

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opgenra 3,3 mg pulver til suspension til implantation

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 1 g pulver med 3,3 mg eptoterminalfa\*.

Efter rekonstituering indeholder Opgenra 1 mg/ml eptoterminalfa.

\*Eptoterminalfa er humant rekombinant osteogent protein 1 (OP-1), som er fremstillet i en cellelinje fra kinesiske hamstres ovarier (CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til suspension til implantation.

Pulveret, der indeholder det aktive stof, er granuleret og hvidt til råhvidt.

Pulveret, der indeholder hjælpestoffet carmellose (carboxymethylcellulose), er gullighvidt.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Opgenra er indiceret til posterolateral lumbar spinalfusion hos voksne patienter med spondylolistese, hvor autograft er mislykket eller kontraindiceret.

### 4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal anvendes af en tilstrækkeligt kvalificeret kirurg.

#### Dosering

Opgenra er kun beregnet til engangsbrug hos hver patient. Behandlingen kræver et enkelt indgreb. Til fusionering af et enkelt niveau af rygradens lumbale område anvendes der én enhed af lægemidlet på hver side af rygraden. Den maksimale humane dosis bør ikke overstige 2 enheder, idet effektivitet og sikkerhed ved spinal fusion, som kræver større doser, ikke er undersøgt.

#### *Pædiatrisk population*

Opgenra er kontraindiceret til børn (<12 år) og unge (12-18 år) og ikke fuldt udviklede personer (se pkt. 4.3).

#### *Nyre/leverinsufficiens*

Der skal udvises forsigtighed, når Opgenra bruges til patienter med nyre- eller leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

## Administration

Til intraossøs anvendelse.

Det rekonstituerede produkt indgives ved direkte kirurgisk placering i rygradens lumbale område efter kirurgisk klargøring af stedet. Det omgivende bløddelsvæv lukkes derefter omkring det implanterede materiale.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Opgenra må ikke anvendes til patienter, som:

- er overfølsomme over for det aktive stof eller nogen af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;
- har en autoimmun sygdom, herunder Chrons sygdom, arthritis rheumatoides, systemisk lupus erythematosus, scleroderma, Sjögrens syndrom og dermatomyositis/polymyositis;
- har aktiv infektion på spinalfusionsstedet eller anamnese med tilbagevendende infektioner;
- har utilstrækkelig huddækning og vaskularisering på spinal fusion-stedet;
- har tidligere anamnese med eksponering over for knoglemorfogenetiske protein-produkter (BMP);
- har en aktiv malignitet eller får behandling for en malignitet
- kræver artrodese som følge af en metabolisk knoglesygdom eller -tumor.

Opgenra er kontraindiceret til børn mellem 0 og 12 år, unge mennesker mellem 12 og 18 år og ikke-fuldvoksne mennesker.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brug af Opgenra er ikke garanti for fusion; yderligere indgreb kan være påkrævede.

## Inddæmning

Eventuel materialeforflytning fra fusionsstedet kan forårsage ektopisk knogledannelse i det omgivende væv med mulige komplikationer. Opgenra må derfor kun anvendes på fusionsstedet under tilstrækkelig visuel kontrol og med yderste forsigtighed. Der skal udvises ekstra forsigtighed for at hindre eventuel lækage af Opgenra som følge af gennemskylning, utilstrækkelig lukning af omgivende væv eller utilstrækkelig hæmostase. CT-undersøgelser har antydnet, at signifikant medial forskydning af Opgenra kan forekomme postoperativt, hvilket kan resultere i medial knogledannelse. Dette bør overvejes ved opfølgning på patienter med CT eller røntgen.

## Immunreaktion

I en klinisk undersøgelse af lægemidlet blev der fundet antistoffer over for proteinet eptoterminal alfa hos 194 ud af 207 (94%) patienter, der blev behandlet med det, og hos 18 ud af 86 (21%), der blev behandlet med knogle-autotransplantat (kontrolgruppe). I testgruppen producerede 26% af patienterne antistoffer med neutraliserende kapacitet versus 1% i kontrolgruppen. Det maksimale respons på antistoffet blev fundet 3 måneder efter behandlingen. Der var ingen patienter med neutraliserende antistoffer 2 år efter behandlingen. Den kliniske betydning af disse antistoffer kendes ikke. De kliniske undersøgelsesresultater antyder, at der ikke synes at være nogen forbindelse mellem neutraliserende antistoffer og udviklingen af bivirkninger i relation til immunsystemet. En immunreaktion over for eptoterminal alfa skal imidlertid tages i betragtning, og passende validerede tests for tilstedeværelse af antistoffer i serum skal udføres i tilfælde, hvor der er mistanke om en immun-medieret bivirkning, inklusive tilfælde, hvor lægemidlet er ineffektivt.

Opgenra er kun beregnet til engangsbrug hos hver enkelt patient. Gentagen brug af lægemidlet kan ikke anbefales. Undersøgelser med anti-OP-1-antistoffer viste nogen krydsreaktivitet med de nært

beslægtede knoglemorfogenetiske proteiner BMP-5 og BMP-6. Anti-OP-1-antistoffer har evnen til som minimum at neutralisere *in vitro*-biologisk aktivitet på BMP-6. Hvis Opgenra genadministreres, kan der derfor være en risiko for udvikling af autoimmunitet mod de endogene BMP-proteiner.

#### Nyre- og leverinsufficiens

Der er begrænset erfaring med brug af lægemidlet hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Derfor tilrådes det, at der hos sådanne patienter udvises forsigtighed ved brugen af Opgenra.

#### Brug i columna cervicalis

Kliniske undersøgelser, der undersøger lægemidlets effektivitet og sikkerhed ved kirurgi af columna cervicalis, er ikke blevet udført; dets brug udenfor rygradens lumbale område kan derfor ikke anbefales.

#### Brug med fyldningsmateriale til knogledefekter

Samtidig brug af Opgenra med et syntetisk fyldningsmateriale til knogledefekter frarådes (se afsnit 4.5).

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Overvågningsdata indsamlet efter markedsføringen inkluderer rapporter om, at brugen af lægemidlet i kombination med et syntetisk fyldningsmateriale til knogledefekter kan medføre en forøgelse af lokal inflammation, infektion og lejlighedsvis migration af de implanterede materialer (se afsnit 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### *Kvinder i fertil alder*

Kvinder i den fertile alder skal informeres om at bruge et effektivt præventionsmiddel i mindst 2 år efter behandlingen. Kvinder i den fertile alder bør oplyse deres læge om muligheden for graviditet forud for behandling med Opgenra.

#### Graviditet

Der er blevet udført undersøgelser på dyr, som ikke udelukker mulige indvirkninger af anti-OP-1-antistoffer på embryoføtal udvikling (se afsnit 5.3). På grund af de ukendte risici for fosteret i forbindelse med potentiel udvikling af neutraliserende antistoffer over for OP-1 protein, bør lægemidlet ikke bruges ved graviditet, medmindre de potentielle fordele retfærdiggør de potentielle risici for fosteret (se afsnit 5.3).

#### Amning

I dyreundersøgelser er udskillelse af IgG-klasse anti-OP-1-antistoffer i modermælk blevet påvist. Da human IgG udskilles i human mælk, og potentialet for skade på spædbarnet er ukendt, bør kvinder ikke amme, mens de bliver behandlet med Opgenra (se afsnit 5.3). Lægemidlet bør kun anvendes til ammende kvinder, hvis den ansvarlige læge skønner, at fordelene herved mere end opvejer risiciene. Det anbefales at afbryde amningen efter behandling.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Opgenra har ingen kendt farmakologisk virkning på neuromotorisk koordination eller præstation, og det er derfor usandsynligt, at det vil ændre allerede eksisterende evner til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Opgenra implanteres under et invasivt kirurgisk indgreb, der udføres under generel anæstesi. Bivirkninger, der er blevet registreret under de kliniske undersøgelser efter sådanne indgreb, og som ikke er specifikt kausalt forbundet med de implanterede materialer, omfattede overfladisk sårinfektion, sår-dehiscens, osteomyelitis, komplikationer ved mekanisk støtte, hæmatoomdannelse, kvalme, opkastning, feber og smerter. Hyppigheden og sværhedsgraden af postoperative bivirkninger var omtrent den samme i både test- og kontrolgrupperne. Mønsteret af urelaterede postoperative bivirkninger varierede med omfanget af kirurgisk traume, behandlingskomplikationer og patientens præoperative helbred.

### Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger blev rapporteret som muligvis kausalt forbundet med Opgenra. Hyppigheden af bivirkninger, som er anført i tabellen nedenfor, er baseret på den følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), kendes ikke (kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data).

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme                      | Almindelig: postoperativ infektion                                                                                                                                                                                                                                              |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig: lokal hævelse,<br>Ikke kendt: komplikationer på implantationssted (f.eks. absces, forhærdning på implantationssted, smerte, ødeme, pyreksi)                                                                                                                    |
| Immunsystemet                                           | Ikke kendt: overfølsomhed, urticaria                                                                                                                                                                                                                                            |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer     | Almindelig: sårruptur, sekretion, pseudoartrose<br>Ikke almindelig: produktmigration, når det blandes med syntetiske fyldningsmaterialer til knogledefekter, seroma<br>Ikke kendt: komplikationer efter indgreb (f.eks. udflåd efter indgreb, hævelse, andre sårkomplikationer) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv                       | Almindelig: øget knogledannelse (heterotop knogledannelse)<br>Ikke kendt: osteolyse                                                                                                                                                                                             |
| Hud og subkutane væv                                    | Almindelig: erytem                                                                                                                                                                                                                                                              |

### Eksisterende komorbiditet

I forsøgspopulationerne oplevede nogle patienter med hyppigt forekommende præeksisterende komorbiditet (for eksempel kardiovaskulære, respiratoriske eller urogenitale sygdomme, neoplasmer) eksacerbationer af deres forudgående sygdom under den langvarige (tre år) opfølgingsperiode. Patienter med kendt anamnese med hjertesygdom eller hyppige infektioner skal identificeres og observeres nøje efter kirurgi.

### Interaktion med fyldningsmaterialer til knogledefekter

Overvågningsdata indsamlet efter markedsføringen inkluderer rapporter om, at brugen af lægemidlet i kombination med et syntetisk fyldningsmateriale til knogledefekter kan medføre en forøgelse af lokal inflammation, infektion og lejlighedsvis migration af de implanterede materialer.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

## 4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, knoglemorfogenetiske proteiner, ATC-kode: M05BC02

Opgenra er et osteoinduktivt og osteokonduktivt medicinsk implantat.

Eptoterminal alfa, det aktive stof, starter knogledannelsen ved at inducere celledifferentiering i mesenchymale celler, der hentes til implantatstedet fra knoglemarv, periost og muskler. Når det aktive stof er bundet på celleoverfladen, påføres en kaskade af cellulære virkninger, der fører til dannelse af chondroblaster og osteoblaster, der spiller en vigtig rolle i knogledannelsesprocessen. Kollagenmatrix er uopløselig og består af partikler med en størrelse på mellem 75-425 µm. Dette giver et egnet bioresorberbart stativ til forankring, afhængigt af den celleproliferation og de differentieringsprocesser, der er påført af det aktive stof. Carmellose giver lægemidlet en kitagtig konsistens, som gør det nemmere at forme og placere på hver side af rygraden. De cellulære virkninger, der påføres af det aktive stof, finder sted inden for produktmatrix. Matrix er også osteokonduktiv, og den giver mulighed for, at knoglevæv kan vokse ind i det defekte område fra den omgivende, sunde knogle.

Det pivotale studie med 295 patienter involverede uinstrumenteret posterolateral lumbar spinalfusion hos 208 patienter behandlet med Opgenra.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der foreligger ingen data om farmakokinetikken for det aktive stof hos mennesker. Resultaterne af implantationsforsøg på dyr viser imidlertid, at det aktive stof eptoterminal alfa frigives fra implantatstedet over adskillige uger og aldrig når et højere niveau end 3% af den samlede mængde, der er implanteret, i det perifere blod.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er gennemført undersøgelser med enkeltdoser og gentagne doser på en række forsøgsdyr (rotter og pattedyr). Resultaterne af disse undersøgelser viste ingen uforudsete eller systemiske virkninger af toksicitet i observationsperioden og efter indgift.

I en 2-års subkutan implantationsundersøgelse på rotter blev der som forventet set heterotop knogledannelse. Sarkom var forbundet med langtids-tilstedeværelse af heterotop knogle. Denne virkning, betinget fast karcinogenitet, er ofte set på rotter, hvor faste materialer (plast eller metal) blev implanteret subkutan.

Heterotop ossifikation sker almindeligvis hos mennesker som følge af en ulykke eller kirurgisk trauma på skelettet. Dette er blevet observeret efter brug (se afsnit 4.8). Der er dog intet, der tyder på, at heterotop ossifikation er forbundet med udvikling af sarkom hos mennesker.

Effekten af anti-OP-1-antistoffer på knoglehelingsprocessen blev undersøgt hos hunde med en defekt i to forskellige lange knogle, der blev behandlet med gentagne implantationer. Resultaterne af radiologiske og histologiske undersøgelser i denne undersøgelse viste knogleheling efter initial og gentagen eksponering i det samme dyr. Antistoffer over for OP-1 og bovint type-kollagen blev fundet efter begge eksponeringer. Det var ikke overraskende, at den maksimale koncentration af antistoffer

var højere efter den anden eksponering. Niveauet af antistof faldt ned mod baseline i løbet af opfølgningsperioden.

Kontrollerede undersøgelser af effekten af eksponering over for eptoterminal alfa på præ- og postnatal udvikling blev udført i kaninmodeller. Eptoterminal alfa i Freund's adjuvant blev først indgivet subkutan med booster doser givet efter 14 og 28 dage. Blod- og mælkeprøver blev indsamlet med regelmæssige mellemrum og analyseret ved hjælp af en fastfase, enzym-bundet immunoassay- test (ELISA). Påviselige niveauer af IgG- og IgM-antistoffer over for eptoterminal alfa havde udviklet sig og blev fundet i serum fra alle eksponerede voksne dyr. Antistoffer over for eptoterminal alfa blev fundet i sera fra samlet foster- og navlestrengsblod ved niveauer, som korrelerede med moderblodet. Antistoffer var påviselige hos voksne og afkom i løbet af drægtigheds- og dieperioden. Signifikant højere koncentrationer af IgG-klasse anti-OP-1-antistoffer blev konstateret i mælk under hele undersøgelsens postnatale fase til dagedag 28 (se afsnit 4.6).

En statistisk signifikant stigning i føtale misdannelser (skæve brystben) blev observeret hos kuld i den OP-1-immuniserede gruppe. Hyppigheden af misdannelser var imidlertid sammenlignelig med hyppigheden ved historiske kontroller. I en anden undersøgelse blev en forskel i kropsvægtsøgning observeret hos de immuniserede voksne hundyr mellem dagedag 14 til 21 i sammenligning med kontrollerne. Ungernes vægt i den behandlede gruppe blev noteret somværende lavere end vægten hos kontrolgruppen i observationsperioden. De kliniske implikationer af disse observationer ved human brug af det færdige lægemiddel er fortsat usikre (se afsnit 4.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Bovint kollagen.  
Carmellose.

### **6.2 Uforlideligheder**

Potentiel interaktion med Calstrux, et fyldningsmateriale til knogledefekter, er blevet rapporteret (se afsnit 4.5).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Det rekonstituerede lægemiddel produkt skal anvendes straks.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C),

Blisterne skal opbevares i yderpakningen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En enhed Opgenra leveres i to type I-hætteglas, lukket med en prop af butylgummi og påkrummet hætte af aluminium.

Hætteglassene holdes sterile i individuelle blisters og pakkes sammen i en ydre bakke og boks.

1 hætte, der indeholder 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalpha); 1 hætte, der indeholder 230 mg carmellose pulver.

Pakningsstørrelser:

- En pakning med en enkelt enhed med 1 hætteglas, der indeholder 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalpha) og 1 hætteglas, der indeholder 230 mg carmellose pulver
- En pakning med to enheder med 2 × 1 hætteglas indeholdende 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalpha) og 2 × 1 hætteglas indeholdende 230 mg carmellosepulver.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hver enhed af Opgenra består af to hætteglas med pulver, som først kombineres og derefter rekonstitueres med 2,5 ml natriumchlorid-injektionsvæske (9 mg/ml (0,9%)) inden brug. Når Opgenra er klargjort, skal det anvendes straks.

1. Tag hætteglassene ud af emballagen under anvendelse af steril teknik.
2. Løft vippelågene af plastic og tag de påkrympede hætter af hætteglassene. Vær forsigtig med de påkrympede hætter. Kanterne af de påkrympede hætter er skarpe og kan rive eller beskadige handsker.
3. Brug en tommelfinger til at vippe kanten af propperne op. Når vakuummet er brudt, fjernes propperne, mens hætteglassene holdes lodret for at hindre spild af indholdet.  
  
Sæt ikke en nål gennem propperne. Hvis propperne punkteres med en nål, kan det medføre, at partikler fra proppen kontaminerer lægemidlet.
4. Overfør indholdet af eptoterminalpha-hætteglasset og carmellose-hætteglasset til en steril skål. Lad være med at banke på bunden af hætteglasset ved overførsel af indholdet for at undgå brud på glasset.
5. Brug en steril sprøjte og tilsæt langsomt og forsigtigt 2,5 ml steril 9 mg/ml natriumchlorid-injektionsvæske (0,9% w/v) til den sterile skål.
6. Rør forsigtigt skålens indhold med en steril spatel for at blande det.
7. Den samme procedure skal følges for at klargøre lægemidlet til den kontralaterale side af ryggraden. Produktet skal anvendes omgående efter rekonstituering.
8. Debridér og foretag decapsulering af knoglen, således at det rekonstituerede lægemiddel har direkte kontakt med egnet væv.
9. Sørg for tilstrækkelig hæmostase til at sikre, at materialet forbliver på operationsstedet. Skyl operationsstedet som nødvendigt inden implantering af lægemidlet. Hvis det er praktisk muligt, gennemføres kirurgiske manipulationer på området inden implantation af produktet.
10. Fjern det rekonstituerede produkt fra den sterile skål med et sterilt instrument som f.eks. en spatel eller curette. Produktet skal have en letbearbejdelig og sammenhængende kitagtig konsistens.
11. Applicér forsigtigt produktet på det klargjorte sted på hver side af ryggraden over de dorsale flader af de tilstødende ryghvirvlers tværtappe.

12. Luk blødvævsdele omkring stedet med produktet ved hjælp af suturmateriale efter eget skøn. Lukningen er kritisk for, at produktet fastholdes og forbliver i området for den påtænkte fusion.
13. Anbring ikke noget dræn direkte på implantat- eller fusionsstedet. Anbring det om muligt subkutant.
14. Efter lukningen af bløddelsvævet omkring implantatet, skylles området om nødvendigt for at fjerne eventuelle partikler af lægemidlet, som kan have flyttet sig under lukningen af bløddelsvævet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

Tlf. +353 61 585100  
Fax +353 61 585151  
E-mail: [medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. februar 2009  
Dato for seneste fornyelse: 19. februar 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Opgenra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Olympus Biotech Corporation  
9 Technology Drive  
West Lebanon NH 03784  
USA

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

Trykte indlægsseddel for lægemidlet skal der anføres navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for frigivelsen af det parti bekymring.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

#### • Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med nationale ansvarlige myndigheder godkende detaljerne i et uddannelsesprogram for kirurger og implementere et sådant program nationalt for at sikre at:

Kirurgerne skal modtage uddannelsesmateriale med nedenstående indhold, inden produktet anvendes:

- En kopi af produktresumet
- En detaljeret beskrivelse af:
  - De anbefalede metoder til rekonstituering af produktet inden implantation
  - Forberedelse af det valgte paraspinale område, hvor implantationen skal udføres
  - Den anbefalede metode for placering af materialet plus kommentarer om vigtigheden af lokal hæmostase
  - Metoder til lukning af bløddelsvæv omkring implantatet. Produktinformationen indeholder sådan beskrivende tekst.
- Information om:
  - Overfølsomhed og antistofdannelse
  - Embryo-fostertoksicitet og nødvendigheden af, at kvinder i den fødedygtige alder anvender et effektivt præventionsmiddel i mindst 2 år efter implantationen
  - Risici for ektopisk knogledannelse
  - Interaktion med fyldningsmaterialer til knogledefekter
  - At produktet kun må anvendes én gang.
- oplysninger om overvågningsstudier efter markedsføringen, inklusive information om, hvordan patienter skal rekrutteres.

De kirurger, som har i sinde at anvende Opgenra, skal desuden modtage en dvd med et uddannelsesprogram, der indeholder animerede billeder af en operation på en patient, og som omfatter følgende information:

- Produktbeskrivelse
- Placering i sterilt område
- Åbning af sår (blødt og hårdt væv)
- Rekonstituering af produktet
- Forberedelse af implantationssted (hæmostase)
- Administration (implantation)
- Fastholdelse af det implanterede materiale (blødt væv)
- Instrumentering
- Sårlukning (drænage)
- Opfølgingsforanstaltninger

#### • Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

| Beskrivelse                                                                                                                                                                                                                                  | Tidsfrist     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende resultaterne af undersøgelsen eller undersøgelserne vedrørende langtidsikkerhed og -effekt på patienter, der behandles med Opgenra, samt den faktiske lægemiddelanvendelse i praksis. | December 2013 |

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERPAKNINGEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opgenra 3,3 mg pulver til suspension til implantation  
eptoterminalfa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 3,3 mg eptoterminalfa.  
Efter rekonstituering indeholder Opgenra 1 mg/ml eptoterminalfa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Bovint kollagen, carmellose.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til suspension til implantation.  
1 hætteglas, der indeholder 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa).  
1 hætteglas, der indeholder 230 mg carmellose.

4 hætteglas:  
2 x 1 hætteglas, der indeholder 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa)  
2 x 1 hætteglas, der indeholder 230 mg carmellose.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intraossøs anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).  
Det rekonstituerede lægemiddel skal anvendes umiddelbart.

Opbevar blistere i yderpakningen.

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Eventuelt ubrugt materiale eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

Tlf. +353 61 585100  
Fax +353 61 585151  
E-mail: medicalinfo@olympusbiotech.com

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/08/489/001

EU/1/08/489/002

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

Receptpligtigt lægemiddel.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Fritaget fra krav om brailleskrift

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****BLISTERFOLIE MED HÆTTEGLAS MED AKTIVT STOF I PULVERFORM****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opgenra 3,3 mg pulver til suspension til implantation  
eptoterminalfa

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 3,3 mg eptoterminalfa.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Bovint kollagen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til suspension til implantation.  
1 hætteglas, der indeholder 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa).

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intraossøs anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).  
Det rekonstituerede lægemiddel skal anvendes umiddelbart.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Eventuelt ubrugt materiale eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

Tlf. +353 61 585100  
Fax +353 61 585151  
E-mail: medicalinfo@olympusbiotech.com

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS MED AKTIVT STOF I PULVERFORM****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Opgenra 3,3 mg

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO****4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 g (3,3 mg eptotermin alfa)

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****BLISTER TIL HÆTTEGLAS MED CARMELLOSEPULVER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Carmellose pulver til suspension til implantation af Opgenra.  
Intraossøs anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen før brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

230 mg

**6. ANDET**

Må ikke åbnes før brug  
Det rekonstituerede lægemiddel skal anvendes straks.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS MED CARMELLOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Carmellose (Opgenra)

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO****4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

230 mg

**6. ANDET**

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>INFORMATIONSETIKET TIL HOSPITALSPERSONALE</b> |
|--------------------------------------------------|

Skal påhæftes patientens medicinske journal.

“{Patientens navn} har fået implanteret et medicinsk produkt, som indeholder eptoterminalfa, den {dd/mm/åååå}. Gentagen brug af dette knoglemorfogenetiske protein (BMP) frarådes.”

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

#### **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: information til patienten

### Opgenra 3,3 mg pulver til suspension til implantation eptoterminalfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De du får. Se sidst i afsnit punkt 4, hvordan De du indberetter bivirkninger

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De behandles med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt her. Se afsnit punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse.
2. Det skal De vide, før De behandles med Opgenra.
3. Sådan bliver De behandlet med Opgenra.
4. Bivirkninger.
5. Opbevaring.
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger.

#### 1. Virkning og anvendelse

Opgenra indeholder det aktive stof eptoterminalfa

Opgenra er en type medicin, der kaldes knoglemorfogenetisk protein (BMP). Denne gruppe lægemidler får nyt knoglevæv til at vokse på det sted, hvor kirurgen har placeret (implanteret) lægemidlet.

Opgenra implanteres hos voksne patienter med forskydning af rygraden (spondylolistese) i tilfælde, hvor behandling med knogletransplanteret fra Deres hofte (autograft) er mislykket eller ikke må anvendes.

#### 2. Det skal De vide før De behandles med Opgenra

##### De må ikke behandles med Opgenra,

- hvis De er allergisk over for eptoterminalfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis De har en kendt sygdom, der stammer direkte fra eller er rettet mod Deres eget væv (autoimmunsygdom), herunder Chrohns sygdom, leddegigt, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, Sjögrens syndrom og dermatomyositis / polymyositis.
- hvis De har en aktiv infektion i rygraden, eller har fået at vide, at De har en aktiv intern (systemisk) infektion.
- hvis De har utilstrækkelig huddækning og utilstrækkelig blodforsyning på indgrebsstedet (Deres læge skulle have underrettet Dem, hvis dette er tilfældet).
- hvis De tidligere er blevet behandlet med dette lægemiddel, eptoterminalfa eller et lignende lægemiddel.
- hvis De har svulster i indgrebsområdet.
- hvis De behøver en sammenføjning i rygsøjlen (spinalfusion) på grund af en stofskiftebetaget knoglesygdom eller svulster.
- hvis De modtager kemoterapi, strålebehandling eller behandling, som hæmmer dannelsen af antistof (immunsuppression).

- hvis det er et barn, der skal behandles (under 12 år).
- hvis De er ung (12-18 år), eller Deres skelet ikke er fuldt udviklet endnu (De vokser stadigvæk).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før De behandles med dette lægemiddel .

- Brug af dette lægemiddel er ikke en garanti for fusion; ekstra indgreb kan være påkrævede.
- Der er mulighed for, at nye antistoffer kan dannes i Deres krop, når dette lægemiddel anvendes. Der er risiko for, at de reducerer effekten af dette lægemiddel eller forårsager en immunsystemreaktion..
- Fortæl det til lægen eller kirurgen, hvis De tidligere er blevet behandlet med dette lægemiddel. Gentagen anvendelse af dette lægemiddel anbefales ikke. Laboratorieundersøgelser har vist, at der er en teoretisk risiko for, at De kan udvikle en allergisk reaktion (autoimmunitet) over for de naturlige (endogene) BMP-proteiner i kroppen ved gentagen eksponering over for dette lægemiddel.
- Fortæl det til lægen, hvis De tidligere har haft en lever- eller nyresygdom
- Fortæl det til lægen eller kirurgen, hvis De tidligere har haft hjerteproblemer eller ofte får infektioner, så lægen kan overvåge Dem nøje.
- Brug af Opgenra ved kirurgi i halsrygsøjlen er ikke blevet undersøgt. Brug af dette lægemiddel i halsrygsøjlen anbefales ikke.
- Brug af dette lægemiddel sammen med syntetisk knogleerstatningsmateriale anbefales ikke.

Tal med lægen eller kirurgen om disse forsigtighedsregler, inden De behandles med dette lægemiddel.

### **Brug af anden medicin sammen med Opgenra**

Fortæl altid lægen, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Brugen af dette lægemiddel sammen med syntetisk knogleerstatningsmateriale anbefales ikke. Hævelse og infektion efter brug af dette lægemiddel sammen med syntetisk knogleerstatningsmateriale er blevet rapporteret.

### **Graviditet og amning**

Opgenra må ikke administreres under graviditet, medmindre fordelene for moderen opvejer risikoen for det ufødte barn. Kvinder i den fødedygtige alder skal oplyse deres læge om muligheden for graviditet før behandling med dette lægemiddel. Kvinder i den fødedygtige alder anbefales at bruge et effektivt præventionsmiddel i 2 år efter behandling.

De må ikke amme Deres barn under behandlingen med dette lægemiddel. Da risikoen for skade på spædbørn, der ammes, er ukendt, bør kvinder ikke amme umiddelbart efter behandling med dette lægemiddel. Hvis De ammer, skal De kun behandles med dette lægemiddel, hvis den behandlende læge eller kirurg bedømmer, at fordelene for Dem opvejer risikoen for Deres barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Opgenra påvirker Deres evne til færdes sikkert i trafikken eller betjene maskiner..

## **3. Sådan bliver De behandlet med Opgenra**

Opgenra anvendes kun af en tilstrækkeligt kvalificeret kirurg under et indgreb, der sammenfører en del af rygraden (rygradsfusion). Dette udføres normalt under fuld narkose, så De vil ikke være vågen under indgrebet.

En lille mængde (en enhed) af dette lægemiddel rekonstitueres og placeres direkte på hver side af rygraden på det sted, som skal sammenføjes. Det omgivende muskelvæv lukkes derefter omkring den implanterede medicin, og det samme gælder huden oven på musklen. Denne specialiserede medicin

anvendes i stedet for et stykke af patientens egen knogle, som tages fra hoften (knogle-autotransplantat), til sammenføjning af ryggraden.

Den maksimale dosis af denne medicin bør ikke overstige 2 enheder (6,6 mg eptoterminalfa), da medicinens virkning og sikkerhed ved højere doser ikke er blevet undersøgt.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen, hvis De får følgende bivirkninger:

- Almindelige bivirkninger (påvirker 1 til 10 brugere ud af 100):
  - rødmen af huden (erytem)
  - øget knogledannelse eller knogledannelse uden for sammenføjningsområdet (heterotop knogledannelse) knogledannelse uden for sammenføjningsområdet (heterotop ossifikation)
  - ryggraden sammenføjes ikke (pseudoartrose) sårproblemer, inklusive infektion udflåd og bristning
- Ikke almindelige bivirkninger (påvirker 1 til 10 brugere ud af 1.000):
  - lokal hævelse, hævelse over implantatsstedet
  - væskeansamling i vævene (seroma)
  - produktet flytter sig (migrerer) (dette er blevet observeret, når produktet blev blandet med nogle syntetiske fyldningsmaterialer til knogledefekter).
- Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):
  - problemer ved implantatsstedet (f.eks. bylde dannelse, forhærdning, smerte, hævelse eller feber).
  - overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udflåd, hævelse eller andre sårkomplikationer).
  - knoglenedbrydning (osteolyse).

Nogle patienter, der tidligere har haft hjerteproblemer eller ofte får infektioner, fik det værre efter behandling med dette lægemiddel. Tal med lægen eller kirurgen, hvis De tidligere har haft hjerteproblemer eller ofte får infektioner, så lægen kan overvåge Dem nøje.

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

#### 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterne. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned. Opgebrug skal anvendes straks efter rekonstituering.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C),  
Opbevar blisterne i yderpakningen.

Hospitalets farmaceut eller kirurg er ansvarlig for korrekt opbevaring af produktet, både før og under dets brug, såvel som for korrekt bortskaffelse af dette.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Opgenra indeholder**

Aktive stof: eptoterminalfa (et rekombinant humant osteogent protein 1 fremstillet i en cellelinje fra kinesiske hamstres ovarier (CHO)).

Øvrige indholdsstoffer: bovint (fra okser) collagen og carmellose.

Et hætteglas med dette lægemiddel indeholder 1 g pulver med 3,3 mg eptoterminalfa og hjælpestoffet bovint kollagen. Det andet hætteglas indeholder hjælpestoffet carmellose.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

En enhed Opgenra pulver til suspension til implantation leveres som to separate pulvere. Pulveret, der indeholder det aktive stof, og hjælpestoffet bovint kollagen er et hvidt til rødt granulatpulver; carmellosepulveret er et gullighvidt pulver.

Pulverne leveres i hætteglas af glas. Hvert hætteglas er fastgjort i en steril blister. Hver yderpakning indeholder et hætteglas, der indeholder 1 g pulver med 3,3 mg eptoterminalfa og et hætteglas, der indeholder 230 mg carmellosepulver.

#### Pakningsstørrelser:

- En pakning med en enkelt enhed med 1 hætteglas, der indeholder 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa) og 1 hætteglas, der indeholder 230 mg carmellosepulver
- En pakning med to enheder med 2 × 1 hætteglas indeholdende 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa) og 2 × 1 hætteglas indeholdende 230 mg carmellosepulver.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Tlf. +353-61-585100

Fax +353-61-585151

E-mail: [medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

#### Fremstiller

Olympus Biotech International Limited  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irland

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret den {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

#### **BILAG IV**

##### **Begrundelse for yderligere fornyelse**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Begrundelse for yderligere fornyelse

CHMP anbefaler en fornyelse i yderligere fem år med følgende begrundelse, der tager udgangspunkt i bivirkningsovervågning: Den kliniske erfaring med dette produkt i forbindelse med den valgte indikation har været yderst begrænset inden for EU i løbet af den første 5-årige markedsføringstilladelsesperiode. Der har ganske vist været en begrænset eksponering på grund af en sen og begrænset markedsføring af produktet (først lanceret i EU i august 2011 og kun markedsført i få medlemslande). Derudover er der behov for at foretage studier, efter markedsføringstilladelsen er givet, med henblik på at undersøge Opgenras langvarige sikkerhed og effekt samt undersøge den faktiske lægemiddelbrug i "virkeligheden" for yderligere at kunne beskrive produktets sikkerheds- og effektprofil.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret