

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Opgenra 3,3 mg prašak za suspenziju implantata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g praška s 3,3 mg eptotermina alfa*.

Nakon rekonstitucije, Opgenra sadrži 1 mg/ml eptotermina alfa.

*Eptotermin alfa je ljudski rekombinantni osteogeni protein 1 (OP-1) proizveden na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za suspenziju implantata.

Prašak koji sadrži djelatnu tvar je zrnate strukture i bijele do gotovo bijele boje.

Prašak koji sadrži pomoćnu tvar karmelozu (karboksimetilcelulozu) je žućkasto bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Opgenra je indicirana za posterolateralnu lumbalnu spinalnu fuziju u odraslih bolesnika sa spondilolistezom u slučaju kada fuzija autolognim presadom nije uspjela ili je kontraindicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba primijeniti odgovarajuće osposobljen kirurg.

Doziranje

Opgenra je namijenjena samo za jednokratnu uporabu na jednom bolesniku. Liječenje zahtijeva jedan kirurški zahvat. Za fuziju na jednoj razini lumbalne kralježnice koristi se jedna jedinica lijeka na svakoj strani kralježnice. Maksimalna doza za ljude ne smije premašiti 2 jedinice s obzirom da djelotvornost i neškodljivost lijeka kod postupaka spinalne fuzije koji zahtijevaju veće doze još nisu utvrđene.

Pedijatrijska populacija

Opgenra je kontraindicirana u djece (u dobi <12 godina), adolescenata (u dobi 12-18 godina) i osoba s nerazvijenim kosturom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega/jetre

Treba biti oprezan s uporabom lijeka Opgenra u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za intraosealnu primjenu.

Pripremljeni lijek primjenjuje se izravnim kirurškim postavljanjem u lumbalnu regiju kralježnice nakon kirurške pripreme mjesta implantacije. Okolno meko tkivo se nakon toga zatvara oko implantiranog materijala.

Upute o primjeni lijeka prije primjene potražite u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Opgenra se ne smije koristiti kod bolesnika koji:

- su preosjetljivi na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1;
- boluju od autoimune bolesti, uključujući Kronovu bolest, reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, sklerodermiju, Sjögrenov sindrom i dermatomiozitis/polimiozitis;
- imaju aktivnu infekciju na mjestu spinalne fuzije ili anamnezu recidivirajućih infekcija;
- imaju neadekvatnu pokrivenost kožom i prokrvljenost na mjestu spinalne fuzije;
- imaju prethodnu anamnezu izloženosti proizvodima koji sadrže koštani morfogogenetski protein (BMP);
- imaju aktivnu zloćudnu bolest ili se liječe od zloćudne bolesti;
- trebaju artrodezu zbog metaboličke bolesti kostiju ili tumora.

Opgenra je kontraindicirana u djece u dobi od 0 do 12 godina, adolescenata u dobi od 12 do 18 godina i osoba s nerazvijenim kosturom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena lijeka Opgenra ne jamči fuziju i možda će biti potreban dodatni kirurški zahvat.

Osiguravanje nepomicanja implantata

U slučaju pomicanja bilo kojeg materijala s mjesta fuzije može doći do ektopičnog okoštavanja u okolnom tkivu s mogućim komplikacijama. Stoga se Opgenra smije primijeniti samo na mjesto fuzije uz odgovarajuću preglednost i sa krajnjim mjerama opreza. Posebna briga mora se provesti da se spriječi curenje lijeka Opgenra uslijed ispiranja rane, lošeg zatvaranja okolnog tkiva ili neadekvatne hemostaze. CT pregledima pokazalo se da može doći do značajanog medijalnog pomaka lijeka Opgenra nakon kirurškog zahvata što može rezultirati medijalnim formiranjem kosti. To treba uzeti u obzir kod kontrolnih CT ili rendgenskih pregleda bolesnika.

Imunološki odgovor

U kliničkim ispitivanjima lijeka protutijela na protein eptoterminalni alfa detektirana su kod 194 od 207 bolesnika (94%) liječenih lijekom i kod 18 od 86 (21%) liječenih autolognim koštanim presatkom (kontrolna skupina). Unutar testne skupine 26% bolesnika stvorilo je protutijela s neutralizirajućim kapacitetom naspram 1% bolesnika u kontrolnoj skupini. Vršni odgovor protutijela uočen je 3 mjeseca nakon liječenja. Nije bilo bolesnika s neutralizirajućim protutijelima 2 godine nakon liječenja. Klinički značaj tih protutijela nije poznat. Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju da ne postoji veza između neutralizirajućih protutijela i razvoja nuspojava povezanih s imunološkim sustavom. Međutim, treba uzeti u obzir imunološki odgovor na eptoterminalni alfa, a odgovarajući testovi na prisutnost protutijela u serumu moraju se provesti u slučajevima kada se sumnja na imunološki posredovanu nuspojavu, uključujući slučajeve u kojima je lijek nedjelotvoran.

Opgenra je namijenjena samo za jednokratnu uporabu na jednom bolesniku. Nije preporučljiva ponovna primjena lijeka. Ispitivanja s protutijelima anti-OP-1 pokazala su ponešto ukrižene

reaktivnosti s blisko povezanim koštanim morfogogenetskim proteinima BMP-5 i BMP-6. Protutijela anti-OP-1 imaju sposobnost in vitro neutralizacije biološke aktivnosti barem za BMP-6. Stoga nakon ponovne primjene lijeka Opgenra može postojati rizik od razvoja autoimuniteta prema endogenim BMP proteinima.

Oštećenja jetre ili bubrega

Iskustvo o primjeni ovog lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre je ograničeno, te stoga treba biti oprezan s uporabom lijeka u takvih bolesnika.

Primjena lijeka na cervikalnoj kralježnici

Kliničke studije za ispitivanje djelotvornosti i neškodljivosti lijeka kod kirurških zahvata na cervikalnoj kralježnici nisu provedene pa se ne preporučuje primjena izvan lumbalnog područja kralježnice.

Primjena s punilom šupljina u kostima

Istovremena primjena lijeka Opgenra sa sintetskim punilom šupljina u kostima nije preporučena (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Podaci praćenja lijeka nakon stavljanja u promet ukazuju na to da primjena lijeka u kombinaciji sa sintetskim punilom za šupljine u kostima može dovesti do pojačanja lokalne upale, infekcije i povremene migracije implantiranog materijala (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene s reproduktivnim potencijalom

Žene s reproduktivnim potencijalom treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju najmanje 2 godine nakon liječenja. Žene s reproduktivnim potencijalom moraju obavijestiti svojeg kirurga o mogućnosti trudnoće prije liječenja lijekom Opgenra.

Trudnoća

Provedene studije na životinjama ne mogu isključiti mogućnost učinaka protutijela anti-OP-1 na embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Zbog nepoznatih rizika za fetus koje su povezane s potencijalnim razvojem neutralizirajućih antitijela na protein OP-1 lijek se ne bi smio primjenjivati u trudnoći, osim ako potencijalna korist opravdava potencijalne rizike za fetus (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da dolazi do izlučivanja protutijela IgG klase anti-OP-1 u mlijeko. Budući da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko u ljudi, a nije poznat štetni potencijal za dojenče, žene ne bi smjele dojitij tijekom terapije lijekom Opgenra (vidjeti dio 5.3). Opgenra se treba koristiti kod dojilja samo ako nadležni liječnik odluči da koristi nadmašuju potencijalne rizike. Preporučljivo je da se dojenje prekine nakon liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Opgenra nema poznat farmakološki učinak na neuromotoričku koordinaciju ili performanse pa nije vjerojatno da može promijeniti postojeće vještine koje se koriste za upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opgenra se ugrađuje tijekom invazivnog kirurškog postupka koji se provodi pod općom anestezijom. Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja nakon kirurškog zahvata koje nisu specifično povezane s ugrađenim materijalima uključivale su površinske infekcije rane, razdvajanje šavova na rani, osteomijelitis, komplikacije mehaničke potpore, nastanak hematoma, mučninu, povraćanje, vrućicu i bol. Učestalost i težina postoperativnih nuspojava bila je slična i u testnim i u kontrolnim skupinama. Obrazac nuspojava koje nisu povezane s postoperativnim nuspojavama variraju sa stupnjem kirurške traume, proceduralnim komplikacijama i predoperativnim zdravljem bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su s lijekom Opgenra. Učestalost nuspojava navedenih u donjoj tablici temelji se na sljedećim konvencijama:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	Često: postoperativna infekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često: lokalizirano oticanje, Nepoznato: komplikacije na mjestu implantacije (npr. apsces, stvrdnjavanje mjesta implantacije, bol, edem, pireksija)
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato: preosjetljivost, urtrikarija
Ozljeede, trovanje i komplikacije uslijed postupaka	Često: razdvajanje šavova na rani, curenje iz rane, pseudoartroza Manje često: migracija lijeka prilikom miješanja sa sintetskim punilom šupljina u kostima, serom Nepoznato: poslijeoperativne komplikacije (iscjedak nakon postupka, oticanje, druge komplikacije rane)
Poremećaji miškulature i vezivnog tkiva	Često: povećanje stvaranja kosti (heterotopično stvaranje kosti) Nepoznato: osteoliza
Kožni poremećaji i poremećaji potkožnog tkiva	Često: eritem

Prethodni komorbiditeti

U populaciji iz ispitivanja neki bolesnici sa zajedničkim prethodnim komorbiditetima (primjerice, kardiovaskularnim, respiratornim i genitourinarnim poremećajima, neoplazmama) iskusili su pogoršanja prethodne bolesti tijekom dugoročnog (trogodišnjeg) razdoblja praćenja. Bolesnike s poznatom anamnezom srčane bolesti ili čestim infekcijama treba identificirati i pominje pratiti nakon kirurškog zahvata.

Interakcija s punilom šupljina u kostima

Podaci dobiveni istraživanjem nakon puštanja lijeka u promet ukazuju da pri primjeni lijeka u kombinaciji sa sintetičkim punilom šupljina u kostima može doći do povećanja lokalnih upala, infekcija te ponekad i do migracije implantiranih materijala.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Slučajevi predoziranja nisu zabilježeni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, koštani morfogenetski proteini, ATK oznaka: M05BC02

Opgenra je osteoinduktivan i osteokonduktivan lijek.

Eptoterminalna alfa, djelatna tvar, potiče formiranje koštanog tkiva indukcijom stanične diferencijacije u mezenhimalnim stanicama, koje se sele na mjesto implantata iz koštane srži, pokosnice i mišića. Jednom vezana za staničnu površinu, djelatna tvar inducira slijed staničnih događaja čime dolazi do stvaranja hondroblasta i osteoblasta koji imaju ključnu ulogu u postupku formiranja koštanog tkiva. Kolagenski matriks je netopiv i sastoji se od čestica veličine od 75 do 425 µm. On omogućuje odgovarajuću biološki razgradivu konstrukciju potrebnu za učvršćivanje proliferativnih stanica i diferencijaciju koja je potaknuta aktivnom tvari. Karmeloza daje ljepljivu konzistenciju lijeku za jednostavnije kalupljenje i postavljanje na svaku stranu kralježnice. Stanični događaji potaknuti aktivnom tvari odvijaju se unutar matriksa. Matriks također ima osteokonduktivne osobine i omogućuje urastanje kosti iz okolne zdrave kosti u područje koštanog defekta.

Glavno ispitivanje u kojem je sudjelovalo 295 bolesnika uključivalo je posterolateralnu spinalnu fuziju bez instrumentacije u 208 bolesnika liječenih lijekom Opgenra.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici djelatne tvari u ljudi. Međutim, rezultati ispitivanja implantacije na životinjama ukazuju da se djelatna tvar eptoterminalna alfa otpušta s mjesta implantacije tijekom nekoliko tjedana i nikada ne dostiže razinu veću od 3% od ukupne ugrađene količine u perifernoj krvi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedene su studije jednokratnih i ponavljanih doza na više životinjskih modela (štakori i primati). Rezultati su pokazali da tijekom razdoblja promatranja i nakon primjene nije bilo neočekivanih ili sustavnih toksičnih učinaka.

U dvogodišnjoj studiji supkutanih implantacija kod štakora, prema očekivanjima, uočeno je formiranje heterotopične kosti. Uz dugoročnu prisutnost heterotopične kosti povezan je i nastanak sarkoma. Uočeno je da se taj učinak, nazvan karcinogenošću krutih tvari, često pojavljuje u štakora kad su kruti materijali (plastika ili metal) implantirani supkutano.

Kod ljudi se često nakon nezgode ili kirurške traume javlja heterotopično okoštavanje kostura. Ta je pojava uočena nakon uporabe lijeka (vidjeti dio 4.8). No ne postoje dokazi koji ukazuju na to da je heterotopično okoštavanje povezano s pojavom sarkoma u čovjeka.

Učinak protutijela anti-OP-1 na cijeljenje kosti istraživao je kod pasa nakon dva oštećenja dugih kostiju koje su liječene ponovljenim implantacijama. Rezultati radioloških i histoloških pretraga u ovom ispitivanju pokazali su zacjeljivanje kosti u početnoj i ponovljenoj izloženosti za iste životinje. Protutijela na OP-1 i goveđi koštani kolagen tipa I nađeni su nakon oba izlaganja. Nije iznenađujuće

da su vršne koncentracije protutijela bile više nakon drugog izlaganja. Tijekom razdoblja praćenja došlo je do snižavanja razine protutijela na početne vrijednosti.

Na kunićima su provedena kontrolirana ispitivanja učinka izloženosti eptoterminu alfa na prenatalni i postnatalni razvoj. Eptotermin alfa u Freundovom adjuvansu prvo je primijenjen supkutano, a dodatne doze primijenjene su nakon 14 i 28 dana. U redovitim intervalima prikupljani su uzorci krvi i majčina mlijeka te su analizirani enzimskim imunohistokemijskim testom (ELISA) na krutoj podlozi.

U serumu svih izloženih odraslih životinja došlo je do razvoja protutijela IgG i IgM na eptotermin alfa do detektabilne razine. Razine protutijela na eptotermin alfa također su pronađene u serumu iz prikupljene fetalne krvi i krvi iz pupkovine, a odgovarale su razini u majčinoj krvi. Tijekom razdoblja gestacije i laktacije protutijela su bila detektibilna kod odraslih i mladunčadi. Znatno viši titri protutijela IgG klase anti-OP-1 otkriveni su u mlijeku tijekom cijelog razdoblja postnatalne faze ispitivanja sve do 28. dana laktacije (vidjeti dio 4.6).

Kod mladunčadi skupine koja je bila imunizirana protutijelima OP-1 uočena su statistički značajna povećanja fetalnih deformacija (otklon segmenata sternuma). Međutim, stopa deformacija bila je slična onima u kontrolnim skupinama. U drugoj studiji uočena je razlika u porastu tjelesne težine u imuniziranih odraslih ženki između 14. i 21. dana laktacije u usporedbi sa životinjama iz kontrolne skupine. U razdoblju promatranja uočeno je da je tjelesna težina potomaka u skupini koja je liječena manja od one u kontrolnoj skupini. Kliničke implikacije tih zapažanja za primjenu gotovog lijeka kod ljudi i dalje nisu pouzdane (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Govedi kolagen
Karmeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Zabilježene su moguće interakcije s lijekom Calstrux, punilom za šupljine u kostima (vidjeti dio 4.5). Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirani lijek mora se odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati blistere u vanjskom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna jedinica lijeka Opgenra dostupne su u dvije staklene bočice tipa I, zatvorene čepom od butilne gume i aluminijskom kapicom.

Bočice se održavaju sterilnima unutar pojedinih blistera te se pakiraju zajedno u vanjski omot i kutiju.

Jedna bočica sadrži 1 g praška (3,3 mg eptotermina alfa); jedna bočica sadrži 230 mg karmeloze prašku.

Veličine pakiranja:

- jedinično pakiranje s 1 bočicom koja sadrži 1 g praška (3,3 mg eptotermina alfa) i 1 bočica koja sadrži 230 mg karmeloze prašku
- dvojedinično pakiranje s 2 x 1 bočicom od kojih svaka sadrži 1 g praška (3,3 mg eptotermina alfa) i 2 x 1 bočicom koja sadrži 230 mg karmeloze prašku.

Na tržištu ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jedna jedinica lijeka Opgenra sastoji se od dvije bočice s praškom koje se najprije pomiješaju i potom prije primjene rekonstituiraju s 2,5 ml otopine natrijeva klorida za injekcije 9 mg/ml (0,9%). Nakon što se pripremi, Opgenra se treba odmah primijeniti.

1. Sterilnom tehnikom izvadite bočice iz pakiranja.
2. Na bočicama podignite plastične poklopce i uklonite kapice. Pažljivo postupajte s kapicom. Rubovi kapica su oštri i mogu razrezati ili oštetiti rukavice.
3. Palcem podignite rubove čepova. Nakon oslobađanja vakuuma uklonite čepove bočica, držeći ih uspravno, kako biste spriječili rasipanje sadržaja.

Nemojte umetati iglu kroz čepove. Ako čep probušite iglom, može doći do kontaminacije lijeka komadićima materijala od kojeg je izrađen čep.
4. Stavite sadržaj bočice s eptoterminom alfa i karmelozom u sterilnu posudu. Da biste izbjegli lomljenje, nemojte lupkati dno bočice prilikom prijenosa sadržaja.
5. Pažljivo i polako dodajte 2,5 ml sterilne otopine natrijeva klorida za injekciju 9 mg/ml (0,9% w/v) u sterilnu zdjelu.
6. Lagano promiješajte sadržaj zdjele sterilnom špatulom kako biste potpomogli miješanje.
7. Isti postupak treba koristiti za pripremu lijeka za kontralateralnu stranu kralježnice. Upotrijebite lijek odmah nakon rekonstitucije.
8. Odstranite tkivo i kortikalne fragmente kosti tako da pripremljeni lijek bude u izravnom kontaktu sa živim tkivom.
9. Osigurajte odgovarajuću hemostazu kako bi materijal ostao na mjestu kirurškog zahvata. Prema potrebi isperite mjesto kirurške ugradnje prije implantacije lijeka. Ako je primjenjivo, kirurški postupak na kirurškom mjestu treba završiti prije implantacije lijeka.
10. Izvadite rekonstituirani lijek iz sterilne posude sterilnim instrumentom poput špatule ili kirete. Lijek mora imati savitljivu, koherentnu konzistenciju nalik ljepilu.
11. Pažljivo prenesite lijek na pripremljeno mjesto na svakoj strani kralježnice pritom premošćujući dorzalne površine susjednih transverznih procesa.
12. Materijalom po izboru zašijte meko tkivo oko kirurškog mjesta na koje ste nanijeli lijek. Zatvaranje je kritično za zadržavanje i održavanje lijeka na području namijenjenom za fuziju.

13. Nemojte postavljati dren izravno na mjesto implantata ili fuzije. Postavite ga supkutano, ako je to moguće.
14. Nakon zatvaranja mekog tkiva oko implantata isperite područje kako biste uklonili sve zalutale čestice lijeka koje su možda izmještene tijekom zatvaranja mekog tkiva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. veljače 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. veljače 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen, Limerick
Irska

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

Tiskana uputa o lijeku mora navoditi naziv i adresu proizvođača odgovornog za stavljanje u promet serije u pitanju.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja obavezuje se dogovoriti sve pojedinosti edukacijskog programa za kirurge s nadležnim državnim tijelima i mora implementirati takav program na državnoj razini kako bi se osiguralo da:

Prije primjene lijeka kirurge treba opskrbiti edukacijskim materijalom koji sadrži:

- kopiju Sažetka opisa svojstava lijeka
- detaljni opis:
 - preporučenih metoda za rekonstrukciju lijeka prije implantacije
 - pripreme odabranog paraspinalnog mjesta na kojem će se obaviti planirana implantacija
 - preporučenog načina postavljanja materijala zajedno s komentarima o važnosti lokalne hemostaze
 - metode za zatvaranje mekog tkiva oko implantata. Ti opisi uključeni su u informacije o lijeku.
- informacije o:
 - preosjetljivosti i nastanku protutijela
 - embrio-fetotoksičnosti i potrebi da žene s reproduktivnim potencijalom koriste djelotvornu kontracepciju tijekom 2 godine nakon ugradnje implantata
 - rizicima od ektopičnog stvaranja kosti
 - interakcijama s punilima za šupljine u kostima
 - da se lijek smije koristiti samo jednom
- pojedinostima o studijama praćenja nakon stavljanja lijeka u promet uključujući informacije o načinu regrutiranja bolesnika u studiju

Osim toga, prije uporabe kirurzi koji namjeravaju koristiti lijek Opgenra trebaju dobiti DVD za obuku koji sadrži animirane slike kirurškog zahvata na bolesniku i uključuju sljedeće informacije:

- opis lijeka
- postavljanje u sterilno polje
- otvaranje rane (meka i tvrda tkiva)
- rekonstrukciju lijeka
- pripremu polja implantacije (hemostaza)
- primjenu (implantacija)
- zadržavanje implantiranog materijala (meka tkiva)
- instrumentaciju
- zatvaranje rane (drenaža)
- mjere praćenja

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
MAH će dostaviti rezultate studije ili studija kako bi se istražila dugoročna sigurnost i djelotvornost u bolesnika liječenih lijekom Opgenra i također stvarno korištenje lijeka u stvarnom životu.	prosinac 2018

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

Opgenra 3,3 mg prašak za suspenziju implantata
eptoterminalfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 3,3 mg eptoterminalfa.
Nakon rekonstitucije Opgenra sadrži 1 mg/ml eptoterminalfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: goveđi kolagen, karmeloza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za suspenziju implantata.
1 bočica s 1 g praška (3,3 mg eptoterminalfa).
1 bočica s 230 mg karmeloze.

4 bočice:
2 × 1 bočica s 1 g praška (3,3 mg eptoterminalfa).
2 × 1 bočica s 230 mg karmeloze.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intraosealnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Pripremljeni lijek mora se odmah primijeniti.
Čuvati blistere u vanjskom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/08/489/001

EU/1/08/489/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER FOLIJA S BOČICOM S PRAŠKOM KOJA SADRŽI DJELATNU TVAR

1. NAZIV LIJEKA

Opgendra 3,3 mg prašak za suspenziju implantata
eptoterminalfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 3,3 mg eptoterminalfa

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: goveđi kolagen

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za suspenziju implantata.
Jedna bočica sadrži 1 g praška (3,3 mg eptoterminalfa).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intraosealnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Pripremljeni lijek mora se odmah primijeniti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S PRAŠKOM DJELATNE TVARI
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Opgenra 3,3 mg

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 g (3,3 mg eptoterminala alfa)

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BLISTER ZA BOČICU S PRAŠKOM KOJI SADRŽI KARMELOZU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Karmeloza u prašku za suspenziju implantata za lijek Opgenra
Za intraosealnu primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

230 mg

6. DRUGO

Nemojte otvarati prije uporabe.
Pripremljeni lijek mora se odmah primijeniti.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA S KARMELOZOM
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Karmeloza (Opgenra)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Serijski

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

230 mg

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

EDUKACIJSKA NALJEPNICA ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

Nalijepiti u bolesnikov zdravstveni karton.

“{Ime i prezime bolesnika} ugrađen je lijek koji sadrži eptoterminalni alfa dana {dd/mm/gggg}. Ne preporučuje se ponovna primjena ovog koštanog morfogenetskog proteina (BMP).”

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Opgenza 3,3 mg prašak za suspenziju implantata eptotermin alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako dobijete bilo koju nuspojavu obratite se svom liječniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Oppenra i zašto se koristi.
2. Što morate znati prije nego primite lijek Oppenra.
3. Kako se koristi Oppenra.
4. Moguće nuspojave.
5. Kako čuvati lijek Oppenra.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije.

1. Što je Oppenra i za što se koristi

Oppenra sadrži djelatnu tvar eptotermin alfa.

Oppenra je vrsta lijeka poznata kao koštani morfogenetski protein (BMP). Ta skupina lijekova uzrokuje rast nove kosti na mjestu na kojem kirurg postavi (implantira) lijek.

Oppenra se implantira odraslim bolesnicima s listezom kralježnice (spondilolisteza) u slučajevima gdje liječenje putem autolognog koštanog presatka (kost transplantirana iz kuka) nije uspjelo ili se ne smije koristiti.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Oppenra

Nemojte primati lijek Oppenra

- ako ste alergični na eptotermin alfa ili na bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (vidjeti dio 6).
- ako bolujete od autoimune bolesti (bolest koja se razvija iz vlastitog tkiva ili je usmjerena protiv vlastitog tkiva), uključujući Crohnovu bolest, reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, sklerodermiju, Sjögrenov sindrom i dermatomiozitis/polimiozitis.
- ako imate aktivnu infekciju na kralježnici ili Vam je rečeno da imate aktivnu internu (sistemsku) infekciju.
- imate neodgovarajuću pokrivenost kožom i neodgovarajuću opskrbu krvlju na mjestu kirurškog zahvata (liječnik Vam je trebao reći ako je to slučaj).
- ako ste ranije primali ovaj lijek, eptotermin alfa ili bilo koji sličan lijek.
- ako imate tumore u području namijenjenom kirurškom zahvatu.
- ako zahtijevate spinalnu fuziju zbog metaboličke bolesti kostiju ili tumora.
- ako primete kemoterapiju, liječenje radioterapijom ili imunosupresijom.
- ako ste dijete (u dobi manjoj od 12 godina starosti)..
- ako ste adolescent (u dobi od 12 do 18 godina starosti) ili Vaš kostur još uvijek nije u potpunosti formiran (još uvijek rastete).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primanja ovog lijeka.

- Uporaba ovog lijeka ne jamči fuziju. Mogu biti potrebni dodatni kirurški zahvati.
- Postoji mogućnost stvaranja novih protutijela u tijelu nakon liječenja ovim lijekom. Moguće je da ona smanje učinkovitost ovog lijeka ili prouzroče odgovor imunološkog sustava.
- Obavijestite svog liječnika ili kirurga ako ste u prošlosti već primali ovaj lijek. Nije preporučljiva ponovna primjena lijeka. Laboratorijska ispitivanja pokazala su da postoji teoretski rizik od razvoja autoimuniteta prema prirodnim (endogenim) BMP proteinima u Vašem tijelu nakon opetovanog izlaganja ovom lijeku.
- Obavijestite svog liječnika ako imate bolest jetre ili bubrega u povijesti bolesti.
- Obavijestite svog liječnika ili kirurga ako ste nekada imali srčane poremećaje ili ste skloni čestim infekcijama tako da Vas može pomno nadzirati.
- Opgenra nije proučavana za uporabu u kirurškim zahvatima na cervikalnoj kralježnici. Ne može se preporučiti primjena ovog lijeka na cervikalnoj kralježnici.
- Ne preporučuje se primjena ovog lijeka sa sintetičkim nadomjescima za kost.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o ovim mjerama opreza prije primjene ovog lijeka.

Drugi lijekovi i Opgenra

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Primjena ovog lijeka sa sintetičkim punilima za šupljine u kostima se ne preporučuje. Zabilježena su izvješća o oticanju i infekciji nakon uporabe ovog lijeka sa sintetičkim nadomjescima za kost.

Trudnoća i dojenje

Opgenra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako koristi lijeka za majku ne premašuju rizike za nerođeno dijete. Žene s reproduktivnim potencijalom moraju obavijestiti svojeg kirurga o mogućnoj trudnoći prije liječenja ovim lijekom. Žene generativne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju najmanje 2 godine nakon liječenja.

Nemojte dojiti tijekom liječenja ovim lijekom. S obzirom da nije poznat štetni potencijal za dojenče, žene ne smiju dojiti neposredno nakon liječenja ovim lijekom. Ako ste dojilja, trebali biste biti liječeni ovim lijekom samo ako liječnik ili kirurg smatra da je korist liječenja veća od rizika za vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će lijek Opgenra utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako se koristi Opgenra

Lijek Opgenra smije koristiti samo odgovarajuće obučeni kirurg tijekom kirurškog zahvata spinalne fuzije. To se uobičajeno provodi pod općom anestezijom pa tijekom kirurškog zahvata nećete biti budni.

Mala količina (jedna jedinica) ovog lijeka se priprema i stavlja izravno na svaku stranu kralježnice na mjesto kojemu je potrebna fuzija. Okolno mišićno tkivo zatvara se oko implantiranog lijeka, kao i koža na površini mišića. Ovaj specijalizirani lijek koristi se umjesto autolognog koštanog presatka (dio kosti uzet od bolesnikove vlastite kosti iz kuka) kako bi se provela fuzije kralježnice.

Maksimalna doza ovog lijeka ne smije premašiti dvije jedinice (6,6 mg eptotermina alfa) jer njegova djelotvornost i neškodljivost pri višim dozama nisu proučavane.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

- Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):
 - (crvenilo kože (eritem),
 - povećano stvaranje kosti ili stvaranje kosti izvan područja fuzije (heterotopično stvaranje kosti),
 - zatajenje fuzije kralježak a(pseudoartroza), problemi s ranom koji obuhvaćaju infekciju, iscjedak i puknuće.
- Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):
 - lokalizirano oticanje, oticanje iznad mjesta implantacije,
 - nakupljanje tekućine u tkivima (serom)
 - migracija lijeka (uočeno prilikom miješanja lijeka sa sintetičkim lijekovima koji se koriste za popunjavanje šupljina u kostima).
- Nepoznato (ne može se utvrditi iz postojećih podataka)
 - Problemi na mjestu implantacije (primjerice, apsces, otvrdnuće, bol, oticanje ili vrućica)
 - alergijske reakcije (primjerice osip ili koprivnjača)
 - poslije operativni problemi (iscjedak, oticanje ili druge komplikacije rane)
 - resorpcija kosti (osteoliza).

Neki bolesnici s anamnezom srčanih poremećaja ili oni koji su bili skloni čestim infekcijama doživjeli su pogoršanje nakon primjene ovog lijeka. Obavijestite svog liječnika ili kirurga ako imate anamnezu srčanih poremećaja ili ste skloni čestim infekcijama tako da Vas može pomno nadzirati.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

5. Kako čuvati lijek Opgenra

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Opgenra se treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Blistere čuvati u vanjskom pakiranju.

Bolnički farmaceut ili kirurg odgovoran je za ispravno čuvanje lijeka kako prije tako i za vrijeme njegove primjene, te također i za njegovo propisno zbrinjavanje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Opgenra sadrži

Djelatna je tvar eptoterminalni alfa (rekombinantni ljudski osteogeni protein-1 proizveden na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO)).

Drugi sastojci su goveđi kolagen i karmeloza.

Jedna bočica ovog lijeka sadrži 1 g praška s 3,3 mg eptotermina alfa i goveđi kolagen kao pomoćnu tvar. Druga bočica sadrži pomoćnu tvar karmelozu.

Kako izgleda Opgenra i sadržaj pakiranja

Jedna jedinica praška za suspenziju implementata Opgenra isporučuje se kao dva zasebna praška. Prašak koji sadrži djelatnu tvar i pomoćnu tvar goveđi kolagen ima izgled bijelog do gotovo bijelog zrnatog praška, dok je prašak karmeloze žućkastobijele boje.

Prašak se isporučuje u staklenim bočicama. Svaka je bočica zaštićena sterilnim blisterom. Jedno vanjsko pakiranje sadrži jednu bočicu s 3,3 mg eptotermina alfa koja sadrži 1 g praška i jednu bočicu s 230 mg praška karmeloze.

Veličine pakiranja:

- jedinično pakiranje s jednom bočicom koja sadrži 1 g praška (3,3 mg eptotermina alfa) i 1 bočica koja sadrži 230 mg karmeloze prašku
- dvojedinično pakiranje s 2 x 1 bočicom od kojih svaka sadrži 1 g praška (3,3 mg eptotermina alfa) i 2 x 1 bočicom od kojih svaka sadrži 230 mg karmeloze prašku.

Na tržištu ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

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

Proizvođač

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irska

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

Ova uputa posljednji je put revidirana u <mjesec GGGG>.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK IV

Temelji za jednu dodatnu obnovu

Lijek koji više nije odobren

Temelji za jednu dodatnu obnovu

CHMP preporučuje dodatnu petogodišnju obnovu na temelju sljedećih razloga vezanih za farmakovigilanciju: tijekom prvih pet godina nakon puštanja lijeka u promet kliničko iskustvo s lijekom za određene indikacije u EU-u je vrlo ograničeno. Uistinu, izloženost ovog lijeka ograničena je zbog nedavnog i ograničenog puštanja u promet (lijeak je pušten na tržište EU-a u kolovozu 2011., a dostupan je na tržištu nekoliko država članica). Osim toga, potrebni su rezultati ispitivanja nakon puštanja na tržište radi istraživanja dugoročne sigurnosti i učinkovitosti Opengre te za istraživanje upotrebe lijeka u „stvarnom životu” radi daljnje karakterizacije profila sigurnosti i učinkovitosti.

Lijek koji više nije odobren