

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opgenra 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 1 g Pulver mit 3,3 mg Eptoterminalfa*.

Nach der Rekonstitution enthält Opgenra 1 mg/ml Eptoterminalfa.

*Eptoterminalfa ist humanes rekombinantes osteogenes Protein 1 (OP-1), das in Zelllinien aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension.

Das den Wirkstoff enthaltende Pulver ist weiß bis weißlich und granulatförmig.

Das den sonstigen Bestandteil Carmellose (Carboxymethylcellulose) enthaltende Pulver ist gelblich weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Opgenra ist indiziert für die posterolaterale Lendenwirbelsäulenversteifung bei erwachsenen Patienten mit Spondylolisthesis, bei denen ein autologes Transplantat keinen Erfolg hatte oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur von einem entsprechend qualifizierten Chirurgen angewendet werden.

Dosierung

Opgenra ist bei jedem Patienten nur für eine einmalige Anwendung vorgesehen. Die Behandlung erfordert einen einmaligen chirurgischen Eingriff. Zur Versteifung einer einzelnen Ebene der Lendenwirbelregion der Wirbelsäule wird auf jeder Seite der Wirbelsäule eine Einheit des Arzneimittels implantiert. Die Höchstdosis für den Menschen soll 2 Einheiten nicht übersteigen, weil die Wirksamkeit und Sicherheit einer Wirbelsäulenversteifung, die den Einsatz höherer Dosen erfordert, nicht belegt ist.

Kinder und Jugendliche

Opgenra ist kontraindiziert bei Kindern (< 12 Jahre), Jugendlichen (12 – 18 Jahre) und Patienten mit noch nicht ausgereiftem Skelett (siehe Abschnitt 4.3).

Nieren-/Leberfunktionsstörungen

Vorsicht ist angezeigt, wenn Opgenra bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Anwendung:

Zur intraossären Anwendung

Das rekonstituierte Arzneimittel wird nach chirurgischer Präparation der betreffenden Stelle direkt in die Lendenwirbelregion der Wirbelsäule platziert. Das umgebende Weichteilgewebe wird dann um das Implantat herum geschlossen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Opgenra darf nicht bei Patienten angewendet werden, die:

- eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile haben;
- eine Autoimmunkrankheit, einschließlich Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis haben;
- eine aktive Infektion an der Stelle der Wirbelsäulenversteifung oder eine Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen haben;
- eine unzureichende Hautabdeckung und Vaskularität an der Stelle der Wirbelsäulenversteifung aufweisen;
- früher bereits mit einem BMP-Produkt (Bone Morphogenetic Protein; knochenmorphogenes Protein) behandelt worden sind;
- eine aktive bösartige Erkrankung haben oder sich einer Behandlung wegen einer bösartigen Erkrankung unterziehen
- aufgrund einer metabolischen Knochenerkrankung oder eines Tumors eine Arthrodeese benötigen.

Opgenra ist kontraindiziert bei Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren, Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren und Patienten mit noch nicht ausgereiftem Skelett.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es kann nicht garantiert werden, dass die Anwendung von Opgenra eine Wirbelsäulenversteifung bewirkt; es können weitere Operationen erforderlich werden.

Eindämmung

Von der Versteifungsstelle gelöstes Material kann zu ektopischer Ossifikation in den umliegenden Geweben führen und Komplikationen hervorrufen. Opgenra darf daher nur bei ausreichender Sicht und mit größter Sorgfalt auf die Versteifungsstelle aufgebracht werden. Es ist besonders darauf zu achten, dass Opgenra nicht durch Irrigation, mangelnden Verschluss des umliegenden Gewebes oder unzureichende Hämostase austritt. Aus CT-Untersuchungen geht hervor, dass es nach der Operation zu einer signifikanten medialen Verlagerung von Opgenra kommen kann, die unter Umständen zu einer medialen Knochenbildung führt. Dieser Umstand sollte bei der computertomographischen oder röntgenologischen Nachuntersuchung der Patienten berücksichtigt werden.

Immunreaktion

In einer klinischen Studie mit dem Arzneimittel wurden bei 194 von 207 (94%) mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten Antikörper gegen das Protein Eptoterminal alfa nachgewiesen, gegenüber 18 von 86 (21%) der mit einem autologen Knochentransplantat behandelten Gruppe (Kontrollgruppe). Innerhalb der Testgruppe bildeten 26% der Patienten Antikörper mit neutralisierender Kapazität im Vergleich zu 1% in der Kontrollgruppe. Die Hauptantikörperreaktion wurde 3 Monate nach der Behandlung beobachtet. Zwei Jahre nach der Behandlung gab es keine Patienten mit neutralisierenden Antikörpern. Die klinische Bedeutung dieser Antikörper ist nicht bekannt. Die Ergebnisse der klinischen Studie deuten darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen den neutralisierenden Antikörpern und der Entwicklung von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf das Immunsystem gibt. Eine Immunantwort auf Eptoterminal alfa sollte in Erwägung gezogen werden und in Fällen, in denen Verdacht auf eine Nebenwirkung mit immunologischem Hintergrund besteht, und auch in Fällen, in denen das Arzneimittel unwirksam ist, sollte mit geeigneten validierten Tests auf Vorhandensein von Antikörpern im Serum geprüft werden.

Opgenra ist bei jedem Patienten nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Die wiederholte Anwendung des Arzneimittels kann nicht empfohlen werden. In Studien mit Anti-OP-1-Antikörpern wurde eine gewisse Kreuzreaktivität mit den eng verwandten knochenmorphogenen Proteinen BMP-5 und BMP-6 nachgewiesen. Anti-OP-1-Antikörper können die biologische Aktivität *in vitro* zumindest von BMP-6 neutralisieren. Deshalb kann bei einer erneuten Anwendung von Opgenra eine Gefahr für die Entstehung einer Autoimmunität gegenüber den endogenen BMP-Proteinen bestehen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vor und deshalb ist bei der Anwendung an solchen Patienten Vorsicht geboten.

Anwendung an der Halswirbelsäule

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Operationen an der Halswirbelsäule durchgeführt; demzufolge kann die Anwendung in Bereichen außerhalb der Lendenwirbelsäule nicht empfohlen werden.

Anwendung mit synthetischen Knochenfüllern

Die gleichzeitige Anwendung von Opgenra mit einem synthetischen Knochenfüller wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Anwendungsbeobachtungsdaten umfassen Berichte, dass die Anwendung des Arzneimittels in Kombination mit einem synthetischen Knochenfüller zu einer Zunahme lokaler Entzündungen, Infektionen und gelegentlicher Migration des implantierten Materials führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie für den Zeitraum von mindestens 2 Jahren nach der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden müssen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten ihren Arzt vor der Behandlung mit Opgenra über die Möglichkeit einer Schwangerschaft informieren.

Schwangerschaft

Die durchgeführten tierexperimentellen Studien konnten mögliche Wirkungen der Anti-OP-1-Antikörper auf die embryo-fötale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3) nicht ausschließen. Auf Grund der unbekannten Risiken für den Fötus durch die mögliche Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen das OP-1-Protein soll das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt die potenziellen Risiken für den Fötus (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Anti-OP-1-Antikörper der IgG-Klasse in die Milch ausgeschieden werden. Da humane IgG beim Menschen in die Muttermilch sezerniert werden und nicht bekannt ist, welche möglichen Schäden dadurch beim Säugling auftreten können, sollten Frauen während der Behandlung mit Opgenra abstillen (siehe Abschnitt 5.3). Das Arzneimittel darf bei stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der Nutzen die Risiken übersteigt. Es wird empfohlen, nach der Behandlung nicht mehr zu Stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opgenra hat keine bekannte pharmakologische Wirkung auf die neuromotorische Koordination oder Leistungsfähigkeit und demzufolge ist eine Beeinflussung der vorhandenen Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Opgenra wird im Rahmen eines invasiven operativen Eingriffs unter Vollnarkose implantiert. Als unerwünschte Ereignisse, die nicht speziell auf das implantierte Material zurückzuführen sind, wurden in klinischen Studien nach einem solchen Eingriff z.B. oberflächliche Wundinfektionen, Dehiszenz, Osteomyelitis, Komplikationen mit der mechanischen Unterstützung, Hämatome, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Schmerzen beobachtet. Die Häufigkeit und Schwere der postoperativen unerwünschten Ereignisse war in der Test- und Kontrollgruppe vergleichbar. Das Muster der nicht mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse fiel je nach Ausmaß des chirurgischen Traumas, den Komplikationen des Operationsverfahrens und der präoperativen Gesundheit des Patienten unterschiedlich aus.

Tabellarische Liste unerwünschter Reaktionen

Für folgende unerwünschte Reaktionen wurde über einen möglichen ursächlichen Zusammenhang mit Opgenra berichtet. Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Häufigkeiten der unerwünschten Reaktionen beruhen auf folgender Konvention:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: postoperative Infektionen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: lokalisierte Schwellungen Nicht bekannt: Komplikationen an der Operationsstelle (z. B. Abszess, Verhärtung der Implantationsstelle, Schmerzen, Ödeme, Pyrexie)
Störungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Hypersensitivität, Urtikaria

Verletzung, Vergiftung und Komplikationen des Eingriffs	Häufig: Wunddehiszenz, Sekretion, Pseudarthrose Gelegentlich: Migration des Produkts bei Anwendung zusammen mit synthetischen Knochenfüllern, Serom Nicht bekannt: Komplikationen nach dem Verfahren (z.B. Sekretion nach dem Eingriff, Schwellung oder andere Wundkomplikationen)
Muskuloskeletale Störungen und Störungen des Bindegewebes	Häufig: erhöhte Knochenbildung (heterotopische Knochenbildung) Nicht bekannt: Osteolyse
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	Häufig: Erythem

Vorbestehende Begleiterkrankungen

Bei den Studienkollektiven traten während der Langzeitbeobachtung (drei Jahre) bei manchen Patienten mit gemeinsamen vorbestehenden Begleiterkrankungen (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane, Neoplasmen) Verschlechterungen ihrer vorbestehenden Krankheit auf. Patienten mit bekannter Vorgeschichte mit Herzerkrankungen oder häufigen Infektionen müssen ermittelt und nach der Operation genauer überwacht werden.

Wechselwirkung mit Knochenfüllern

Im Zuge der Anwendungsbeobachtungen gab es Berichte darüber, dass die Verwendung des Medizinprodukts zusammen mit synthetischen Knochenfüllern zu erhöhter lokaler Entzündung, Infektion und gelegentlich zur Migration des implantierten Materials führen kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Medikamente zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Knochenmorphogene Proteine, ATC-Code: M05BC02

Opgenra ist ein osteoinduktives und osteokonduktives Arzneimittel.

Der Wirkstoff Eptotermin alfa initiiert die Knochenbildung durch Induktion der Ausdifferenzierung mesenchymaler Zellen, die aus Knochenmark, Periost und Muskel zur Implantationsstelle rekrutiert werden. Nach der Bindung an die Zelloberfläche induziert der Wirkstoff eine Kaskade zellulärer Vorgänge, die zur Bildung von Chondroblasten und Osteoblasten führen. Diese Zelltypen spielen eine Schlüsselrolle im Knochenbildungsprozess. Die Kollagenmatrix ist unlöslich und besteht aus Partikeln in einer Größe von 75-425 µm. Sie liefert ein geeignetes biologisch resorbierbares Gerüst für die auf Verankerung angewiesenen Zellproliferations- und -differenzierungsprozesse, die durch den Wirkstoff induziert werden. Die Carmellose verleiht dem Arzneimittel eine kittartige Konsistenz,

sodass es sich leichter formen und auf beiden Seiten der Wirbelsäule platzieren lässt. Die durch den Wirkstoff induzierten zellulären Vorgänge spielen sich in dieser Kollagenmatrix ab. Die Matrix wirkt auch osteokonduktiv und ermöglicht dem Knochen ein Einwachsen aus dem umliegenden gesunden Knochengewebe in das Gebiet des Defekts.

Die zulassungsrelevante Studie an 295 Patienten beinhaltete eine nicht instrumentierte posterolaterale Lendenwirbelsäulenversteifung bei 208 Patienten, die mit Opgenra behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik des Wirkstoffs beim Menschen vor. Ergebnisse aus Implantationsstudien an Tieren zeigen aber, dass der Wirkstoff Eptoterminal alfa über einen Zeitraum von mehreren Wochen an der Implantationsstelle freigesetzt wird und im peripheren Blut nie eine höhere Konzentration als 3% der implantierten Gesamtmenge erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden Einzeldosis- und Mehrfachdosisstudien an einer Reihe von Tiermodellen (Ratten und Primaten) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten keine unerwarteten oder systemischen toxischen Effekte nach der Gabe und während des Beobachtungszeitraums.

In einer 2 Jahre dauernden Studie mit subkutaner Implantation an Ratten war erwartungsgemäß heterotrope Knochenbildung zu beobachten. Bei längerfristigem Bestehen von heterotropen Knochen kam es zu Sarkomen. Diese Wirkung, die als „Solid-State-Karzinogenität“ bezeichnet wird, wurde schon häufig bei Ratten beobachtet, wenn feste Materialien (Kunststoffe oder Metalle) subkutan implantiert wurden.

Nach einem unfallbedingten oder chirurgischen Trauma des Skeletts kommt es beim Menschen häufig zu heterotroper Ossifikation. Sie wurde auch nach der Anwendung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gibt jedoch keine Hinweise, dass beim Menschen ein Zusammenhang zwischen heterotroper Ossifikation und der Entwicklung von Sarkomen besteht.

Die Wirkung von Anti-OP-1-Antikörpern auf den Knochenheilungsprozess wurde an Hunden untersucht, bei denen zwei Defekte an langen Röhrenknochen mit wiederholten Implantationen behandelt wurden. Die Ergebnisse der radiologischen und histologischen Untersuchungen in dieser nicht-klinischen Studie zeigten Knochenheilung bei der ersten und bei wiederholter Exposition im selben Tier. Antikörper gegen OP-1 und gegen Kollagen vom Rinderknochen vom Typ 1 wurden nach beiden Expositionen festgestellt. Die Spitzenkonzentration der Antikörper war nach der zweiten Implantation höher, was nicht überraschend war. Die Antikörperspiegel nahmen im Nachbeobachtungszeitraum wieder in Richtung Ausgangswert ab.

An Kaninchen-Modellen wurden kontrollierte Studien zu den Wirkungen der Exposition gegenüber Eptoterminal alfa auf die prä- und postnatale Entwicklung durchgeführt. Eptoterminal alfa in Freund'schem Adjuvans wurde zunächst subkutan verabreicht und nach 14 und 28 Tagen wurden Booster-Dosen gegeben. In regelmäßigen Abständen wurden Blut- und Milchproben gesammelt und mithilfe eines Festphasen-ELISA (Enzyme-linked Immunoassay) ausgewertet. Es bildeten sich nachweisbare Konzentrationen von IgG- und IgM-Antikörpern gegen Eptoterminal alfa, die im Serum aller exponierten adulten Tiere nachgewiesen wurden. Antikörper gegen Eptoterminal alfa wurden in Seren von gepooltem Fötal- und Nabelschnurblut in Konzentrationen nachgewiesen, die mit denen des maternalen Blutes korrelierten. In der Trächtigkeits- und in der Laktationsphase wurden bei adulten Tieren und bei den Nachkommen Antikörper nachgewiesen. Signifikant hohe Titer von Anti-OP-1-Antikörpern der IgG-Klasse wurden in der Milch in der gesamten Studie zur postnatalen Phase bis zum 28. Tag der Laktation nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.6).

Ein statistisch signifikanter Anstieg von fötalen Missbildungen (Fehlstellung der Sternebrae) wurde in den Würfen der OP-1-immunisierten Gruppe festgestellt. Die Mißbildungsrate war jedoch vergleichbar mit der von historischen Kontrollen. In einer anderen Studie wurde bei immunisierten

adulten weiblichen Tieren ein Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen dem 14. und dem 21. Tag der Laktation im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet. Das Körpergewicht der Nachkommen in der behandelten Gruppe war im Beobachtungszeitraum geringer als das der Kontrollgruppe. Die klinischen Schlussfolgerungen dieser Beobachtungen für die Anwendung des fertigen Arzneimittels am Menschen bleiben ungewiss (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kollagen (Rinderknochen)
Carmellose

6.2 Inkompatibilitäten

Es liegen Berichte über mögliche Interaktionen mit Calstrux, einem Knochenfüller, vor (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das rekonstituierte Arzneimittelprodukt soll sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Einheit von Opgenra wird in zwei Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas geliefert, die mit einem Butylgummi-Stopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen sind.

Die Durchstechflaschen werden in Einzelblisterpackungen steril gehalten und sind gemeinsam in einer äußeren Schale und Schachtel verpackt.

Eine Durchstechflasche enthält 1 g Pulver (3,3 mg Eptoterminalfa); eine Durchstechflasche enthält 230 mg Carmellosepulver.

Packungsgrößen:

- eine Einzelpackung mit einer Einheit, die 1 Durchstechflasche mit 1 g Pulver (3,3 mg Eptoterminalfa) und eine Durchstechflasche mit 230 mg Carmellosepulver enthält.
- eine Packung mit zwei Einheiten, die 2 x 1 Durchstechflasche mit 1 g Pulver (3,3 mg Eptoterminalfa) und 2 x 1 Durchstechflasche mit 230 mg Carmellosepulver enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Einheit Opgenra besteht aus zwei Durchstechflaschen mit Pulver, die zuerst kombiniert und dann mit 2,5 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion für die Anwendung zubereitet werden. Opgenra nach der Zubereitung unverzüglich verwendet werden.

1. Entnehmen Sie die Durchstechflaschen unter Einhaltung steriler Techniken aus der Verpackung.
2. Heben Sie den Plastikdeckel an und entfernen Sie die Bördelkappen von den Durchstechflaschen. Gehen Sie vorsichtig mit den Bördelkappen um. Die Ränder der Bördelkappen sind scharf und können in den Handschuh schneiden oder diesen anderweitig beschädigen.
3. Drücken Sie den Stopfenrand mit dem Daumen nach oben. Sobald das Vakuum gebrochen ist, entfernen Sie den Stopfen der Durchstechflasche. Halten Sie dabei die Durchstechflasche aufrecht, damit kein Inhalt verloren geht.

Führen Sie keine Nadel durch den Stopfen ein. Durch Punktion des Stopfens mit einer Nadel kann das Arzneimittel durch Partikel des Stopfenmaterials verunreinigt werden.
4. Geben Sie den Inhalt der Durchstechflasche mit Eptoterminalpha und der Durchstechflasche mit Carmellose in eine sterile Schüssel. Um ein Zerbrechen der Durchstechflasche zu vermeiden, klopfen Sie beim Transfer des Inhalts nicht mit dem Finger gegen den Boden der Durchstechflasche.
5. Geben Sie mithilfe einer sterilen Spritze 2,5 ml sterile isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionen langsam und vorsichtig in die sterile Schüssel.
6. Rühren Sie den Inhalt der Schüssel vorsichtig mit einem sterilen Spatel um, damit er sich besser vermischt.
7. Bereiten Sie das Arzneimittel für die andere Seite der Wirbelsäule nach derselben Methode vor. Opgenra soll sofort nach der Rekonstitution verwendet werden.
8. Entfernen Sie fibröses, nekrotisches und sklerotisches Gewebe und die Kortikalis des Knochens, sodass das rekonstituierte Arzneimittel in direkten Kontakt mit lebensfähigem Gewebe gelangt.
9. Sorgen Sie für eine ausreichende Hämostase, sodass das Material an der Stelle des Eingriffs verbleibt. Wenn nötig, spülen Sie die Stelle des Eingriffs vor der Implantation des Arzneimittels. Alle operativen Maßnahmen sollten, sofern möglich, vor der Implantation von Opgenra abgeschlossen werden.
10. Nehmen Sie das rekonstituierte Arzneimittel mit einem sterilen Instrument, wie z.B. einem Spatel oder eine Kürette, aus der sterilen Schüssel heraus. Opgenra soll eine knetbare, zusammenhängende kittartige Konsistenz haben.
11. Tragen Sie Opgenra vorsichtig auf die präparierten Stellen zu beiden Seiten der Wirbelsäule auf, wobei die dorsalen Flächen der angrenzenden Querfortsätze überbrückt werden.
12. Verschließen Sie das Weichteilgewebe um die Stelle mit Opgenra mit entsprechendem Nahtmaterial. Das Verschließen ist entscheidend für den Verbleib von Opgenra in dem Bereich, wo eine Versteifung beabsichtigt ist.
13. Legen Sie keine Drainage direkt in das Implantat oder an die Versteifungsstelle. Platzieren Sie sie nach Möglichkeit subkutan.
14. Spülen Sie, wenn nötig, das Operationsfeld nach dem Verschließen des Bindegewebes um das Implantat, um etwaige zurückgebliebene Reste des Arzneimittels, die möglicherweise während des Verschließens des Bindegewebes disloziert wurden, zu entfernen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Tel.: +353 61 585100
Fax: +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat mit den zuständigen nationalen Behörden die Einzelheiten eines Schulungsprogramms für Chirurgen zu vereinbaren und muss ein solches Programm landesweit durchführen, um folgendes sicherzustellen:

Vor der Anwendung von Opgenra sollen die Chirurgen folgendes Schulungsmaterial erhalten:

- eine Kopie der Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation)
- eine ausführliche Beschreibung der:
 - empfohlenen Methoden für die Zubereitung von Opgenra vor der Implantation
 - Präparation der ausgewählten paraspinalen Stelle, an der die vorgesehene Implantation erfolgen soll
 - empfohlenen Art der Platzierung des Materials zusammen mit Hinweisen zur Bedeutung der lokalen Hämostase
 - Methoden für das Schließen des Weichgewebes um das Implantat. Diese Beschreibungen sind in der Fachinformation enthalten.
- Informationen über:
 - Überempfindlichkeit und Antikörperbildung
 - die Toxizität für Embryo/Feten und die Notwendigkeit zur Anwendung effektiver Empfängnisverhütungsmethoden für die Dauer von 2 Jahren nach der Implantation für gebärfähige Frauen
 - Risiken einer ektopischen Knochenbildung
 - Wechselwirkungen mit Knochenfüllern
 - und der Hinweis, dass Opgenra nur einmal verwendet werden darf.
- Einzelheiten zu den Anwendungsbeobachtungsstudien mit Informationen zur Aufnahme von Patienten

Außerdem sollen Chirurgen, die beabsichtigen, Opgenra zu verwenden, vor der Anwendung eine Trainings-DVD mit Animationen einer Operation an einem Patienten und folgenden Informationen erhalten:

- Produktbeschreibung
- Platzierung in ein steriles Feld
- Wundöffnung (weiche und harte Gewebe)
- Zubereitung von Opgenra
- Präparation des Implantatfeldes (Hämostase)
- Verabreichung (Implantation)
- Einschluss des implantierten Materials (Weichgewebe)
- Instrumentierung
- Wundschluss (Drainage)
- Nachsorgemaßnahmen

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Zulassung hat einer Studie oder Studien, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Opgenra behandelt und auch	Dezember 2018

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opgenra 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension
eptotermin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 3,3 mg Eptotermin alfa.
Nach der Rekonstitution enthält Opgenra 1 mg/ml Eptotermin alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Kollagen (Rinderknochen), Carmellose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension.
1 Durchstechflasche enthält 1 g Pulver (3,3 mg Eptotermin alfa).
1 Durchstechflasche enthält 230 mg Carmellose.

4 Durchstechflaschen:
2 x 1 Durchstechflasche enthält mit 1 g Pulver (3,3 mg Eptotermin alfa).
2 x 1 Durchstechflasche enthält mit 230 mg Carmellose.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intraossären Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Das rekonstituierte Arzneimittelprodukt soll sofort verwendet werden.

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

Tel.: +353 61 585100
Fax: +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/489/001

EU/1/08/489/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch- B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNISSEN

BLISTERPACKUNGSFOLIE DER DURCHSTECHFLASCHE FÜR DAS WIRKSTOFFPULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opgenra 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension
Eptotermin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 3,3 mg Eptotermin alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Kollagen (Rinderknochen)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension.
1 Durchstechflasche enthält 1 g Pulver (3,3 mg Eptotermin alfa).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intraossären Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Das rekonstituierte Arzneimittelprodukt soll sofort verwendet werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

Tel.: +353 61 585100
Fax: +353 61 585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE DES WIRKSTOFFPULVERS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Opgenra 3,3 mg

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 g (3,3 mg eptotermin alfa)

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BLISTERPACKUNG FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE MIT CARMELLOSE-PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Carmellose-Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension für Opgenra.
Zur intraossären Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

230 mg

6. WEITERE ANGABEN

Nicht vor Gebrauch öffnen.
Das rekonstituierte Arzneimittelprodukt soll sofort verwendet werden.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**CARMELLOSE-DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Carmellose (Opgenra)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

230 mg

6. WEITERE ANGABEN

INFORMATIONSAUFKLEBER FÜR MEDIZINISCHES PERSONAL

Auf die Krankenakte des Patienten aufzukleben.

“{Name des Patienten} wurde am {TT/MM/JJJJ} ein Arzneimittel implantiert, das Eptoterminalfa enthält. Die mehrmalige Anwendung dieses knochenmorphogenen Proteins (BMP) wird nicht empfohlen.”

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformationen: Informationen für Patienten

Opgenra 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension Eptotermin alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Opgenra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Opgenra beachten?
3. Wie ist Opgenra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Opgenra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Opgenra und wofür wird es angewendet?

Opgenra enthält den Wirkstoff Eptotermin alfa.

Opgenra ist ein Arzneimittel, das als knochenmorphogenes Protein (BMP) bekannt ist. Diese Gruppe von Arzneimitteln kann das Wachstum von neuem Knochen an der Stelle bewirken, an der es vom Chirurgen platziert (implantiert) wurde.

Opgenra wird erwachsenen Patienten mit Verschiebung der Wirbelsäule (Spondylolisthesis) implantiert, bei denen die Behandlung mit einem autologen Transplantat (ein Knochentransplantat von der Hüfte) keinen Erfolg gezeigt hat oder ein solches Transplantat nicht verwendet werden darf.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Opgenra beachten?

Opgenra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eptotermin alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Opgenra sind.
- wenn Sie eine Autoimmunkrankheit haben (eine Krankheit, die sich aus Ihren körpereigenen Geweben ergibt oder die sich gegen Ihre körpereigenen Gewebe richtet), einschließlich Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis.
- wenn Sie eine aktive Infektion in der Wirbelsäule haben oder wenn Sie erfahren haben, dass Sie eine aktive interne (systemische) Infektion haben.
- wenn die Hautabdeckung und die Blutversorgung an der Operationsstelle unzureichend sind (Ihr Arzt sollte es Ihnen gesagt haben, wenn das der Fall ist).
- wenn Sie dieses Arzneimittel, Eptotermin alfa oder ein ähnliches Arzneimittel schon einmal erhalten haben.
- bei Vorliegen von Tumoren in dem chirurgisch zu behandelnden Bereich.
- wenn Sie wegen einer stoffwechselbedingten Knochenerkrankung oder Tumoren eine Wirbelsäulenversteifung brauchen.

- wenn Sie eine Chemotherapie, Radiotherapie oder immunsupprimierende Behandlung erhalten.
- bei Kindern (unter 12 Jahren).
- wenn Ihr Skelett noch nicht vollständig ausgewachsen ist (wenn Sie ein Jugendlicher zwischen 12 und 18 Jahren in der Wachstumsphase sind).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

- Es kann nicht garantiert werden, dass die Anwendung dieses Arzneimittels eine Versteifung bewirkt; es können weitere Operationen erforderlich werden.
- Bei der Anwendung dieses Arzneimittels besteht die Möglichkeit, dass Ihr Körper neue Antikörper bildet. Diese könnten möglicherweise die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen oder eine Immunreaktion hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Chirurgen, wenn Sie in der Vergangenheit mit diesem Arzneimittel behandelt wurden. Die wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann nicht empfohlen werden. Laborstudien haben gezeigt, dass nach mehrmaliger Exposition gegenüber diesem Arzneimittel theoretisch ein Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunität gegen die natürlichen (endogenen) BMP-Proteine in Ihrem Körper besteht.
- Informieren Sie Ihren Arzt darüber, sollte bei Ihnen eine Vorgeschichte zu Leber- oder Nierenerkrankungen bestehen.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Chirurgen, wenn Sie eine Vorgeschichte mit Herzproblemen haben oder zu häufigen Infektionen neigen, damit Sie engmaschig überwacht werden können.
- Es gibt keine Studien zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Operationen an der Halswirbelsäule. Die Anwendung dieses Arzneimittels in der Halswirbelsäule kann nicht empfohlen werden.
- Die Anwendung dieses Arzneimittels mit synthetischem Knochenersatzmaterial wird nicht empfohlen.

Sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Chirurgen über etwaig erforderliche Vorsichtsmaßnahmen

Anwendung von Opgenra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden/einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel angewendet/eingenommen haben.

Die Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit synthetischen Knochenfüllern wird nicht empfohlen. Es liegen Berichte vor, nach denen nach der Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit synthetischem Knochenmaterial Schwellungen und Infektionen aufgetreten sind.

Schwangerschaft und Stillzeit

Opgenra darf während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter übersteigt die Risiken für das ungeborene Kind. Frauen im gebärfähigen Alter sollten ihren Arzt vor der Gabe dieses Arzneimittels über die Möglichkeit einer Schwangerschaft informieren. Frauen im gebärfähigen Alter werden darauf hingewiesen, dass Sie für einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren nach der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden müssen.

Sie dürfen Ihr Kind während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht stillen. Da nicht bekannt ist, welche möglichen Schäden beim Säugling auftreten können, dürfen Frauen unmittelbar nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht stillen. Wenn Sie stillen, dürfen Sie dieses Arzneimittel nur dann erhalten, wenn Ihr behandelnder Arzt oder Chirurg entscheidet, dass der Nutzen für Sie die Risiken für Ihr Kind übersteigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Opgenra Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist Opgenra anzuwenden?

Opgenra darf nur von einem entsprechend ausgebildeten Chirurgen im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs zur Versteifung der Wirbelsäule eingesetzt werden. Dieser Eingriff erfolgt normalerweise unter Vollnarkose, d. h. Sie werden bei der Operation nicht wach sein.

Eine geringe Menge (eine Einheit) dieses Arzneimittels wird rekonstituiert und direkt zu beiden Seiten der Wirbelsäule an der Stelle platziert, die versteift werden soll. Das umgebende Muskelgewebe wird dann um das implantierte Arzneimittel geschlossen, ebenso wie die Haut über dem Muskel. Dieses spezielle Arzneimittel wird anstelle eines autologen Knochentransplantats (bei manchen Patienten wird eigener Knochen aus der Hüfte verwendet) zur Versteifung der Wirbelsäule verwendet.

Die Höchstdosis für dieses Arzneimittel sollte 2 Einheiten (6,6 mg Eptoterminal alfa) nicht überschreiten, da seine Wirksamkeit und Sicherheit in höheren Dosen nicht untersucht wurde.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Hautrötung (Erythem),
 - erhöhte Knochenbildung oder Knochenbildung außerhalb der Versteifungszone (heterotope Knochenbildung),
 - ausbleibende Versteifung der Wirbelsäule (Pseudarthrose),
 - Wundprobleme, wie Infektionen Sekretion und Ruptur.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
 - Lokalisierte Schwellung, Schwellung über der Implantationsstelle
 - Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (Serom)
 - Produktmigration (dies wurde beobachtet, wenn das Arzneimittel mit einem synthetischen Präparat zum Füllen des Knochenhohlraums vermischt wurde).
- Nicht bekannt (können mit den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden)
 - Probleme an der Implantationsstelle (zum Beispiel Abszess, Verhärtung, Schmerz, Schwellung oder Fieber)
 - allergische Reaktionen (zum Beispiel Ausschlag oder Nesselsucht)
 - postoperative Probleme (zum Beispiel Sekretion, Schwellung oder andere Wundkomplikationen)
 - Knochenresorption (Osteolyse).

Einigen Patienten, die eine Vorgeschichte mit Herzproblemen hatten und die zu häufigen Infektionen neigten, ging es nach der Anwendung dieses Arzneimittels schlechter. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Opgenra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Opgenra sollte nach der Zubereitung sofort verwendet werden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren.

Der Krankenhausapotheker oder Chirurg ist für die richtige Aufbewahrung dieses Arzneimittels vor und während seiner Anwendung sowie für dessen ordnungsgemäße Beseitigung verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Opgenra enthält

Der Wirkstoff ist Eptoterminal alfa (rekombinantes humanes osteogenes Protein 1, das in einer rekombinanten Zelllinie aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird).

Die sonstigen Bestandteile sind Kollagen (Rinderknochen) und Carmellose.

Eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 1 g Pulver mit 3,3 mg Eptoterminal alfa und Kollagen (Rinderknochen) als sonstigen Bestandteil. Die andere Durchstechflasche enthält den sonstigen Bestandteil Carmellose.

Wie Opgenra aussieht und Inhalt der Packung

Eine Einheit Opgenra Pulver zur Herstellung einer Implantationssuspension wird in Form von zwei getrennten Pulvern geliefert. Das Pulver mit dem Wirkstoff und dem sonstigen Bestandteil Kollagen (Rinderknochen) ist weiß bis weißlich und granulatförmig; das Carmellose-Pulver ist gelblich weiß.

Die Pulver sind in Durchstechflaschen aus Glas abgefüllt. Jede Durchstechflasche ist in einen sterilen Blister verpackt. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche mit 3,3 mg Eptoterminal alfa in 1 g Pulver sowie eine Durchstechflasche Carmellose-Pulver mit 230 mg Pulver.

Packungsgrößen:

- eine Einzelpackung mit einer Einheit, die 1 Durchstechflasche mit 1 g Pulver (3,3 mg Eptoterminal alfa) und eine Durchstechflasche mit 230 mg Carmellosepulver enthält.
- eine Packung mit zwei Einheiten, die 2 x 1 Durchstechflasche mit 1 g Pulver (3,3 mg Eptoterminal alfa) und 2 x 1 Durchstechflasche mit 230 mg Carmellosepulver enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Tel: +353-61-585100
Fax: +353-61-585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

Hersteller

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irland

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <Monat JJJJ>.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG IV

Gründe für eine weitere Verlängerung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gründe für eine weitere Verlängerung

Der CHMP empfahl eine weitere Verlängerung um fünf Jahre auf Basis der folgenden Pharmakovigilanz-Gründe: die klinische Erfahrung mit dem Produkt mit der bezeichneten Indikation war in der EU während des ersten

5-Jahreszeitraums der Marktzulassung sehr begrenzt. Tatsächlich gab es nur eine begrenzte Exposition aufgrund der kürzlich erfolgten und eingeschränkten Markteinführung des Produkts (Start in der EU erst im August 2011 und Vermarktung in nur wenigen Mitgliedstaaten). Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Studien nach der Zulassung benötigt, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Opgenra sowie die tatsächliche Verwendung unter realen Bedingungen zu erforschen und das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil genauer zu beschreiben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen