

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opgenra 3,3 mg polvere per sospensione per impianto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 1 g di polvere con 3,3 mg di eptotermin alfa*.

Dopo ricostituzione, Opgenra contiene 1 mg/ml di eptotermin alfa.

*Eptotermin alfa è una proteina osteogenica 1 (OP-1) umana ricombinante prodotta nelle cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione per impianto.

La polvere contenente il principio attivo è granulare da bianca a biancastra.

La polvere contenente l'eccipiente carmellosa (carbossimetilcellulosa) è bianca giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Opgenra è indicato per la fusione spinale lombare posterolaterale in pazienti adulti con spondilolistesi nei quali l'innesto di osso autologo non ha avuto successo oppure è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere utilizzato da un chirurgo adeguatamente preparato.

Posologia

Opgenra può essere usato una volta sola in ciascun paziente. Il trattamento richiede un solo intervento chirurgico. Per la fusione di livello singolo del tratto lombare della colonna vertebrale si utilizza una unità di prodotto medicinale su ciascun lato della colonna vertebrale. La dose umana massima non deve superare 2 unità in quanto non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza per la fusione spinale che richieda dosi maggiori.

Popolazione pediatrica

Opgenra è controindicato nei bambini (<12 anni), negli adolescenti (12-18 anni) e nei soggetti con lo scheletro non ancora formato (vedere paragrafo 4.3)

Compromissione renale/epatica

Opgenra deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso intraosseo.

Il prodotto ricostituito viene applicato chirurgicamente direttamente nel tratto lombare della colonna vertebrale dopo preparazione chirurgica della sede. I tessuti molli circostanti vengono successivamente chiusi attorno al materiale impiantato.

Per istruzioni sulla ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Opgenra non deve essere utilizzato in pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- con malattie autoimmuni, compresi il morbo di Crohn, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la sindrome di Sjögren e la dermatomiosite/polimiosite;
- con infezione attiva nella sede della fusione spinale o anamnesi di infezioni ricorrenti;
- con insufficiente copertura cutanea e vascolarizzazione nella sede della fusione spinale;
- con anamnesi di esposizione a qualsiasi prodotto a base di proteine ossee morfogenetiche (*Bone Morphogenetic Protein, BMP*);
- con cancro attivo o trattamento in corso per cancro;
- che necessitano di interventi di artrodesi a causa di una malattia metabolica dell'osso o di un tumore.

Opgenra è controindicata nei bambini di età compresa tra 0 e 12 anni, negli adolescenti di 12-18 anni e nei soggetti con lo scheletro non ancora formato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Opgenra non garantisce la fusione; potrebbero rendersi necessari ulteriori interventi chirurgici.

Contenimento

Eventuale materiale dislocatosi dalla sede di fusione può causare l'ossificazione ectopica nei tessuti circostanti, con possibili complicanze. Pertanto, Opgenra può essere applicato nella sede della fusione solo sotto adeguato controllo visivo e con la massima cautela. Si deve prestare particolare attenzione ad evitare qualsiasi tipo di fuoriuscita di Opgenra dovuta ad irrigazione, chiusura inadeguata dei tessuti circostanti o emostasi insufficiente. La TC ha indicato che nel post-operatorio può verificarsi una significativa dislocazione mediale di Opgenra con conseguente formazione ossea mediale. Si deve tenere conto di questo rischio nel follow-up di pazienti mediante TC o Rx.

Risposta immunitaria

In uno studio clinico sul prodotto medicinale, sono stati evidenziati anticorpi contro l'epitopo alfa in 194 su 207 (94%) pazienti trattati con esso e in 18 su 86 (21%) pazienti trattati con innesto di osso autologo (gruppo di controllo). All'interno del gruppo che ha ricevuto il prodotto sperimentale, il 26% dei pazienti ha prodotto anticorpi con capacità neutralizzante in confronto all'1% nel gruppo di controllo. Il picco di risposta anticorpale è stato osservato 3 mesi dopo il trattamento. Nessun paziente evidenziava anticorpi neutralizzanti 2 anni dopo il trattamento. Il significato clinico di questi anticorpi non è noto. Da quanto emerge dagli studi clinici sembrerebbe non esistere alcuna correlazione tra anticorpi neutralizzanti e lo sviluppo di eventi avversi legati al sistema immunitario. Qualora tuttavia

si sospetti un effetto indesiderato di origine immunologica o l'impianto risulti inefficace, si deve verificare l'eventuale presenza di una reazione immunitaria verso eptotermin alfa effettuando le opportune analisi convalidate atte ad evidenziare la presenza di anticorpi nel siero.

Opgenra può essere usato una volta sola in ciascun paziente. L'uso ripetuto del prodotto medicinale non può essere raccomandato. Gli studi effettuati con gli anticorpi anti-OP-1 hanno dimostrato un certo grado di reattività crociata con le proteine ossee morfogenetiche strettamente correlate BMP-5 e BMP-6. Gli anticorpi anti-OP-1 hanno la capacità di neutralizzare l'attività biologica *in vitro* almeno di BMP-6. Pertanto, la somministrazione ripetuta di Opgenra può determinare il rischio di sviluppare autoimmunità verso le proteine endogene BMP.

Compromissione renale ed epatica

Vi è un'esperienza limitata sull'impiego del prodotto medicinale in pazienti con insufficienza renale o epatica pertanto si consiglia si usare cautela in tali pazienti.

Impiego nel tratto spinale cervicale

Non sono stati eseguiti studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza di questo prodotto medicinale nella chirurgia spinale cervicale; pertanto il suo impiego al di fuori del tratto lombare della colonna vertebrale non può essere raccomandato.

Impiego con riempitivi ossei

L'impiego concomitante di Opgenra con un riempitivo osseo sintetico non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

I risultati della sorveglianza post-marketing hanno indicato che l'uso combinato del prodotto medicinale con un riempitivo osseo sintetico può provocare un aumento del rischio di infiammazione e infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Si deve consigliare alle donne in età fertile di utilizzare dei metodi contraccettivi efficaci per un periodo di almeno 2 anni dalla fine del trattamento. Le donne in età fertile devono informare il chirurgo dell'eventualità di una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Opgenra.

Gravidanza

Gli studi sugli animali che sono stati condotti non possono escludere un'eventuale influenza degli anticorpi anti-OP-1 sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sui rischi a carico del feto associati allo sviluppo potenziale di anticorpi ad azione neutralizzante nei confronti della proteina OP-1, il prodotto medicinale non deve essere utilizzato in gravidanza ad eccezione dei casi in cui il potenziale beneficio giustifichi i rischi potenziali per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di anticorpi anti-OP-1 di classe IgG nel latte. Dal momento che l'IgG umana viene escreta nel latte materno e il rischio potenziale per il nascituro non è noto, le donne in trattamento con Opgenra non devono allattare al seno (vedere paragrafo 5.3).

Opgenra va utilizzato in fase di allattamento solo se secondo il medico curante i benefici giustificano i rischi. Si raccomanda di sospendere l'allattamento dopo il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Opgenra non ha alcun effetto farmacologico noto sulla coordinazione o la performance neuromotoria, di conseguenza è improbabile che possa alterare qualsiasi preesistente capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Opgenra viene impiantato tramite una procedura chirurgica invasiva attuata in anestesia generale. Gli eventi avversi registrati durante gli studi clinici dopo tale intervento e non specificatamente correlati ai materiali impiantati hanno incluso infezione superficiale della ferita, deiscenza della ferita, osteomielite, complicanze del sostegno meccanico, formazione di ematoma, nausea, vomito, febbre e dolore. La frequenza e la gravità di eventi avversi post-operatori del gruppo ricevente il prodotto sperimentale è stata simile a quella del gruppo di controllo. Il quadro di eventi avversi postoperatori non correlati variava in base all'entità del trauma chirurgico, alle complicanze procedurali e allo stato di salute preoperatorio del paziente.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Opgenra. La frequenza delle reazioni avverse elencate nella seguente tabella si basa sulla seguente convenzione:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$), non note (non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni	Comuni: infezione postoperatoria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comuni: gonfiore localizzato Non note: complicanze relative alla sede dell'impianto (ad es. ascessi, indurimento della sede dell'impianto, dolore, edema, piresia)
Disturbi del sistema immunitario	Non note: ipersensibilità, orticaria
Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali	Comuni: deiscenza della ferita, secrezione, pseudoartrosi Non comuni: migrazione del prodotto se mescolato con riempitivo osseo sistemico, sieroma Non note: complicanze post-operatorie (ad es. perdita post-operatoria, gonfiore, altre complicanze della ferita)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni: aumento della formazione ossea (formazione di ossa eterotopiche) Non note: osteolisi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni: eritema

Comorbilità preesistenti

Nelle popolazioni dello studio, alcuni pazienti con co-morbilità comuni preesistenti (ad es. disturbi cardiovascolari, respiratori, genitourinari, neoplasie) hanno subito un'esacerbazione della malattia preesistente durante il periodo di follow-up a lungo termine (3 anni). I pazienti con anamnesi nota di malattia cardiaca o infezioni frequenti devono essere identificati e tenuti sotto stretto controllo dopo l'intervento.

Interazione con riempitivi ossei

I risultati della sorveglianza post-marketing hanno indicato che l'uso combinato del medicinale con un riempitivo osseo sintetico può provocare un aumento del rischio di infiammazione e infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento di patologie ossee, proteine ossee morfogenetiche, codice ATC: M05BC02.

Opgenra è un prodotto medicinale osteoinduttivo ed osteoconduttivo.

Eptotermin alfa, il principio attivo, avvia la formazione ossea mediante l'induzione della differenziazione cellulare nelle cellule del mesenchima, richiamate dal midollo osseo, dal periostio e dal muscolo verso la sede dell'impianto. Una volta legatosi alla superficie cellulare, il principio attivo induce una cascata di eventi cellulari che portano alla formazione di condroblasti ed osteoblasti, i quali assolvono una funzione cruciale nel processo di formazione ossea. La matrice di collagene è insolubile e consiste di particelle con dimensioni fra 75 e 425 µm. In tal modo si fornisce un'appropriata impalcatura biorassorbibile per i processi, indotti dal principio attivo, di proliferazione e differenziazione delle cellule che necessitano di un ancoraggio. La carmellosa conferisce al prodotto medicinale una consistenza simile alla creta che consente di modellarlo e applicarlo facilmente su ciascun lato della colonna vertebrale. Gli eventi cellulari indotti dal principio attivo avvengono all'interno della matrice del prodotto. La matrice è inoltre osteoconduttiva e permette la crescita ossea dal tessuto osseo sano adiacente verso l'area interna che ne difetta.

Lo studio principale condotto su 295 pazienti ha riguardato la fusione spinale lombare postero-laterale senza strumenti in 208 pazienti trattati con Opgenra.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non vi sono dati sulla farmacocinetica del principio attivo nell'uomo. Tuttavia, i risultati degli studi sull'impianto condotti su animali dimostrano che il principio attivo eptotermin alfa viene rilasciato dalla sede dell'impianto per diverse settimane e non raggiunge mai nel sangue periferico un livello superiore al 3% dell'ammontare totale impiantato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi a dose singola e ripetuta su una serie di modelli animali (ratti e primati). I risultati di questi studi non hanno portato ad effetti inattesi o sistemici di tossicità durante il periodo di osservazione e dopo l'applicazione.

In uno studio a 2 anni con impianto sottocutaneo praticato nei ratti è stata osservata, come previsto, la formazione di osso eterotopico. Il sarcoma è stato associato alla prolungata presenza dell'osso eterotopico. Questo effetto, conosciuto come carcinogenicità allo stato solido, è stato osservato frequentemente nei ratti in cui si sono impiantati materiali solidi (plastica o metallo) in sede sottocutanea.

L'ossificazione eterotopica avviene comunemente nell'uomo dopo trauma accidentale o chirurgico a carico dello scheletro. È stata osservata dopo questo impiego (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, non vi è alcuna evidenza che suggerisca che l'ossificazione eterotopica sia associata allo sviluppo di sarcoma nell'uomo.

L'effetto degli anticorpi anti-OP-1 sul processo di guarigione ossea è stato studiato nei cani nel caso di due difetti ossei delle ossa lunghe trattate con ripetuti impianti. I risultati degli esami radiologici ed istologici di questo studio hanno dimostrato una guarigione ossea dopo l'esposizione iniziale e ripetuta nello stesso animale. Sono stati evidenziati anticorpi contro la proteina OP-1 e collagene osseo bovino di tipo 1 dopo entrambe le esposizioni. Non sorprende il fatto che il picco di concentrazione di anticorpi fosse più alto dopo la seconda esposizione. I livelli anticorpali sono scesi verso il livello basale durante il periodo di follow-up.

Sono stati effettuati degli studi controllati sugli effetti dell'esposizione all'eptotermin alfa sullo sviluppo pre- e postnatale su modelli di coniglio. Dapprima è stata somministrata eptotermin alfa con adiuvante di Freund per via sottocutanea con dosi di richiamo dopo 14 e 28 giorni. Si sono prelevati campioni di sangue e di latte a intervalli regolari, che sono stati analizzati utilizzando un test di immunoassorbimento enzimatico in fase solida (ELISA). Si sono sviluppati livelli rilevabili di anticorpi IgG e IgM nei confronti dell'eptotermin alfa, che sono stati evidenziati nel siero di tutti gli animali adulti esposti. Sono stati rilevati anticorpi verso l'eptotermin alfa anche in sieri ricavati dall'insieme di sangue prelevato dal feto e dal cordone ombelicale, a livelli corrispondenti a quelli del sangue materno. Sono stati rilevati anticorpi negli adulti e nella prole durante la gestazione e l'allattamento. Sono stati riscontrati titoli significativamente elevati di anticorpi anti-OP-1 di classe IgG nel latte per tutta la durata dello studio effettuato nella fase post-natale fino al giorno 28 di allattamento (vedere paragrafo 4.6).

È stato osservato un aumento statisticamente significativo di malformazioni fetali (malallineamento delle sternebre) nella cucciolata del gruppo OP-1-immunizzato. Il tasso di malformazioni era comunque simile a quello dei controlli storici. In un altro studio si è osservata una differenza nell'aumento del peso corporeo nelle femmine adulte immunizzate tra il giorno 14 e il giorno 21 di allattamento rispetto agli animali del gruppo di controllo. Il peso della prole nel gruppo trattato risultava inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo durante il periodo di osservazione. Le implicazioni cliniche di tali osservazioni per l'uso nell'uomo del prodotto medicinale finito restano incerte (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Collagene bovino
Carmellosa

6.2 Incompatibilità

Sono state riportate potenziali interazioni con Calstrux, un riempitivo osseo (vedere paragrafo 4.5). Questo prodotto non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Tenere i blister nell'imballaggio esterno.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una unità di Opgenra viene fornita in due flaconcini di vetro di tipo I, sigillati con un tappo di gomma butile e una protezione in alluminio;

I flaconcini vengono mantenuti sterili all'interno di singoli blister e sono confezionati insieme in un vassoio e in una scatola esterni.

Un flaconcino contenente 1 g di polvere (3,3 mg di eptotermin alfa); un flaconcino contenente 230 mg di carmellosa in polvere

Tipi di confezioni:

- una confezione da una unità con 1 flaconcino contenente 1 g di polvere (3,3 mg di eptotermin alfa) e 1 flaconcino contenente 230 mg di carmellosa in polvere
- una confezione da due unità con 2 flaconcini, ognuno contenente 1 g di polvere (3,3 mg di eptotermin alfa) e 2 flaconcini, ognuno contenente 230 mg di carmellosa in polvere.

Non tutti i tipi di confezione possono essere immessi in commercio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascuna unità di Opgenra è costituita da due flaconcini di polvere, che vengono prima combinati e quindi ricostituiti con 2,5 ml di soluzione di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili a 9 mg/ml (0,9%) prima dell'uso. Una volta preparato Opgenra deve essere utilizzato immediatamente.

1. Usando una tecnica sterile, togliere i flaconcini dalla confezione.
2. Sollevare i coperchi in plastica e togliere le protezioni dai flaconcini. Maneggiare con cura le protezioni dei flaconcini. I bordi delle protezioni sono affilati e possono tagliare o danneggiare i guanti.
3. Con il pollice, fare leva sui bordi dei tappi per sollevarli. Una volta rotto il vuoto, togliere i tappi dei flaconcini tenendo questi ultimi diritti, per evitare perdite di prodotto.

Non inserire un ago attraverso i tappi. Perforando i tappi si rischia la contaminazione del prodotto con particelle del materiale del tappo.

4. Versare il contenuto del flaconcino contenente eptotermin alfa e di quello contenente carmellosa in una vaschetta sterile. Per evitare rotture, non picchiare sul fondo del flaconcino mentre si versa il contenuto.
5. Usando una siringa sterile, aggiungere lentamente e con attenzione 2,5 ml di soluzione sterile per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio a 9 mg/ml (0,9% w/v) nella vaschetta sterile.

6. Mescolare delicatamente il contenuto della vaschetta con una spatola sterile per facilitare la miscelazione.
7. Utilizzare la stessa procedura per preparare il prodotto medicinale da applicare sul lato controlaterale della colonna vertebrale. Utilizzare il prodotto subito dopo la ricostituzione.
8. Sbrigliare e decorticare l'osso affinché il prodotto medicinale ricostituito si trovi a diretto contatto con il tessuto vitale.
9. Accertarsi che vi sia adeguata emostasi affinché il materiale aderisca alla sede chirurgica. Irrigare adeguatamente la sede chirurgica prima dell'impianto del prodotto medicinale. Se possibile, completare tutte le manipolazioni chirurgiche della sede prima di impiantare il prodotto.
10. Rimuovere il prodotto ricostituito dalla vaschetta sterile con uno strumento sterile come una spatula o una curette. Il prodotto deve avere una consistenza malleabile, aderente, simile alla creta.
11. Applicare con attenzione il prodotto nella sede preparata su ciascun lato della colonna vertebrale, collegando con un ponte le superfici dorsali dei processi trasversi adiacenti.
12. Chiudere i tessuti molli intorno alla sede contenente il prodotto usando il materiale di sutura di preferenza. La chiusura si rivela critica per il contenimento e il mantenimento del prodotto nell'area da sottoporre a fusione.
13. Non collocare alcun drenaggio direttamente nella sede dell'impianto o della fusione. Se possibile, applicarlo in sede sottocutanea.
14. Dopo aver richiuso i tessuti molli attorno all'impianto, irrigare il campo se ciò risulta necessario per asportare eventuali particelle vaganti del prodotto medicinale staccatesi nel corso della chiusura dei tessuti molli.

Il prodotto medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanda

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 febbraio 2009
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione 19 febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato 1: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2)

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà i dettagli di un piano educativo per chirurghi con le Autorità Nazionali Competenti e deve attuare tale programma su scala nazionale per garantire che:

Prima di utilizzare il prodotto, i chirurghi devono aver ricevuto materiale formativo contenente:

- una copia dell'RCP
- una descrizione dettagliata di:
 - i metodi raccomandati di ricostituzione del prodotto prima dell'impianto
 - la preparazione della sede paraspinale prescelta, in cui verrà effettuato l'impianto desiderato
 - il tipo raccomandato di posizionamento del materiale insieme ad alcune osservazioni sull'importanza dell'emostasi locale
 - i metodi di chiusura dei tessuti molli intorno all'impianto. Questi testi descrittivi sono inclusi nelle informazioni sul prodotto.
- informazioni riguardanti:
 - ipersensibilità e formazione di anticorpi
 - tossicità embrio-fetale e necessità per le donne potenzialmente fertili di ricorrere ad un metodo contraccettivo efficace per un periodo di 2 anni dopo l'impianto
 - rischi di formazione di osso ectopico
 - interazione con riempitivi ossei
 - il fatto che il prodotto deve essere utilizzato solo una volta
- dettagli degli studi di sorveglianza post-marketing comprendenti le informazioni su come arruolare i pazienti

Inoltre, prima dell'utilizzo, i chirurghi che intendono usare Opgenra, devono ricevere un DVD di Istruzioni contenente immagini animate di un intervento su un paziente e comprendente le seguenti informazioni

- Descrizione del prodotto
- Posizionamento in un campo sterile
- Apertura della ferita (tessuti molli e duri)
- Ricostituzione del prodotto
- Preparazione del campo per l'impianto (emostasi)
- Somministrazione (impianto)
- Contenimento dei materiali impiantati (tessuti molli)
- Strumentazione
- Chiusura della ferita (drenaggio)
- Misure di follow-up

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare deve presentare i risultati di uno studio o gli studi per investigare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia dei pazienti trattati con Opgenra e anche l'utilizzo di droga reale nella vita reale..	dicembre 2018

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco