

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opgenra 3,3 mg pulver till implantation, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1 g pulver med 3,3 mg eptoterminalfa.

Efter rekonstituering innehåller Opgenra 1 mg/ml eptoterminalfa*.

*Eptoterminalfa är ett humant rekombinant osteogent protein 1 (OP-1) framställt i en kinesisk hamsteroarie-(CHO)-cellinje.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till implantation, suspension.

Pulvret som innehåller den aktiva substansen är finkornigt och vitt till benvitt.

Pulvret som innehåller hjälpämnet karmellos (karboximetylcellulosa) är gulvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opgenra är indicerat för posterolateral lumbal ryggradsfusion hos vuxna patienter med spondylolistes då autologt transplanterat har misslyckats eller är kontraindicerat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska användas av kirurg med tillräcklig erfarenhet.

Dosering

Opgenra är avsett endast för engångsbruk till en patient. Behandlingen kräver endast ett kirurgiskt ingrepp. För att uppnå fusion på en enda nivå i ryggradens lumbalområde används en enhet av läkemedlet på var sida om ryggraden. Den maximala dosen ska inte överskrida 2 enheter, då effektivitet och säkerhet vid spinal fusion som kräver högre doser inte har fastställts.

Pediatrisk population

Opgenra är kontraindicerat för barn (över 12 år), ungdomar och (12–18 år), andra patienter med omoget skelett (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njur-/leverfunktion

Försiktighet ska iaktas när Opgenra används till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För intraosseös användning

Det rekonstituerade läkemedlet administreras genom direkt kirurgisk implantation i ryggradens lumbalområde efter kirurgisk förberedning av området. Omgivande mjukvävnader sluts sedan runt det implanterade materialet.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Opgenra får inte användas till patienter som:

- har känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- har en autoimmun sjukdom, däribland Crohns sjukdom, reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, Sjögrens syndrom eller dermatomyosit/polymyosit;
- har en pågående infektion på platsen för den spinala fusionen eller återkommande infektioner i sin anamnes;
- har inadekvat hudtäckning och kärlförsörjning på platsen för den spinala fusionen;
- tidigare har behandlats med benmorfogent protein (BMP);
- har pågående malignitet eller undergår behandling för malignitet;
- kräver artrodes som en följd av metabol bensjukdom eller tumör..

Opgenra är kontraindicerat till barn i åldern 0–12 år, ungdomar i åldern 12–18 och andra patienter med omoget skelett.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Opgenra garanterar inte fusion utan ytterligare kirurgiska ingrepp kan behövas.

Begränsning

Material som lösgjorts från platsen för fusionen kan förorsaka ektopisk benbildning i de omgivande vävnaderna med åtföljande komplikationer. Opgenra får därför anbringas på platsen för fusion endast när denna är tillräckligt synlig och med största aktsamhet. Speciell försiktighet skall iakttas så att Opgenra ej läcker ut på grund av spolning, felaktig suturering av den omgivande vävnaden eller otillräcklig hemostas. Datortomografisk undersökning har visat att signifikant medial förskjutning av Opgenra kan ske efter operation vilket kan leda till medial benbildning. Detta bör kontrolleras med datortomografi eller röntgen vid uppföljning av patienter.

Immunreaktion

I en klinisk studie med läkemedlet upptäcktes antikroppar mot proteinet eptoterminal alfa hos 194 av 207 patienter (94%) som behandlades med läkemedlet och hos 18 av 86 patienter (21%) som behandlades med autograft-ben (kontrollgrupp). Inom försöksgruppen producerade 26% av patienterna antikroppar med neutraliserande förmåga jämfört med 1% i kontrollgruppen. Högsta antikroppssvar sågs 3 månader efter behandling. Inga patienter uppvisade neutraliserande antikroppar 2 år efter behandling. Dessa antikroppars kliniska relevans är inte känd. De kliniska studieresultaten tyder på att inget samband kan fastställas mellan neutraliserande antikroppar och utveckling av ogynnsamma händelser relaterade till immunsystemet. En möjlig immunreaktion mot eptoterminal alfa måste beaktas och tillbörliga validerade test utföras för att upptäcka närvaro av antikroppar i serum i fall där man misstänker att en biverkning har immunologisk bakgrund, och i fall där Opgenra inte har avsedd effekt.

Opgenra är avsett att användas endast en gång till en patient. Upprepad användning kan inte rekommenderas. Studier med antikroppar mot OP-1 har visat en viss korsreaktivitet med de nära besläktade BMP-proteinerna BMP-5 och BMP-6. Antikroppar mot OP-1 har förmåga att *in vitro* neutralisera biologisk aktivitet åtminstone hos BMP-6. Det finns därför risk för att autoimmunitet mot egna BMP-proteiner utvecklas vid återadministrering.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Erfarenheter från användning av Opgenra till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är begränsade och försiktighet skall därför iaktas vid behandling av sådana patienter.

Ingrepp på cervikalryggraden

Inga kliniska studier har utförts för att undersöka Opgenras effekt och säkerhet vid kirurgiska ingrepp på cervikalryggraden. Följaktligen rekommenderas inte dess användning utanför ryggradens lumbalområde.

Användning med benutfyllnadsmaterial

Samtidig användning av Opgenra och ett syntetiskt benutfyllnadsmaterial rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Rapporter från uppföljning efter godkännandet har visat att användning av Opgenra i kombination med ett syntetiskt benutfyllnadsmaterial kan leda till en ökning av lokal inflammation, infektion och, i sällsynta fall, migration av de implanterade materialen (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda effektiv preventivmetod i minst 2 år efter behandlingen. Fertila kvinnor bör meddela kirurgen om möjligheten till graviditet före behandling med Opgenra

Graviditet

Djurstudier har utförts som inte kan utesluta att antikroppar mot OP-1 möjligtvis påverkar embryonal/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). På grund av de okända riskerna för fostret som är förknippade med eventuell utveckling av neutraliserande antikroppar mot OP-1-protein, skall Opgenra användas under graviditet endast om den potentiella nyttan uppväger de potentiella riskerna för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Utsöndring i mjölk av antikroppar mot OP-1 av klass IgG har visats i djurstudier. Eftersom humant IgG utsöndras i bröstmjölk och den potentiella risken för barnet är okänd, skall kvinnor inte amma under behandling med Opgenra (se avsnitt 5.3). Opgenra skall endast ges till ammande kvinnor när den ansvariga läkaren bedömer att fördelarna överväger riskerna. Det rekommenderas att amning avbryts efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Opgenra har ingen känd farmakologisk effekt på neuro-motorkoordination eller –förmåga och det är därför osannolikt att läkemedlet påverkar befintlig förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Opgenra implanteras genom ett invasivt kirurgiskt ingrepp som utförs under narkos. Önskade händelser som noterades under kliniska studier efter sådan kirurgi och som inte speciellt förknippades med de implanterade materialen inkluderade ytliga sårinfektioner, sårruptur, osteomyelit, komplikationer med mekaniska stöd, hematom, illamående, kräkning, feber och smärta. Inom både försöksgruppen och kontrollgruppen hade de postoperativa oönskade händelserna likartad frekvens och svårighetsgrad. Mönstret i postoperativa oönskade händelser varierade enligt det kirurgiska traumats utsträckning, behandlingskomplikationer och patientens hälsa före operationen.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar rapporterades som möjligen relaterade till Opgenra. Frekvensen för biverkningarna som är förtecknade i nedanstående tabell anges enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	Vanliga: postoperativ infektion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: lokal svullnad, Ej kända: komplikationer på implantationsstället (t.ex. varbildning, induration av implantationsstället, smärta, ödem, feber)
Immunsystempåverkan	Ej känd: överkänslighet, nässelfeber
Skador, förgiftning och komplikationer vid ingreppet	Vanliga: sårruptur, sekretion, pseudartros. Mindre vanliga: produktmigrering vid blandning med syntetiskt benutfyllnadsmaterial, serom Ej kända: komplikationer efter ingreppet: (t.ex. avsöndring, svullnad efter ingreppet eller andra sårkomplikationer)
Sjukdom i muskler, skelett och bindväv	Vanliga: ökad benbildning (heterotopisk benbildning)
Hud- och underhudssjukdomar	Vanliga: erytem

Redan befintliga komorbiditeter

Hos vissa patienter inom studiepopulationerna, vilka redan led av en annan vanlig sjukdom (t.ex. kardiovaskulära, respiratoriska, urogenitala rubbningar, neoplasmer) inträffade försämring av den tidigare sjukdomen under den längre uppföljningsperioden (tre år). Patienter med känd hjärtsjukdom eller tätt återkommande infektioner i sin anamnes skall identifieras och observeras med större noggrannhet efter det kirurgiska ingreppet.

Interaktion med benutfyllnadsmaterial

Övervakningsuppgifter efter marknadsföring omfattar rapporter om att användningen av läkemedel tillsammans med syntetiska benutfyllnadsmaterial kan leda till en ökning av lokal inflammation, infektion och ibland migrering av de implanterade materialen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: läkemedel för behandling av bensjukdomar, benmorfogenetiska proteiner, ATC-kod M05BC02

Opgenra är ett osteoinduktivt och osteokonduktivt läkemedel.

Eptoterminal alfa, den aktiva substansen, startar benbildning genom induktion av cellulär differentiering i mesenchymala celler, vilka rekryteras till implantationsstället från benmärg, benhinna och muskel. När den aktiva substansen förenats med cellytan framkallar den en kaskad av cellulära händelser som leder till bildning av kondroblaster och osteoblaster, vilka spelar en väsentlig roll i benbildningsprocessen. Kollagenmatrisen är olöslig och består av partiklar i storleksordningen 75-425µm. Detta ger en lämplig biologiskt resorberbar stödstruktur för förankring av de nödvändiga cellföröknings- och differentieringsprocesser som den aktiva substansen framkallar. Karmellos ger läkemedlet en kittliknande konsistens som gör den lätt att forma och placera på var sida om ryggraden. De cellulära händelser som framkallas av den aktiva substansen äger rum inom produktmatrisen. Matrisen är också osteokonduktiv och möjliggör benväxt in i bendefekten från omgivande friskt ben.

Den avgörande studien med 295 patienter gällde posterolateral lumbal ryggradsfusion utan mekaniska stöd hos 208 patienter behandlade med Opgenra.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska uppgifter om den aktiva substansen i människor saknas. Resultat från djurstudier avseende implantat visar att den aktiva substansen eptoterminal alfa utsöndras från implantatstället under flera veckor och aldrig uppnår en högre nivå än 3% av hela den implanterade mängden i perifert blod.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat av studier med engångsdoser och upprepade doser i en rad djurmodeller (råttor och primater) visade inga oväntade eller systemtoxiska effekter under observationsperioden och efter administrering.

I en 2-års studie med subkutana implantat i råttor observerades heterotopisk benbildning, som förväntat. Uppkomst av sarkom associerades med närvaro av heterotopiskt ben under lång tid. Denna effekt, karcinogenicitet på grund av främmande kropp (solid state carcinogenicity), har ofta påträffats hos råttor då fasta material (plast eller metaller) implanterats subkutant.

Heterotopisk benbildning uppkommer ofta hos människor till följd av trauma efter olyckshändelse eller kirurgiskt ingrepp i skelettet. Heterotopisk benbildning har också observerats efter användande av Opgenra (se avsnitt 4.8). Det finns emellertid inte något känt samband mellan heterotopisk benbildning och sarkom hos människor.

Effekten av antikroppar mot OP-1 på benläkningsprocessen har studerats hos hund efter upprepade implantationer för behandling av två defekter i extremitetsben. Resultaten av radiologiska och histologiska undersökningar i denna studie visade benläkning efter den första och den upprepade exponeringen i samma djur. Antikroppar mot OP-1 och bovint benkollagen av typ 1 upptäcktes efter båda exponeringar. Den högsta koncentrationen av antikroppar var högre efter den andra implantationen. Under uppföljningsperioden föll antalet antikroppar mot värdet i utgångsläget.

Kontrollerade studier av effekten av exponering för eptotermin alfa på pre- och postnatal utveckling har utförts med kaninmodeller. Eptotermin alfa i Freunds tilläggsbehandling administrerades först subkutant med booster-doser efter 14 och 28 dagar. Blod- och mjölkprov togs med regelbundna intervaller och analyserades med användning av en fast fas enzym immunoassay (ELISA). Påvisbara mängder klass IgG och IgM antikroppar mot eptotermin alfa utvecklades och upptäcktes i serum hos alla exponerade vuxna djur. Antikroppar mot eptotermin alfa upptäcktes även i serum från poolat foster- och navelsträngsblod i halter som överensstämde med moderns blod. Antikroppar var påvisbara hos vuxna djur och avkomman under dräktighets- och laktationsperioder. Väsentligt höga titrar antikroppar av IgG-klass mot OP-1 upptäcktes i mjölk under hela studien av den postnatala fasen fram till laktationsdag 28 (se avsnitt 4.6).

En statistiskt signifikant ökning av fostermissbildningar (missbildade bröstben) sågs hos kullar i den OP-1-immuniserade gruppen. Frekvensen missbildningar liknade dock den hos historiska kontroller. I en annan studie observerades en skillnad i viktökning hos immuniserade vuxna honor mellan laktationsdag 14 och 21 i jämförelse med kontrolldjur. Vikten hos avkomman i den behandlade gruppen noterades vara lägre än hos kontrollgruppen under observationsperioden. Den kliniska betydelsen av dessa observationer för human användning av det färdiga läkemedlet förblir osäker (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bovint kollagen
Karmellos

6.2 Inkompatibiliteter

Potentiell interaktion med Calstrux, ett benutfyllnadsmaterial, har rapporterats (se avsnitt 4.5). Oopenra får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Det rekonstituerade läkemedlet skall användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C) .

Förvara blisterförpackningarna i ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En enhet Oopenra levereras i två injektionsflaskor av glas (typ 1), förslutna med en propp (butylgummi) och ett kapsyllock (aluminium).

Injektionsflaskorna hålls sterila inuti individuella blister och är förpackade tillsammans i en yttre bricka och kartong.

En injektionsflaska innehåller 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa). En injektionsflaska innehåller 230 mg karmellospulver.

Förpackningsstorlekar

- en förpackning med en enhet, med 1 injektionsflaska som innehåller 1g pulver (3,3 mg eptotermin alfa) och 1 injektionsflaska som innehåller 230 mg karmellospulver
- en förpackning med två enheter, med 2 x 1 injektionsflaska som innehåller 1g pulver (3,3 mg eptotermin alfa) och 2 x 1 injektionsflaska som innehåller 230 mg karmellospulver.

Alla förpackningsstorlekar marknadsförs eventuellt inte.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En förpackning Opgenra består av två injektionsflaskor med pulver, vilka först kombineras och därefter rekonstitueras med 2,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%), lösning för injektion, före användning. När Opgenra är färdigberedd skall det användas omedelbart.

1. Använd steril teknik och ta ut injektionsflaskorna ur förpackningen.
2. Lyft på plastlocken och avlägsna aluminiumkapsylerna på injektionsflaskorna. Behandla aluminiumkapsylerna varsamt, då deras kanter är vassa och kan skära hål i eller skada handskarna.
3. Med hjälp av din tumme, bänd upp propparnas kant. När vakuum har brutits, avlägsna injektionsflaskornas proppar medan injektionsflaskorna hålls i upprätt läge så att inget innehåll går förlorat.

Stick inte någon nål genom propparna. Punktering av propparna med en nål kan leda till att partiklar från propparna kontaminerar läkemedlet.
4. Håll innehållet i injektionsflaskan med eptotermin alfa och injektionsflaskan med karmellos i en steril skål. För att undvika att flaskan går sönder, knacka eller slå ej på flaskans botten när innehållet överförs.
5. Använd en steril nål och tillsätt 2,5 ml steril 9 mg/ml natriumkloridlösning för injektion (0,9% w/v) i den sterila skålen långsamt och försiktigt.
6. Rör varsamt om innehållet i skålen med en steril spatel för att underlätta blandning.
7. Samma förlopp används för att bereda Opgenra för den kontralaterala sidan av ryggraden. Använd produkten genast efter rekonstituering.
8. Debridera och dekortikera benet så att den rekonstituerade produkten kommer i direkt kontakt med viabel vävnad.
9. Tillgodose tillräcklig hemostas så att materialet inte rubbas från operationsstället. Spola rent efter behov innan Opgenra implanteras. När så är möjligt bör kirurgiska manipulationer på platsen för fusionen slutföras före implantationen av Opgenra.
10. Ta ut den rekonstituerade produkten ur den sterila skålen med ett sterilt instrument såsom en spatel eller kyrett. Materialet skall ha en formbar enhetlig kittliknande konsistens.
11. Applicera varsamt produkten på den förberedda platsen för fusion på var sida om ryggraden över de dorsala ytorna på de intilliggande tvärutskotten.
12. Slut mjukvävnaderna med lämpligt suturmateriel kring implantatstället. Tillslutning är viktig för att implantatet skall kvarstanna och underhållas i det avsedda fusionsområdet.

13. Placera inte dränagerör direkt i implantat- eller fusionsstället. Placera det subkutant om möjligt.
14. När mjukvävnaderna runt implantatet har tillslutits, skölj området om så behövs för att avlägsna eventuella läkemedelspartiklar som eventuellt har lossnat under tillslutningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 februari 2009
Datum för förnyat godkännande 19 februari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BERGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅNDE OCH
ANV ÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BERGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFETIV ANV ÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen.

B. VILLKOR ELLER BERGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅNDE OCH ANV ÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över refrensdatum för unionen (EUR-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BERGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFETIV ANV ÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och-åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste tillsammans med nationella ansvariga myndigheter godkänna ett utförligt utbildningsprogram och implementera ett sådant program nationellt för att säkerställa att:

Innan produkten används ska kirurger erhålla utbildningsmaterial som omfattar:

- ett exemplar av produktresumén
- utförlig beskrivning av:
 - rekommenderade metoder för rekonstituering av produkten före implantation
 - preparering av det valda paraspinala området där implantationen skall utföras
 - rekommenderad metod för placering av materialet plus kommentarer om betydelsen av lokal hemostas
 - metoder för tillslutning av mjuk vävnad omkring implantatet. Produktinformationen innehåller sådan beskrivande text.
- Information om:
 - överkänslighet och uppkomst av antikroppar
 - embryo-fostertoxicitet och nödvändigheten av att kvinnor i fertil ålder använder effektiv preventivmetod i 2 år efter implantationen
 - risken för ektopisk benbildning
 - interaktion med benutfyllnadsmaterial
 - att produkten får användas endast en gång.
- uppgifter om övervakningsstudier efter godkännandet inklusive information om hur patienter skall rekryteras.

Kirurger, som har för avsikt att använda Opgenra, skall dessutom före användningen erhålla en DVD med utbildningsprogram som omfattar animerade bilder av en operation på en patient. Denna DVD skall även ge följande information:

- Produktbeskrivning
- Placering i sterilt område
- Öppning av sår (mjuk och hård vävnad)
- Rekonstituering av produkten
- Preparering av implantationsstället (hemostas)
- Administrering (implantation)
- Hålla implanterade material på plats (mjuk vävnad)
- Instrumentering
- Tillslutning av sår (dränage)
- Uppföljningsåtgärder

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning skall lämna resultaten av en studie eller studier för att utreda den långsiktiga säkerheten och effekten av patienter behandlade med Opgenra och även faktiska läkemedelsanvändning i verkliga livet.	December 2018

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONGEN****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Opgenra 3,3 mg pulver till implantation, suspension
eptotermin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 3,3 mg eptotermin alfa.
Efter rekonstituering innehåller Opgenra 1 mg/ml eptotermin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Bovint kollagen, karmellos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till implantation, suspension.
1 injektionsflaska innehållande 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa).
1 injektionsflaska innehållande 230 mg karmellos.

4 injektionsflaskor
2 x 1 injektionsflaska innehållande 1 g pulver (3,3 mg eptotermin alfa)
2 x 1 injektionsflaska innehållande 230 mg karmellos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intraossal användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)
Den rekonstituerade läkemedlet skall användas omedelbart.

Förvara blisterförpackningarna i yttre kartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/08/489/001

EU/1/08/489/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BLISTERFÖRPACKNING FÖR INJEKTIONSFLASKA MED AKTIV SUBSTANS
(PULVER)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Opgenra 3,3 mg pulver till implantation, suspension
eptoterminalfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 3,3 mg eptoterminalfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Bovint kollagen

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till implantation, suspension.
1 injektionsflaska innehållande 1 g pulver (3,3 mg eptoterminalfa).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intraossal användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)
Den rekonstituerade läkemedlet skall användas omedelbart.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED AKTIV SUBSTANS (PULVER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Opgenra 3,3 mg

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 g (3,3 mg eptotermin alfa)

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR BLISTERFÖRPACKNING FÖR INJEKTIONSFLASKA FÖR KARMELLOSPULVER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Karmellospulver till implantation, suspension, till Opgenra.
Intraossal användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

230 mg

6. ÖVRIGT

Öppnas inte förrän innehållet skall användas.
Den rekonstituerade produkten skall användas omedelbart.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED KARMELLOS
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

karmellos (Opgenra)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

230 mg

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

INFORMATIONSETIKETT TILL SJUKVÅRDPERSONAL
--

Skall bifogas till patientens journal.

“Hos {patientens namn} har implanterats en produkt som innehåller eptoterminalfa den {dd/mm/åååå}. Upprepad användning av detta benmorfogenetiska protein (BMP) rekommenderas inte.”

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Opgenra 3,3 mg pulver till implantation, suspension eptoterminalfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar kontakta läkare. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Opgenra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Opgenra
3. Hur du använder Opgenra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Opgenra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Opgenra är och vad det används för

Opgenra innehåller den aktiva substansen eptoterminalfa.

Opgenra är en typ av läkemedel som kallas benmorfogenetiskt protein (BMP). Denna grupp läkemedel orsakar att nytt ben växer fram vid implantationsstället där kirurgen placerar medlet.

Opgenra implanteras hos vuxna patienter med kotförskjutning (spondylolistes) i fall då behandling med autolog transplantation (med ben från din höft) har misslyckats eller inte får användas.

2. Vad du behöver veta innan du använder Opgenra

Använd inte Opgenra:

- om du är allergisk mot eptoterminalfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (se avsnitt 6).
- om du har en autoimmun sjukdom (en sjukdom som härrör från eller är riktad mot dina egna vävnader) till exempel Crohns sjukdom, reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, Sjögrens syndrom eller dermatomyosit/polymyosit.
- om du har en pågående infektion i ryggraden eller om läkaren har sagt att du har en pågående intern infektion som påverkar hela kroppen.
- om din läkare anser att du har otillräckligt hudtäckande och otillräcklig blodtillförsel till ingreppsstället.
- om du tidigare har behandlats med detta läkemedel, eptoterminalfa eller liknande läkemedel.
- om det finns tumörer i ingreppsområdet.
- om du behöver ryggradsfusion på grund av bensjukdom orsakad av störd ämnesomsättning eller tumörer.
- om du får kemoterapi, strålbehandling eller immunsuppression (behandling med läkemedel som begränsar immunförsvaret).
- om du är barn (under 12 år).
- om du är tonåring (12–18 år) ditt skelett inte är fullständigt utvecklat (du växer fortfarande).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du använder detta läkemedel.

- Användning av detta läkemedel garanterar inte fusion (sammanfogning). Ytterligare kirurgiska ingrepp kan bli nödvändiga.
- Det är möjligt att nya antikroppar kan bildas i din kropp när detta läkemedel används. Det är möjligt att de kan försämra effekten av detta läkemedel eller orsaka en reaktion från immunsystemet.
- Informera din läkare eller kirurg om du har fått detta läkemedel tidigare. Upprepad användning av detta läkemedel kan inte rekommenderas. Laboratoristudier har visat att det finns en teoretisk risk att du utvecklar autoimmunitet mot kroppsegna BMP-proteiner vid återadministrering av detta läkemedel.
- Tala om för läkaren om du har en historik med lever- eller njursjukdom
- Tala om för läkaren eller kirurgen om du tidigare har haft hjärtproblem eller ofta får infektioner så att de kan övervaka dig noga.
- Opgenra har inte studerats vid kirurgiska ingrepp på halskotpelaren. Användning av detta läkemedel vid dessa ingrepp kan inte rekommenderas.
- Användning av detta läkemedel med syntetiska benersättningsmedel kan inte rekommenderas.

Tala med din läkare eller kirurg om dessa försiktighetsmått innan du använder denna medicin.

Andra läkemedel och Opgenra

Tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Användning av detta läkemedel med syntetiska bensubstitut rekommenderas inte. Det finns rapporter om svullnad och infektion efter användning av detta läkemedel med syntetiska benersättningsmedel.

Graviditet och amning

Opgenra får användas under graviditet endast om fördelarna för modern överväger riskerna för det ofödda barnet. Fertila kvinnor bör meddela kirurgen om möjligheten till graviditet innan de ges detta läkemedel. Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod i 2 år efter behandlingen.

Amma inte ditt barn under behandlingen med detta läkemedel. Eftersom den potentiella risken för det ammade barnet är okänd, ska kvinnor inte amma efter behandling med detta läkemedel. Om du ammar ska du behandlas med detta läkemedel endast om den ansvariga läkaren eller kirurgen bedömer att fördelarna för dig överväger riskerna för barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Opgenra inverkar på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Opgenra

Opgenra används endast av kirurg med lämplig erfarenhet under ett ingrepp för att erhålla ryggradsfusion. Detta utförs normalt under fullständig narkos dvs. du är inte vaken under ingreppet.

En liten mängd (en enhet) av detta läkemedel rekonstitueras och placeras direkt på var sida av ryggraden på stället som kräver fusion. Omgivande muskelvävnad tillsluts därefter runt det implanterade läkemedlet och likaså huden ovanpå muskeln. Detta specialiserade läkemedel används i stället för autograftben (en bit av patientens eget ben som tas från höften) för fusion av ryggraden.

Den högsta dosen av detta läkemedel ska inte överskrida 2 enheter (6,6 mg eptoterminalfa) eftersom dess effekt och säkerhet vid högre doser inte har studerats.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tala med din läkare om du har något av följande:

- Vanliga (kan inträffa hos 1 av 10 användare)
 - hudrodnad (erytem),
 - ökad benbildning eller benbildning utanför platsen för fusionen (heterotopisk benbildning),
 - utebliven ryggradsfusion(pseudartros) sår inklusive infektion, avsöndring och ruptur.
- Ovanliga (inträffar hos 1 av 100 användare):
 - lokal svullnad, svullnad över implantationsstället,
 - ansamling av vätska i vävnader(serom)
 - migration av produkten (har observerats när produkten blandas med ett syntetiskt material som används för benutfyllnad).
- Ej kända (kan inte uppskattas från tillgängliga uppgifter),
 - problem vid implantationsstället (t.ex. abscess, förhårdning, smärta, svullnad eller feber),
 - allergiska reaktioner (t.ex. utslag, nässelfeber),
 - problem efter ingreppet (t.ex. avsöndring, svullnad eller andra sårkomplikationer,
 - benresorption (osteolys).

Vissa patienter som tidigare haft hjärtproblem eller var benägna att få infektioner ofta, blev värre efter att ha fått detta läkemedel. Tala om för din läkare eller kirurg om du tidigare har haft hjärtproblem eller är benägen att få infektioner ofta så att de kan följa upp dig noggrant.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Opgenra ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningarna. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Opgenra ska användas omedelbart efter rekonstituering.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvara blisterförpackningarna i yttre kartongen.

Sjukhusets apotekspersonal eller kirurg ansvarar för korrekt förvaring av produkten både före och under användning samt för dess korrekta kassering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är eptoterminalfa (ett rekombinant humant osteogent protein 1 framställt i en kinesisk hamsteroarie-(CHO)-cellinje).

Övriga innehållsämnen är bovint kollagen och karmellos.

En injektionsflaska med detta läkemedel innehåller 1 g pulver som inkluderar 3,3 mg eptoterminalfa och hjälpämnet bovint kollagen. Den andra injektionsflaskan innehåller hjälpämnet karmellos.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

En enhet Opgenra pulver till implantation, suspension, levereras som två separata pulver. Pulvret som innehåller den aktiva substansen och hjälpämnet bovint kollagen är ett vitt till benvitt finkornigt pulver. Karmellospulvret är gulvitt.

Pulvren levereras i injektionsflaskor av glas. Varje injektionsflaska sitter säkert i en steril blisterförpackning. Varje ytterkartong innehåller en injektionsflaska med 1 g pulver som inkluderar 3,3 mg eptoterminalfa och en injektionsflaska med 230 mg karmellospulver.

Förpackningsstorlekar

- en förpackning med en enhet, med 1 injektionsflaska som innehåller 1g pulver (3,3 mg eptoterminalfa) och 1 injektionsflaska som innehåller 230 mg karmellospulver
- en förpackning med två enheter, med 2 x 1 injektionsflaska som innehåller 1g pulver (3,3 mg eptoterminalfa) och 2 x 1 injektionsflaska som innehåller 230 mg karmellospulver.

Alla förpackningsstorlekar marknadsförs eventuellt inte.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irland

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad AAAA}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

Skäl för ytterligare en förnyelse

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Skäl för ytterligare en förnyelse

CHMP rekommenderar ytterligare en femårig förnyelse baserat på följande skäl för läkemedelsövervakning: den kliniska erfarenheten av produkten för den angivna indikationen har varit mycket begränsad inom EU under försäljningstillståndets första femårsperiod. Exponeringen har i själva verket varit begränsad till följd av ny och begränsad marknadsföring av produkten (lanserades inom EU först i augusti 2011 och säljs i endast några få medlemsstater). Dessutom behövs resultaten av studier efter godkännandet för att undersöka den långsiktiga säkerheten och effektiviteten hos Opgenra samt även för att undersöka faktisk läkemedelsanvändning "i verkliga livet" för att ytterligare karakterisera säkerhets- och effektivitetsprofilen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning