denne effekten, som kalles 'karsinogenitet ved faststoff' ('solid state carcinogenicity'), har ofte vært observert hos rotter der faste stoffer (plast eller metaller) er blitt implantert subkutan.

Heterotop ossifikasjon oppstår ofte i mennesker etter traume forårsaket av ulykker eller kirurgisk inngrep i skjelettet. Det er blitt observert etter bruk (se pkt. 4.8). Det er imidlertid ikke kjent at heterotop ossifikasjon er forbundet med utvikling av sarkom i mennesker.

Effekten av anti-OP-1-antistoffer på bentilhelingsprosessen ble studert hos hunder med to defekter i langt ben som ble behandlet med gjentatt implantasjon. Resultatene av radiologiske og histologiske undersøkelser i denne studien viste bentilheling etter initiell og gjentatt eksponering i samme dyr. Antistoff mot OP-1 og bovint benkollagen type 1 ble funnet etter begge eksponeringene. Ikke overraskende var toppkonsentrasjonen av antistoff høyere etter andre eksponering. Antistoffnivået gikk ned mot baseline i løpet av oppfølgingsperioden.

Kontrollerte studier av effekten av eksponering overfor eptotermin alfa på pre- og postnatal utvikling ble utført hos kaninmodeller. Eptotermin alfa i Freund's adjuvans ble først gitt subkutant med booster-doser gitt etter 14 og 28 dager. Blod- og melkeprøver ble innhentet med regelmessige mellomrom og analysert ved hjelp av en fast fase "enzyme-linked immunoassay" ELISA-test. Sporbare nivåer av IgG- og IgM-antistoffer mot eptotermin alfa utviklet seg og ble funnet i serum fra alle eksponerte voksne dyr. Antistoff mot eptotermin alfa ble funnet i sera fra samlet foster- og navlestrengblod i nivåer som samsvarte med morblodet. Antistoffer var detekterbare hos voksne og barn i løpet av drektighets- og dieperioden. Signifikant høyere titre av IgG-klasse anti-OP-1-antistoffer ble oppdaget i melk gjennom hele studien av den postnatale fasen til dagedag 28 (se pkt. 4.6).

En statistisk signifikant økning i føtale misdannelser (skjev sternabrae) ble sett hos kull i den OP-1-immuniserte gruppen. Misdannelseshyppigheten var imidlertid lik den i historiske kontroller. I en annen studie ble en forskjell i økning i kroppsvekt sett hos de immuniserte voksne hunddyrene fra dagedag 14 til 21 sammenlignet med hos kontrolldyrene. Vekten på ungene i den behandlede gruppen ble registrert som lavere enn den i kontrollgruppen i observasjonsperioden. De kliniske implikasjonene av disse observasjonene når det gjelder human bruk av det ferdige legemidlet, er fortsatt usikkert. (Se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kollagen, bovint
Karmellose

6.2 Uforlikeligheter

Det er rapportert om potensiell interaksjon med det syntetiske benmasseproduktet Calstrux (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, med unntak av dem nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Det rekonstituerte legemidlet skal brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Blisterpakningene oppbevares i ytteremballasjen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En enhet Ogenra leveres i to hetteglass av type I-glass forseglet med en propp av butylgummi og aluminiumshette.

Hetteglassene holdes sterile i hver sin blisterpakning og er pakket sammen i et ytterbrett og en eske.

Ett hetteglass inneholder 1 g pulver (3,3 mg eptotermin-alfa), ett hetteglass inneholder 230 mg karmellosepulver.

Pakkestørrelser:

- en enkel enhetspakke med 1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa) og 1 hetteglass med 230 mg karmellosepulver.
- en pakke med to enheter med 2 x 1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa) og 2 x 1 hetteglass med 230 mg karmellosepulver.

Ikke alle pakkestørrelser blir nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hver Opgenra-enhet består av to hetteglass med pulver som først skal blandes og deretter rekonstitueres med 2,5 ml 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) for injeksjonsvæske, før bruk. Opgenra skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

1. Bruk steril teknikk for å ta hetteglassene ut av emballasjen.
2. Vipp plastlokkene av, og ta aluminiumshettene av hetteglassene. Håndter aluminiumshettene varsomt. Kantene på aluminiumshettene er skarpe, og kan skjære eller skade hansker.
3. Bruk tommelen og lirk opp kanten på proppene. Når vakuumsforseglingen er brutt, skal du ta ut proppen av hetteglassene mens de holdes loddrett for å hindre at innholdet renner ut.

Ikke stikk en nål gjennom proppene. Hvis proppene punkteres med en nål, kan partikler fra propp-materialet kontaminere legemidlet.
4. Plasser innholdet i eptotermin alfa-hetteglasset og i karmellose-hetteglasset i en steril beholder. For å unngå brudd må du unngå å banke på bunnen av hetteglasset når du overfører innholdet.
5. Bruk en steril sprøyte og tilsett sakte og forsiktig 2,5 ml steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning for injisering (0,9 % w/v) til blandingen i den sterile beholderen.
6. Rør innholdet i beholderen forsiktig sammen med en steril spatel slik at det blandes.
7. Samme prosedyre skal følges ved tilberedning av legemidlet for bruk på kontralateral side av ryggraden. Produktet skal brukes umiddelbart etter rekonstitusjon.
8. Foreta debridering og dekortikasjon av benet, slik at det rekonstituerte legemidlet kommer i direkte kontakt med levedyktig vev.
9. Gi tilstrekkelig hemostase for å sikre at legemidlet forblir på operasjonsstedet. Skyll operasjonsstedet etter behov før implantering av legemidlet. Der det er praktisk mulig skal kirurgisk manipulering av stedet fullføres før legemidlet implanteres.
10. Bruk et sterilt instrument, for eksempel en spatel eller kyrette, til å ta det rekonstituerte produktet opp av den sterile beholderen. Produktet skal ha en formbar, sammenhengende og kittlignende konsistens.
11. Påfør produktet forsiktig på det forberedte området på hver side av ryggraden, slik at det dannes en bro mellom de dorsale overflatene til de tilstøtende transverse prosessene.
12. Bruk foretrukket suturmateriale for å lukke bløtvevet rundt stedet der produktet er plassert. Lukning er kritisk for at implantatet skal beholdes og bevares på plass på fusjonsstedet.
13. Ikke plasser dren direkte på implantatet eller fusjonsstedet. Dren skal plasseres subkutant om mulig.

14. Etter at bløtvevet er lukket rundt implantatet, skal man skylle området om nødvendig for å fjerne eventuelle legemiddelpartikler som har løsnet under lukking av bløtdelsvevet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

Tlf. +353 61 585100
Faks +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER/-NUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 2009
Dato for siste fornyelse: 19. februar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA – European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT(AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Olympus Biotech International Limited.
Raheen Business Park
Raheen, Limerick
Irland

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

Det trykte pakningsvedlegget til legemidlet må angi navnet og adressen til tilvirkeren ansvarlig for den aktuelle batch release.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må komme til enighet med de nasjonale ansvarlige myndighetene om et opplæringsprogram for kirurger og må iverksette et slikt program nasjonalt for å sikre følgende:

Før bruk av produktet, må kirurgene få opplæringsmateriell som omfatter:

- en kopi av preparatomtalen
- en detaljert beskrivelse av:
 - anbefalte metoder for rekonstitusjon av produktet før implantering
 - klargjøringen av valgt paraspinalsted der implanteringen planlegges utført
 - anbefalt plasseringsmåte for materialet sammen med noen kommentarer om betydningen av lokal hemostase
 - metodene for mykvevslukning rundt implantatet Disse beskrivelsene skal tas med i produktinformasjonen.
- informasjon om:
 - overfølsomhet og dannelse av antistoffer
 - embryo-/føtotoksitet og behovet for at kvinner i fertil alder bruker effektiv prevensjon i 2 år etter implanteringen
 - risikoen for ektopisk bendannelse
 - interaksjon med syntetiske benmasser
 - at produktet bare skal brukes én gang
- informasjon om overvåkingsstudier etter markedsføring, inkludert informasjon om hvordan pasienter rekrutteres

I tillegg må kirurger som vil bruke Oopenra motta en opplærings-DVD før bruk som inneholder animerte bilder av en operasjon på en pasient, samt følgende informasjon:

- Produktbeskrivelse
- Plassering i sterilt felt
- Såråpning (mykt og hardt vev)
- Rekonstitusjon av produktet
- Klargjøring av implanteringsfeltet (hemostase)
- Administrasjon (implantering)
- Omslutning av det implanterte materialet (mykvev)
- Instrumentering
- Sårlukning (drenering)
- Oppfølgingstiltak

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn resultatene av en studie eller studier for å undersøke den langsiktige sikkerheten og effekten av pasientene behandlet med Oopenra og også selve stoffet utnyttelse i det virkelige liv.	desember 2018

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Opgenra 3,3 mg pulvere til suspensjon til implantasjon
eptoterminalfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 3,3 mg eptoterminalfa.
Etter rekonstitusjon inneholder Opgenra 1 mg/ml eptoterminalfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Kollagen bovint, karmellose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulvere til suspensjon til implantasjon.
1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa).
1 hetteglass med 230 mg karmellose.

4 hetteglass:
2 x 1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa).
2 x 1 hetteglass med 230 mg karmellose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intraossøst bruk.
Les pakningsvedlegg for bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Det rekonstituerte legemidlet skal brukes umiddelbart. Blisterpakningene oppbevares i den ytre emballasjen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Tlf. +353 61 585100
Faks +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER/-NUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Parti

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptbelagt legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE
BLISTERFOLIE MED HETTEGLASS MED VIRKESTOFF SOM PULVER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opgenra 3,3 mg pulvere til suspensjon til implantasjon
eptoterminalfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(R)

Ett hetteglass med 3,3 mg eptotermialfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Kollagen bovint.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulvere til suspensjon til implantasjon.
1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intraosseøs bruk.
Les pakningsvedlegg før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Exp

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
Det rekonstituerte legemidlet skal brukes umiddelbart.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Tlf. +353 61 585100
Faks +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER/-NUMRE

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptbelagt legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED VIRKESTOFF SOM PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Opgenra 3,3 mg

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 g (3,3 mg eptotermin alfa)

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

BLISTER TIL HETTTEGLASS MED KARMELLOSEPULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Karmellosepulver til suspensjon for implantasjon for Opgenra
Til intraossøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegg før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

230 mg

6. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.
Det rekonstituerte legemidlet skal brukes umiddelbart.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED KARMELLOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Carmellose (Opgenra)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

230 mg

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

INFORMASJONSETIKETT FOR HELSEPERSONELL

Skal festes til pasientjournalen.

“{Pasientnavn} fikk implantert et legemiddel med eptotermin alfa {dd/mm/åååå}. Gjentatt bruk av dette benmorfogenetiske proteinet (BMP) anbefales ikke.”

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Opgenra 3,3 mg pulver til suspensjon til implantasjon eptotermin alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Opgenra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Opgenra
3. Hvordan du bruker Opgenra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Opgenra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Opgenra er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Opgenra er eptotermin alfa.

Opgenra er en type legemiddel som går under betegnelsen benmorfogenetisk protein (BMP). Denne gruppen av legemidler setter i gang ny benvekst på det stedet der kirurgen plasserer det (implanterer).

Opgenra implanteres i voksne pasienter med virvelglidning (spondylolistese) der behandling med autograft (transplantert ben fra hoften din) er mislykket eller ikke skal benyttes..

2. Hva du må vite før du blir gitt Opgenra

Bruk ikke Opgenra

- hvis du er allergisk overfor eptotermin alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (se pkt. 6).
- dersom du har en autoimmun sykdom (sykdom som oppstår fra eller rettes mot ditt eget vev), inkludert Crohns sykdom, revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, skleroderma, Sjögrens syndrom og dermatomyositt/polymyositt.
- dersom du har en aktiv infeksjon i ryggraden eller er blitt fortalt at du har en aktiv intern (systemisk) infeksjon.
- dersom du har utilstrekkelig huddekning og utilstrekkelig blodtilførsel på stedet som skal opereres (legen skal ha informert deg om dette er tilfelle).
- dersom du har blitt behandlet med dette legemidlet, eptotermin alfa, eller lignende legemidler tidligere.
- dersom du har svulster i området som skal opereres.
- dersom du trenger en spinalfusjon på grunn av en metabolsk benlidelse eller svulster.
- dersom du får cellegift, strålebehandling eller immunosuppresjonsbehandling.
- dersom du er barn (under 12 år).
- dersom du er en ungdom (12–18 år) eller skjelettet ditt ikke er fullt utviklet enda (du vokser fremdeles).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du blir gitt dette legemidlet.

- Bruk av dette legemidlet garanterer ikke fusjon. Ytterligere operasjoner kan være nødvendig.
- Det foreligger en risiko for at nye antistoffer kan dannes i kroppen din ved bruk av dette legemidlet. Det er mulig at disse vil gjøre dette legemidlet mindre effektivt eller føre til en reaksjon fra immunsystemet.
- Du skal informere legen din hvis du har fått dette legemidlet tidligere. Gjentatt bruk av dette legemidlet anbefales ikke. Laboratoriestudier har vist at det er en teoretisk risiko for at kroppen din skal utvikle autoimmunitet mot kroppens egne (endogene) BMP-proteiner ved gjentatt bruk av dette legemidlet.
- Du skal informere legen din hvis du har en forhistorie med lever- eller nyresykdom.
- Du skal informere legen eller kirurgen din hvis du har en forhistorie med hjerteproblemer eller er utsatt for hyppige infeksjoner, slik at de kan følge deg nøye opp.
- Opgenra har ikke blitt studert til bruk ved cervikal spinalkirurgi. Bruk av dette legemidlet i cervicalryggraden anbefales ikke.
- Bruk av dette legemidlet med syntetiske bensubstitutter anbefales ikke.

Snakk med legen eller kirurgen din om disse forholdsreglene før du blir gitt dette legemidlet.

Andre legemidler og Opgenra

Rådfør deg med legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet sammen med syntetiske bensubstitutter. Det har vært rapporter om oppsvulming og infeksjon etter bruk av dette legemidlet sammen med syntetiske bensubstitutter.

Graviditet og amming

Opgenra skal ikke administreres ved graviditet, med mindre nytten for moren oppveier risikoen som fosteret utsettes for. Kvinner i fertil alder må informere kirurgen om mulig graviditet før de administreres dette legemidlet. Kvinner i fertil alder anbefales å bruke sikker prevensjon i en periode på 2 år etter behandling.

Du må ikke amme når du får behandling med dette legemidlet. Siden risikoen for skade på spedbarn som ammes er ukjent, skal ikke kvinner amme i perioden rett etter en behandling med dette legemidlet. Hvis du ammer, skal du kun behandles med dette legemidlet dersom behandlende lege eller kirurg mener at fordelene for deg oppveier risikoen for barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Opgenra vil ha innvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Opgenra

Opgenra skal kun brukes av kvalifiserte kirurger i forbindelse med spinalfusjonskirurgi. Operasjonen foretas vanligvis under narkose, slik at du ikke vil være våken under inngrepet.

En liten mengde (én enhet) med dette legemidlet rekonstitueres og plasseres direkte på hver side av ryggraden på stedet der fusjonen skal skje. Det omkringliggende muskelvevet lukkes deretter over det implanterte legemidlet. Det samme gjelder huden over muskelen. Dette spesiallegemidlet brukes i stedet for ben-autograft (det vil si pasientens eget ben som hentes fra hoften) for fusjon av ryggraden.

Maksimal dose av dette legemidlet skal ikke overstige 2 enheter (6,6 mg eptotermin alfa), ettersom effekten og sikkerheten av høyere doser ikke er blitt kartlagt i studier.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem.

Snakk med legen din hvis du har noen av følgende:

- Vanlige (kan ramme opp til 1 av 10 brukere):
 - rødhet i huden (erytem),
 - økt bendannelse eller bendannelse utenfor fusjonsstedet (heterotop bendannelse),
 - mislykket fusjon (pseudarthrose), sårproblemer, deriblant infeksjon, utflod og ruptur.
- Mindre vanlige (kan ramme opp til 1 av 100 brukere):
 - lokalisert hevelse, hevelse på implantasjonsstede,
 - væskeansamling i vevet (serom),
 - produktmigrering (dette ble observert da produktet ble blandet med et syntetisk produkt som ble brukt til å fylle hulrommet i benet).
- Ukjente (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data)
 - problemer ved implantasjonsstedet (for eksempel abscess, hardhet, smerte, hevelse eller feber),
 - allergiske reaksjoner (for eksempel utslett eller elveblest),
 - problemer etter kirurgi (for eksempel utflod, hevelse eller andre sårkomplikasjoner),
 - resorpsjon av ben (osteolyse).

Noen pasienter som hadde en historie med hjerteproblemer, eller hadde tendens til hyppige infeksjoner, ble verre etter å ha blitt gitt dette legemidlet. Du skal informere legen eller kirurgen din hvis du har en historie med hjerteproblemer eller har tendens til hyppige infeksjoner, slik at de kan følge deg opp nøye.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Opgenra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningene. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. Opgenra bør brukes umiddelbart etter rekonstitusjon.

Skal oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
Blisterpakningene oppbevares i den ytre emballasjen.

Sykehusets farmasøyt eller kirurg er ansvarlig for korrekt oppbevaring av dette legemidlet både før og under bruk, samt for korrekt destruksjon.

6. Innholdet i pakningen og ytteligere informasjon

Sammensetning av Opgenra

Virkestoff er eptoterminalfa (et rekombinant humant osteogent protein 1 som er produsert i en kinesisk hamsterovarie (CHO)-linje).

De andre ingrediensene er bovint kollagen og karmellose.

Ett hetteglass med dette legemidlet inneholder 1 g pulver, inkludert 3,3 mg eptotermin alfa og hjelpestoffet bovint kollagen. Det andre hetteglasset inneholder hjelpestoffet karmellose.

Hvordan Opgenra ser ut og innholdet i pakningen

Én enhet Opgenra pulvere for suspensjon for implantasjon leveres som to separate pulvere. Pulveret som inneholder det aktive stoffet og hjelpestoffet bovint kollagen er et hvitt til offwhite, kornet pulver, mens karmellosepulveret er et gulhvitt pulver.

Pulverne leveres i hetteglass av glass. Hvert hetteglass er pakket i en steril blisterpakning. Hver yttereske inneholder ett hetteglass med 1 g pulver, inkludert 3,3 mg eptotermin alfa og ett hetteglass med 230 mg karmellosepulver.

Pakkestørrelser:

- en enkel enhetspakke med 1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa) og 1 hetteglass med 230 mg karmellosepulver.
- en pakke med to enheter med 2 x 1 hetteglass med 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa) og 2 x 1 hetteglass med 230 mg karmellosepulver.

Ikke alle pakkestørrelser blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tlf. +353 61 585100
Faks +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

Tilvirker

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irland

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <Måned ÅÅÅÅ>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG 1V

Grunner til en ekstra fornyelse

Utgått markedsføringsstillatelse

Grunner til en ekstra fornyelse

CHMP anbefaler en ekstra fem års fornyelse, basert på følgende grunner til legemiddelovervåking: Den kliniske erfaringen med produktet i den angitte indikasjonen har vært svært begrenset i EU i de første 5 årene etter markedsføringstillatelsen. Den begrensede eksponeringen skyldes kortvarig og begrenset markedsføring av produktet (lansert i EU først i august 2011 og kun markedsført i noen få medlemsland). I tillegg er det behov for resultater fra studier, etter markedsføringstillatelsen, av den langsiktige sikkerheten og effektiviteten ved bruk av Opgenra, og også for å prøve ut faktisk bruk av legemidlet i "virkeligheten" for ytterligere å definere sikkerhets- og effektivitetsprofilen.

Utgått markedsføringstillatelse