

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opgenra 3,3 mg poeder voor implantatiesuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon bevat 1 g poeder met 3,3 mg eptotetermin alfa*.

Na reconstitutie bevat Opgenra 1 mg/ml eptotetermin alfa.

*Eptotetermin alfa is een humaan recombinant osteogeen proteïne 1 (OP-1) dat wordt geproduceerd in Chinese hamster-ovaricumcellen (CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor implantatiesuspensie.

Het poeder met het actieve bestanddeel is korrelig en wit tot gebroken wit.

Het poeder met de hulpstof carmellose (carboxymethylcellulose) is geelachtig wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Opgenra is geïndiceerd voor posterolaterale fusie van de lumbale wervelkolom bij volwassen patiënten met spondylolisthesis bij wie een autotransplantaat heeft gefaald of is gecontra-indiceerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient te worden gebruikt door een gekwalificeerde chirurg.

Dosering

Opgenra is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik bij dezelfde patiënt. Voor behandeling is een enkele operatie nodig. Om één niveau van de lumbale regio van de wervelkolom aan elkaar te zetten, is één eenheid van het geneesmiddel nodig voor elke kant van de wervelkolom. De maximale humane dosis is 2 eenheden, aangezien de werkzaamheid en veiligheid niet zijn aangetoond bij spinale artrodese waar hogere doses voor nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Opgenra is gecontra-indiceerd bij kinderen (<12 jaar), adolescenten (12-18 jaar) en mensen met een onvolgroeid skelet (zie rubriek 4.3).

Nier-/leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden als Opgenra wordt gebruikt bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Voor intraosseus gebruik.

Het gereconstitueerd product wordt aangebracht door directe chirurgische plaatsing in de lumbale regio van de wervelkolom nadat de locatie chirurgisch werd voorbereid. De omringende weke delen worden vervolgens rond de geïmplanteerde materialen gesloten.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Opgenra mag niet worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is dat:

- ze overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- ze auto-immuunafwijkingen, inclusief ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, sclerodermie, het syndroom van Sjögren of dermatomyositis/polymyositis hebben;
- ze een actieve infectie op de plaats van de spinale artrodese of een voorgeschiedenis van terugkerende infecties hebben;
- ze ontoereikende huidbedekking en vasculariteit op de plaats van de spinale artrodese hebben;
- ze een eerdere voorgeschiedenis van blootstelling aan een BMP-product (morfogenetisch botproteïne) hebben;
- ze een actieve maligniteit hebben of een behandeling ondergaan voor een maligniteit;
- ze artrodese nodig hebben ten gevolge van een metabole botaandoening of tumor.

Opgenra is gecontra-indiceerd bij kinderen van 0 tot 12 jaar, adolescenten van 12 tot 18 jaar en personen met een onvolgroeid beenderstelsel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Opgenra garandeert echter geen fusie; meer chirurgische ingrepen kunnen nodig zijn.

Indamming

Materiaal dat van de plaats van de fusie losraakt, kan ectopische ossificatie in de omgevende weefsels veroorzaken, met potentiële complicaties tot gevolg. Daardoor mag Opgenra alleen met goed zicht en grote zorgvuldigheid op de fusieplaats worden aangebracht. Er moet vooral voor gezorgd worden dat Opgenra niet weglekt als gevolg van drainage, defecte hechting van de omgevende weefsels of onjuiste hemostase. Een CT-onderzoek heeft aangetoond dat er een aanzienlijke medische dislocatie van Opgenra kan voorkomen na de operatie en dat dit ertoe kan leiden dat er mediaal bot wordt gevormd. Dit dient te worden overwogen bij de opvolging van patiënten met een CT of röntgenfoto.

Immuunrespons

In een klinische studie van het geneesmiddel werden antilichamen tegen de proteïne eptotermine alfa opgemerkt bij 194 van de 207 (94%) met het geneesmiddel behandelde patiënten en bij 18 van de 86 (21%) patiënten behandeld met een botautotransplantaat (controlegroep). Binnen de testgroep produceerde 26% van de patiënten antilichamen met een neutraliserende capaciteit versus 1% in de controlegroep. De piekreactie van antilichamen werd 3 maanden na de behandeling genoteerd. 2 jaar na de behandeling waren er geen patiënten met neutraliserende antilichamen. De klinische significantie van deze antilichamen is niet bekend. De klinische studieresultaten suggereren dat er geen verband blijkt te zijn tussen neutraliserende antilichamen en de ontwikkeling van bijwerkingen met betrekking tot het immuunsysteem. Er dient echter rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van een immuniteitsreactie op eptotermine alfa. De aanwezigheid van antistoffen in

serum dient te worden getest in gevallen waar een vermoeden bestaat van een immunologische bijwerking inclusief gevallen waarbij het geneesmiddel ineffectief is bevonden

Opgenra is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik bij dezelfde patiënt. Herhaaldelijk gebruik van het geneesmiddel kan niet worden aanbevolen. Onderzoeken met anti-OP-1-antilichamen hebben enige reactiviteit tussen de nauwverwante morfogenetische botproteïnen BMP-5 en BMP-6 aangetoond. Anti-OP-1-antilichamen beschikken over het vermogen om de *in vitro* biologische activiteit van minimum BMP-6 te neutraliseren. Daarom kan er bij het opnieuw toedienen van Opgenra een risico bestaan op auto-immuniteit ten opzichte van endogene BMP-proteïnen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is beperkte ervaring beschikbaar met het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Het product moet daarom met enige zorg worden gebruikt bij dergelijke patiënten.

Gebruik in de wervelkolom

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel bij chirurgie van de wervelkolom; daarom kan het gebruik ervan buiten de lumbale regio van de wervelkolom niet worden aanbevolen.

Gebruik in combinatie met botvulmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van Opgenra met een synthetisch botvulmiddel wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Post-onderzoek monitoringgegevens vermelden dat het gebruik van het geneesmiddel in combinatie met een synthetisch botvulmiddel kan leiden tot een toename van plaatselijke ontsteking, infectie en soms migratie van de geïmplanteerde materialen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken voor een periode van ten minste 2 jaar na behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten hun chirurg informeren over de mogelijkheid van zwangerschap vóór behandeling met Opgenra.

Zwangerschap

Er zijn dierproeven uitgevoerd die niet kunnen uitsluiten dat anti-OP-1-antilichamen een eventueel effect hebben op de ontwikkeling van het embryo of de foetus (zie rubriek 5.3). Als gevolg van de onbekende risico's op de foetus die in verband worden gebracht met de mogelijke vorming van neutraliserende antilichamen tegen het OP-1-eiwit, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij het mogelijke voordeel gerechtvaardigd wordt door het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Bij dierproeven werd de uitscheiding van anti-OP-1-antilichamen van de IgG-klasse in melk aangetoond. Daar humane IgG wordt afgescheiden in humane melk, en de mogelijkheid tot schade aan het kind niet bekend is, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens een therapie met Opgenra

(zie rubriek 5.3). Het geneesmiddel mag alleen worden toegepast bij vrouwen die borstvoeding geven, als de verantwoordelijke arts oordeelt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Het verdient aanbeveling de borstvoeding vanaf de behandeling te staken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Opgenra heeft geen bekend farmacologisch effect op neuromotorische coördinatie of prestatie. Daarom zal het reeds bestaande vaardigheden die worden gebruikt voor het besturen van voertuigen of bedienen van machines waarschijnlijk niet beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Opgenra wordt geïmplantéerd door middel van een invasieve chirurgische ingreep die wordt uitgevoerd onder algemene verdoving. Bijwerkingen die tijdens klinische studies na een dergelijke ingreep werden genoteerd en die niet specifiek verband houden met de geïmplantéerde materialen zijn oppervlakkige wondinfectie, dehiscentie van de wond, osteomyelitis, mechanische complicaties, hematomen, misselijkheid, braken, koorts en pijn. De frequentie en ernst van de postoperatieve bijwerkingen waren vergelijkbaar in zowel de test- als controlegroep. Het patroon van ongerelateerde postoperatieve bijwerkingen varieerde met de mate van het chirurgische trauma, procedurele complicaties en de preoperatieve conditie van de patiënt.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij gebruik van Opgenra.

De frequentie van bijwerkingen in de onderstaande tabel is gebaseerd op de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\,000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\,000$ tot $< 1/1\,000$); zeer zelden ($< 1/10\,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak voorkomend: postoperatieve infectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms voorkomend: lokale zwelling, Niet bekend: complicaties op de implantatielocatie (bijv. abces, induratie van de implantatielocatie, pijn, oedeem, pyrexie)
Immuunsysteem aandoeningen	Niet bekend: overgevoeligheid, urticaria
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak voorkomend: dehiscentie van de wond, secretie, pseudoartrose Soms voorkomend: productmigratie bij gebruik in combinatie met synthetisch botvulmiddel, seroom Niet bekend: postprocedurele complicaties (bijv. postprocedurele afscheiding, zwelling, andere wondcomplicaties)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak voorkomend: botvorming toegenomen (heterotopische botvorming) Niet bekend: osteolyse
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: erytheem

Al eerder bestaande comorbiditeiten

In de studiepopulaties ervoeren sommige patiënten met bestaande co-morbiditeiten (bv. cardiovasculaire ziekten, respiratoire aandoeningen, urogenitale ziekten, neoplasmata), exacerbatie van een eerdere aandoening tijdens de opvolgperiode op lange termijn (drie jaar). Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen of frequente infecties dienen te worden geïdentificeerd en nauwgezet te worden vervolgd na de operatie.

Interactie met botvulmiddelen

Postmarketing monitoringgegevens vermelden onder meer dat het gebruik van het geneesmiddel in combinatie met een synthetisch botvulmiddel kan leiden tot een toename van plaatselijke ontsteking, infectie en soms migratie van de geïmplanteerde materialen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geneesmiddelen voor behandeling van botaandoeningen morfogenetisch botproteïne, ATC-code: M05BC02

Opgenra is een osteoinductief en osteoconductief geneesmiddel.

Eptotermine alfa, de werkzame stof, brengt botvorming op gang door het induceren van celdifferentiatie in mesenchymcellen die naar de plaats van implantatie worden aangetrokken (chemotaxis) uit beenmerg, periosteum en spierweefsel. Zodra de werkzame stof aan het celoppervlak is gebonden, induceert het een cascade van opeenvolgende cellulaire reacties die leiden tot de vorming van chondroblasten en osteoblasten, beide essentieel bij botvorming. De matrix van collageen is onoplosbaar en bestaat uit deeltjes die in grootte variëren van 75 µm tot 425 µm. Dit vormt een geschikte biologisch resorbeerbare matrix voor de geïnduceerde cellen die voor proliferatie en differentiatie een matrix nodig hebben voor verankering. Carmellose geeft een plamuurachtige consistentie aan het geneesmiddel waardoor het makkelijk een afdruk vormt en geplaatst kan worden aan beide zijden van de wervelkolom. De door de werkzame stof geïnduceerde cellulaire reacties vinden plaats binnen de productmatrix. De matrix is bovendien osteoconductief en maakt ingroei van bot in het deficiënte gebied vanuit het omringende gezonde bot mogelijk.

De hoofdstudie met 295 patiënten omvatte een postero-laterale fusie van de wervelkolom zonder instrumenten bij 208 patiënten die werden behandeld met Opgenra.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen gegevens bekend over de farmacokinetiek van de werkzame stof bij mensen. Uit resultaten van onderzoeken waarbij het geneesmiddel bij dieren werd geïmplanteed, blijkt echter dat de werkzame stof eptotermine alfa wordt vrijgegeven van de implantatieplaats over verschillende weken en nooit een niveau hoger dan 3% van de totale geïmplanteerde hoeveelheid in het perifere bloed bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diverse diermodellen (ratten en primaten) zijn onderzoeken met een enkele dosis en herhaalde doses uitgevoerd. Uit de resultaten hiervan blijken geen onverwachte of systemische toxische effecten tijdens de periode van observatie en na toepassing.

Tijdens een tweejarig onderzoek waarbij subcutane implantatie bij ratten is toegepast, is heterotopie botvorming waargenomen, zoals verwacht. Sarcoma ging gepaard met langdurige aanwezigheid van heterotopisch bot. Dit effect, dat “solid state”-carcinogenese wordt genoemd, is vaak waargenomen bij ratten waarbij vaste materialen (kunststoffen of metalen) subcutaan werden geïmplant.

Heterotopische ossificatie aan het skelet treedt bij mensen gewoonlijk op na een trauma door een ongeluk of operatie en werd geobserveerd na gebruik (zie rubriek 4.8). Er zijn echter geen aanwijzingen dat heterotopische ossificatie verband houdt met sarcoma bij mensen.

Het effect van anti-OP-1-antilichamen op het genezingsproces van botten werd bestudeerd bij honden aan de hand van twee defecten van lange botten die behandeld werden met herhaalde implantaten. De resultaten van de radiologische en histologische onderzoeken in deze studie toonden aan dat het bot genas na de initiële en herhaalde blootstelling bij hetzelfde dier. Na beide blootstellingen werden antilichamen tegen OP-1 en bovien botcollageen type 1 gevonden. De piekconcentratie van de antilichamen was niet verwonderlijk hoger na de tweede blootstelling. Het gehalte aan antilichamen verminderde tijdens de vervolgperiode naar de aanvangswaarden toe.

Gecontroleerde onderzoeken naar de effecten van blootstelling aan eptotermine alfa bij pre- en postnatale ontwikkeling werden uitgevoerd op konijnenmodellen. In het Freud's adjuvans werd eptotermine alfa eerst subcutaan toegediend met booster doses die na 14 en 28 dagen gegeven werden. Er werden op regelmatige intervallen bloed- en melkafnamen verzameld en geanalyseerd met behulp van een vaste fase ELISA-test (enzyme-linked immunoassay). Detecteerbare gehalten van IgG- en IgM-antilichamen werden tegen eptotermine alfa ontwikkeld en teruggevonden in het serum van alle blootgestelde volwassen dieren. Antilichamen tegen eptotermine alfa werden gevonden in het serum van gepoold bloed van de foetus en de navelstreng bij gehalten die correleerden met dat van het maternale bloed. Er werden antilichamen gedetecteerd bij volwassenen en afstammelingen tijdens de periode van zwangerschap en borstvoeding. Aanzienlijke hogere titers van anti-OP-1-antilichamen van de IgG-klasse werden gedetecteerd in melk doorheen het volledige postnatale faseonderzoek tot dag 28 van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Er werd een statistisch significante toename in misvormingen van de foetus (verkeerde uitlijning van de sternebra) waargenomen bij afstammelingen van de OP-1 geïmmuniseerde groep. De frequentie van misvorming was echter gelijk aan die van historische controles. In een ander onderzoek werd een verschil in gewichtstoename opgemerkt bij de geïmmuniseerde volwassen vrouwen tussen dag 14 en 21 van de borstvoeding in vergelijking met de controle dieren. Het gewicht van de afstameling bij de behandelde groep was minder dan dat van de gecontroleerde groep tijdens de observatieperiode. De klinische implicaties van deze observaties voor humaan gebruik van het finale geneesmiddel blijven onduidelijk (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bovien collageen
Carmellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Mogelijke interactie met Calstrux, een botvulmiddel, is gemeld (zie rubriek 4.5). Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt met andere geneesmiddelen, behalve welke worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het gereconstitueerde geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaar blisterverpakkingen in de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén eenheid Opgenra wordt geleverd in twee Type 1 glazen flacons, afgesloten met een butylrubberen stop en aluminium geplooid afsluiting.

De flacons worden binnen de individuele blisterverpakkingen steriel gehouden en worden samen verpakt in een schaal en doos.

Eén flacon bevat 1 g poeder (3,3 mg eptotermine alfa); één flacon bevat 230 mg carmellosepoeder.

Verpakkingsmaten:

- een enkele eenheidsverpakking met 1 flacon met 1 g poeder (3,3 mg eptotermine alfa) en 1 flacon met 230 mg carmellosepoeder
- een verpakking met twee eenheden met 2 x 1 flacon met 1 g poeder (3,3 mg eptotermine alfa) en 2 x 1 flacon met 230 mg carmellosepoeder

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsmaten in de handel zullen worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke eenheid van Opgenra bestaat uit twee flacons met poeder die eerst worden gecombineerd en vervolgens vóór gebruik gereconstitueerd met 2,5 ml natriumchloride van 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Zodra Opgenra is bereid, moet het onmiddellijk worden gebruikt.

1. Verwijder aan de hand van een steriele techniek de flacons uit de verpakking.
2. Til het plastic kapje op en verwijder de aluminium afsluiting van de flacons. Hanteer deze voorzichtig. De randen van de aluminium afsluiting zijn scherp en kunnen in handschoenen snijden of ze beschadigen.
3. Wrik met uw duim de randen van de stop omhoog. Verwijder zodra het vacuüm gebroken is de stop van de flacons terwijl u de flacons rechtop houdt om verlies van inhoud te vermijden.

Breng geen naald in via de stop. Het doorprikken van de stop met een naald kan ertoe leiden dat het geneesmiddel wordt verontreinigd met deeltjes van het stopmateriaal.

4. Doe de inhoud van de flacon met eptotermine alfa en van de flacon met carmellose in een steriele kom. Tik bij het overbrengen van de inhoud niet tegen de onderkant van de flacon om breuk te voorkomen.
5. Gebruik een steriele spuit om 2,5 ml van de steriele 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9% w/v) traag en voorzichtig toe te voegen aan de steriele kom.
6. Roer de inhoud voorzichtig met een steriele spatel in de kom, om de producten te mengen.

7. De zelfde procedure dient te worden toegepast om het geneesmiddel voor te bereiden voor de contralaterale kant van de wervelkolom. Gebruik het product onmiddellijk na reconstitutie.
8. Verwijder het dode weefsel van het bot en decorticeer het bot zodat het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk in contact komt met levensvatbaar weefsel.
9. Zorg voor juiste hemostase om er zeker van te zijn dat het implantaat op de chirurgische plaats blijft. Irrigeer de chirurgische plaats indien nodig voor de implantatie van het geneesmiddel. Indien dit mogelijk is, dienen de chirurgische handelingen aan de plaats te worden uitgevoerd voordat het geneesmiddel wordt geïmplanteerd.
10. Verwijder het gereconstitueerde product met een steriel instrument, zoals een spatel of curette, uit de steriele kom. Dit product moet een kneedbare, coherente plamuurachtige consistentie hebben.
11. Breng het product voorzichtig aan op de voorbereide plaats aan beide kanten van de wervelkolom, terwijl de dorsale oppervlakken van de aangrenzende transversale processen worden overbrugd.
12. Sluit de zachte weefsels rond de plaats met het product door middel van hechtmateriaal naar keuze. Het sluiten van de plaats is van essentieel belang om het product te omsluiten en te behouden in het gebied van de geplande fusie.
13. Plaats geen drain rechtstreeks op de implantatie- of fusieplaats. Plaats deze indien mogelijk subcutaan.
14. Nadat het zachte weefsel rond het implantaat is gesloten, irrigiert u het veld indien nodig om eventuele deeltjes van het geneesmiddel te verwijderen die zijn losgeraakt bij het sluiten van het zachte weefsel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2009
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning 19 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
USA

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgave

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen, Limerick
Ireland

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

• **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal de inhoud van een opleidingsprogramma voor chirurgen afstemmen met de nationale bevoegde autoriteiten en moet een dergelijk programma nationaal invoeren om te garanderen dat:

Vóór het gebruik van het product moeten chirurgen van het volgende opleidingsmateriaal worden voorzien:

- een exemplaar van de SPC
- een gedetailleerde beschrijving van:
 - de aanbevolen methodes voor reconstitutie van het product vóór de implantatie
 - de voorbereiding van de gekozen paraspinale locatie waar de verwachte implantatie zal plaatsvinden
 - de aanbevolen plaatsingsmethode van het materiaal samen met enige opmerkingen over het belang van lokale hemostase
 - de methodes voor het sluiten van weke delen rond het implantaat. Deze beschrijvende teksten bevinden zich in de productinformatie.
- informatie over:
 - overgevoeligheid en de vorming van antilichamen
 - embryo-foetotoxiciteit en de behoefte voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende 2 jaar na de implantatie
 - de risico's van ectopische botvorming
 - interactie met botvulmiddelen
 - het feit dat het product slechts eenmaal mag worden gebruikt
- details van postmarketingsurveillancestudies, inclusief informatie over de inclusie van patiënten

Voordat het product wordt gebruikt, moeten chirurgen die Opgenra willen gaan gebruiken bovendien een Opleidings-DVD krijgen met een animatiebeelden van een operatie op een patiënt en met de volgende informatie:

- Productbeschrijving
- Plaatsing in een steriel veld
- Openen van de wond (weke en harde delen)
- Reconstitutie van het product
- Voorbereiding van het implantatieveld (hemostase)
- Toediening (implantatie)
- Omhullen van geïmplanteerde materialen (weke delen)
- Instrumentatie
- Sluiten van de wond (drainage)
- Opvolgingsmaatregelen

• **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
--------------	----------------

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder zal de resultaten indienen van een studie of studies naar de langetermijnveiligheid en werkzaamheid van Opgenra bij patiënten behandeld met Opgenra en ook van daadwerkelijk drugsgebruik in het dagelijks leven.	december 2018

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Opgenra 3,3 mg poeder voor implantatiesuspensie
eptoterminalfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een flacon bevat 3,3 mg eptoterminalfa.
Na reconstitutie bevat Opgenra 1 mg/ml eptoterminalfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Bovien collageen, carmellose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor implantatiesuspensie.
1 flacon bevat 1 g poeder (3,3 mg eptoterminalfa).
1 flacon bevat 230 mg carmellose.

4 flacons:
2 x 1 flacon met 1 g poeder (3,3 mg eptoterminalfa)
2 x 1 flacon met 230 mg carmellose

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraosseus gebruik.
Lees de bijsluiter vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C)
Het gereconstitueerde geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.
Bewaar blisterverpakkingen in de buitenverpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of chirurgisch afval dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTERFOLIE FLACON MET ACTIEF SUBSTANTIEPOEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opgenra 3,3 mg poeder voor implantatiesuspensie
eptotermin alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een flacon bevat 3,3 mg eptotermin alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Bovien collageen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor implantatiesuspensie.
1 flacon bevat 1 g poeder (3,3 mg eptotermin alfa).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraosseus gebruik.
Lees de bijsluiter vóór gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C)
Het gereconstitueerde geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte product of chirurgisch afval dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET ACTIEF SUBSTANTIEPOEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Opgenra, 3,3 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME EN EENHEID

1 g (3,3 mg eptotermin alfa)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER VOOR FLACON MET CARMELLOSEPOEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Carmellose poeder voor implantatiesuspensie voor Opgenra.
Intraosseus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees de bijsluiter vóór gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

230 mg

6. OVERIGE

Niet openen vóór gebruik.
Het gereconstitueerde geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET CARMELLOSE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Carmellose (Opgenra)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME EN EENHEID

230 mg

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

OPLEIDINGSTICKER VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

Aan te brengen op het medische dossier van patiënten.

“Bij {Naam patiënt} werd op {dd/mm/jjjj} een geneesmiddel met eptoterminalfa geïmplant. Herhaaldelijk gebruik van deze morfogenetische botproteïne (BMP) wordt niet aanbevolen.”

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Opgenra 3,3 mg poeder voor implantatiesuspensie eptoterminalfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Opgenra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag Opgenra niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Opgenra gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u Opgenra?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is Opgenra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Opgenra bevat de werkzame stof eptoterminalfa.

Opgenra is een soort geneesmiddel bekend als morfogenetisch botproteïne (BMP). Deze geneesmiddelengroep veroorzaakt de vorming van nieuw bot op de lokatie waar de chirurg het heeft geplaatst (geïmplantieerd).

Opgenra wordt geïmplantieerd bij volwassen patiënten met een verschuiving van de wervelkolom (spondylolisthesis) in gevallen waar een behandeling met een autotransplantaat (getransplanteerd bot van uw heup) heeft gefaald of niet mag worden gebruikt.

2. Wanneer mag Opgenra niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U lijdt aan een auto-immuunafwijking (een ziekte voortkomend uit of gericht tegen eigen weefsels), zoals de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, sclerodermie, het syndroom van Sjögren of dermatomyositis/polymyositis.
- U hebt een actieve infectie in uw wervelkolom of men heeft u verteld dat u een actieve interne (systemische) infectie hebt.
- Uw arts heeft vastgesteld dat er bij u sprake is van ontoereikende huidbedekking en onvoldoende bloedvoorziening op de plaats van de chirurgie.
- U hebt dit middel, eptoterminalfa, of soortgelijke middelen eerder gehad
- U hebt tumoren in de zone die bestemd is voor chirurgie.
- U hebt een spinale artrodese nodig als gevolg van een stofwisselingsziekte van het bot of van tumoren.
- U wordt behandeld met chemotherapie, bestraling of immunosuppressiva.

- U bent een kind (jonger dan 12 jaar).
- U bent een jongere (12-18 jaar) of uw beenderstelsel is nog niet volledig gevormd (u groeit nog).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.

- Het gebruik van dit middel garandeert geen fusie. Er kunnen aanvullende operaties nodig zijn.
- De kans bestaat dat er bij gebruik van dit middel nieuwe antilichamen in uw lichaam worden gevormd. Het is mogelijk dat deze de werkzaamheid van dit geneesmiddel aantasten of een reactie van uw immuunsysteem veroorzaken.
- Breng uw arts of chirurg op de hoogte als dit geneesmiddel bij u al eerder is toegediend.
- Herhaaldelijk gebruik van dit middel kan niet worden aanbevolen. Laboratoriumstudies hebben aangetoond dat er een theoretisch risico bestaat op het ontwikkelen van auto-immuniteit tegen de natuurlijke (endogene) BMP-proteïnen in uw lichaam na herhaaldelijke blootstelling aan dit geneesmiddel. Breng uw arts op de hoogte als u een voorgeschiedenis hebt van lever- of nieraandoeningen.
- Breng uw arts of chirurg op de hoogte als u een voorgeschiedenis hebt van hartproblemen of als u vatbaar bent voor frequente infecties zodat ze u nauwgezet kunnen opvolgen.
- Opgenra is niet onderzocht voor gebruik bij chirurgie van de cervicale wervelkolom. Gebruik van dit geneesmiddel in de cervicale wervelkolom kan niet worden aanbevolen.
- Gebruik van dit geneesmiddel met synthetische botvervangers wordt niet aanbevolen.

Praat met uw arts of chirurg over deze voorzorgsmaatregelen voordat u dit middel toegediend krijgt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Opgenra nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts.

Gebruik van dit geneesmiddel met synthetische botvervangers wordt niet aanbevolen. Er is melding gemaakt van zwelling en infectie na gebruik van dit geneesmiddel met synthetische botvervangers.

Zwangerschap en borstvoeding

Opgenra mag niet tijdens de zwangerschap toegediend worden tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de foetus. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen hun chirurg te informeren over de mogelijkheid op zwangerschap alvorens ze dit middel toegediend krijgen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient geadviseerd te worden om doeltreffende anticonceptie te gebruiken gedurende 2 jaar na de behandeling.

Er mag geen borstvoeding gegeven worden tijdens de behandeling met dit middel. Daar de mogelijkheid van schade aan het kind niet bekend is, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de periode die onmiddellijk volgt op een behandeling met dit middel. Als u borstvoeding geeft, dient u dit middel enkel te gebruiken als de verantwoordelijke arts of chirurg oordeelt dat de voordelen voor u opwegen tegen de risico's voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen door Opgenra wordt beïnvloed.

3. Hoe wordt Opgenra gebruikt?

Opgenra mag uitsluitend worden gebruikt door een gekwalificeerd chirurg tijdens chirurgie voor spinale artrodese. Deze wordt gewoonlijk uitgevoerd onder volledige algemene narcose. U zult dus niet wakker zijn tijdens de operatie.

Er wordt een kleine hoeveelheid (een eenheid) van dit middel bereid en rechtstreeks op elke kant van de wervelkolom geplaatst op de plaats die aan elkaar moet worden gezet. Het omliggende spierweefsel wordt vervolgens rond het geïmplanteerde geneesmiddel gesloten, evenals de huid over de spier. Dit

gespecialiseerde geneesmiddel wordt gebruikt ter vervanging van een botautotransplantaat (er wordt bot uit de patiënt's eigen heup genomen) om de wervelkolom aan elkaar te zetten.

De maximale dosis van dit geneesmiddel bedraagt 2 eenheden (6,6 mg eptotermin alfa) daar de doeltreffendheid bij hogere doses niet werd onderzocht.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Praat met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen hebt:

- Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):
 - roodheid van de huid (erythema),
 - toegenomen botvorming of botvorming buiten het gebied van de fusie (heterotopie ossificatie),
 - uitblijven van een fusie van de wervelkolom (pseudartrose),
 - wondproblemen, waaronder infectie, afscheiding en ruptuur.
- Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):
 - lokale zwelling, zwelling boven de plaats waar het geneesmiddel is geïmplanteed,
 - een ophoping van vloeistof in de weefsels (seroom)
 - productmigratie (die werd opgemerkt als het product werd gemengd met een synthetisch product dat werd gebruikt om de botholte op te vullen).
- Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)
 - problemen op de implantatielocatie (bijvoorbeeld abces, verharding, pijn, zwelling of koorts)
 - allergische reacties (bijvoorbeeld huiduitslag of netelroos)
 - postoperatieve problemen (zoals afscheiding, zwelling of andere wondcomplicaties)
 - botresorptie (osteolyse).

Bij een aantal patiënten met hartproblemen in de medische voorgeschiedenis of frequente infecties verslechterde de toestand na toediening van dit geneesmiddel. Informeer uw arts of chirurg als u een voorgeschiedenis hebt van hartproblemen of als u vaak infecties krijgt, zodat ze u van nabij kunnen volgen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Opgenra?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking en blisterverpakkingen. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Opgenra moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaar blisterverpakkingen in de buitenverpakking.

De ziekenhuisapotheek of de chirurg is verantwoordelijk voor de correcte opslag van dit middel voor en tijdens het gebruik, evenals voor de correcte vernietiging ervan.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is eptotermine alfa (een recombinant humaan osteogeen proteïne 1 geproduceerd in Chinese hamster-ovariumcellen (CHO)).

De andere stoffen in dit middel zijn bovien collageen en carmellose.

Eén flacon van dit middel bevat 1 g poeder inclusief 3,3 mg eptotermine alfa en de hulpstof bovien collageen. De andere flacon bevat de hulpstof carmellose.

Hoe ziet Opgenra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eén eenheid Opgenra-poeder voor implantatiesuspensie wordt geleverd als twee afzonderlijke poeders. Het poeder met het actieve bestanddeel en de hulpstof bovien collageen zijn een wit tot gebroken wit korrelig poeder, het carmellosepoeder is een geelachtig wit poeder.

Het poeder wordt geleverd in glazen flacons. Elke flacon is afgesloten door een steriele blister. Elke buitenverpakking bevat een flacon met 3,3 mg eptotermine alfa inclusief 1 g poeder en een flacon met 230 mg carmellosepoeder.

Verpakkingsmaten:

- een enkele eenheidsverpakking met 1 flacon met 1 g poeder (3,3 mg eptotermine alfa) en 1 flacon met 230 mg carmellosepoeder
- een verpakking met twee eenheden met 2 x 1 flacon met 1 g poeder (3,3 mg eptotermine alfa) en 2 x 1 flacon met 230 mg carmellosepoeder

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsmaten in de handel zullen worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

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

Fabrikant

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Ierland

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

Castletroy, Limerick
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE IV

Redenen voor een aanvullende verlenging

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Redenen voor een aanvullende verlenging

De CHMP raadt een aanvullende verlenging van vijf jaar aan op basis van de volgende redenen met betrekking tot geneesmiddelenbewaking: de klinische ervaring met het product in de beoogde indicatie is zeer beperkt geweest in de EU gedurende de eerste periode van 5 jaar van de vergunning voor het in de handel brengen. Er is een dergelijke beperkte blootstelling geweest vanwege het recent en beperkt in de handel brengen van het product (in de EU pas in augustus 2011 uitgebracht en in slechts enkele lidstaten op de markt gebracht). Daarnaast zijn resultaten nodig van onderzoeken na vergunningverlening naar de veiligheid en werkzaamheid van Opgenra op de lange termijn en naar het daadwerkelijke gebruik van het geneesmiddel 'in de praktijk' om het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel nader te kunnen kenmerken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd