

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opgenra 3,3 mg polvo para suspensión para implantación

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de polvo que contiene 3,3 mg de eptotermina alfa\*.

Tras su reconstitución, Opgenra contiene 1 mg/ml de eptotermina alfa.

\*Eptotermina alfa es proteína osteogénica humana recombinante 1 (OP-1) obtenida a partir de células de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de los excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión para implantación.

El polvo que contiene el principio activo es un granulado de color blanco a blanquecino.

El polvo que contiene el excipiente carmelosa (carboximetilcelulosa) es de color blanco amarillento.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Opgenra está indicado para la fusión vertebral lumbar posterolateral en pacientes adultos con espondilolistesis en los que el autoinjerto ha fracasado o está contraindicado.

### 4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser utilizado por un cirujano debidamente cualificado.

#### Posología

Opgenra sólo puede utilizarse una vez en cada paciente. El tratamiento requiere una única intervención quirúrgica. Para fusionar un único nivel de la región lumbar de la columna, se utiliza una sola unidad del fármaco en cada lado de la columna. La dosis máxima en humanos no debe sobrepasar las 2 unidades, ya que no se ha establecido la eficacia y seguridad en fusión vertebral cuando se utilizan dosis superiores.

#### *Población pediátrica:*

Opgenra está contraindicado en niños (< 12 años de edad), adolescentes (12-18 años de edad) y en caso de inmadurez esquelética (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal/hepática:*

Se debe tener cuidado cuando se utilice Opgenra en pacientes con alteración renal o hepática (ver sección 4.4).

## Forma de administración

Para vía intraóseo.

El producto reconstituido se administra mediante colocación quirúrgica directa en la región lumbar de la columna, previa preparación quirúrgica de la zona. Posteriormente, los tejidos blandos circundantes se cierran alrededor del material implantado.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

No se debe utilizar Opgenra en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- que tengan una enfermedad autoinmune conocida, como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren y dermatomiositis/polimiositis;
- con infección activa en la zona de fusión vertebral o antecedentes de infecciones recurrentes;
- que presentan trastornos vasculares y de la integridad cutánea en la zona de la fusión vertebral;
- con antecedentes de exposición previa a cualquier producto que contenga una proteína morfogenética ósea (BMP);
- con una patología maligna activa o en tratamiento por una patología maligna,
- que requieren artrodesis debido a una enfermedad ósea metabólica o tumor.

Opgenra está contraindicado en niños de 0 a 12 años de edad, adolescentes de 12 a 18 años de edad y en caso de inmadurez esquelética.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La utilización de Opgenra no garantiza la fusión, por lo que puede ser necesaria alguna intervención quirúrgica adicional.

## Contención

El material implantado desplazado de la zona de fusión puede producir osificación ectópica en los tejidos circundantes y posibles complicaciones. Por lo tanto, Opgenra sólo puede administrarse en el lugar de la fusión si se dispone de una visión adecuada y con sumo cuidado. Debe prestarse especial atención para evitar cualquier pérdida de Opgenra debido a irrigación, cierre defectuoso del tejido circundante o hemostasia inadecuada. Las observaciones con TAC han sugerido que durante el postoperatorio se puede producir un desplazamiento medial significativo de Opgenra, que puede dar lugar a la formación de hueso en la zona medial. Este fenómeno debe tenerse en cuenta durante el seguimiento de los pacientes mediante TAC o radiografías.

## Respuesta inmunitaria

En un ensayo clínico de este medicamento, se detectaron anticuerpos frente a la proteína eptotermina alfa en 194 de 207 (94%) pacientes tratados con dicho producto y en 18 de 86 (21%) pacientes tratados con autoinjerto de hueso (grupo control). El 26% de los pacientes tratados con el producto produjo anticuerpos con capacidad neutralizadora, frente al 1% en el grupo control. La respuesta de anticuerpos máxima se observó a los 3 meses tras el tratamiento. Ningún paciente presentaba anticuerpos neutralizadores 2 años después del tratamiento. No está clara cuál es la significación clínica de estos anticuerpos. Los resultados del ensayo clínico sugieren que no parece haber ninguna asociación entre los anticuerpos neutralizadores y el desarrollo de efectos adversos relacionados con el

sistema inmunitario. No obstante, deberá tenerse en cuenta la respuesta inmunitaria frente a eptotermina alfa y realizarse las pruebas adecuadas y validadas para detectar la presencia de anticuerpos en suero en aquellos casos en los que se sospeche de la existencia de un efecto inmunomodulador no deseado, incluidos aquellos casos en los que el medicamento no resulte eficaz.

Opgenra sólo puede utilizarse una vez en cada paciente. No se recomienda la utilización repetida de este medicamento. Los estudios realizados con anticuerpos anti-OP-1 han demostrado cierta reactividad cruzada con las proteínas morfogenéticas óseas BMP-5 y BMP-6 de estructura íntimamente relacionada. Los anticuerpos anti-OP-1 tienen la capacidad de neutralizar la actividad biológica in vitro de, al menos, BMP-6. Por lo tanto, tras una segunda administración de Opgenra, puede existir riesgo de desarrollar autoinmunidad hacia las proteínas BMP endógenas.

#### Insuficiencia renal y hepática

La experiencia de utilización de Opgenra en pacientes con alteración renal o hepática es limitada, por lo que se recomienda tener cuidado si se utiliza en dichos pacientes.

#### Uso en columna cervical

No se han realizado ensayos clínicos para investigar la eficacia y seguridad de este medicamento en cirugía de columna cervical; en consecuencia, no se puede recomendar su utilización fuera de la región lumbar de la columna vertebral.

#### Uso con rellenos óseos sintéticos

No se recomienda la utilización concomitante de Opgenra con un relleno óseo sintético (ver sección 4.5).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Los datos de seguimiento postcomercialización indican que el uso de este medicamento en combinación con un relleno óseo sintético puede provocar un aumento de la inflamación local, infección y la migración ocasional de los materiales implantados (ver sección 4.4).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Mujeres en edad fértil*

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces al menos durante los 2 años posteriores al tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben informar al cirujano de la posibilidad de embarazo antes del tratamiento con Opgenra.

#### Embarazo

Los estudios realizados en animales no permiten descartar posibles efectos de los anticuerpos anti-OP-1 sobre el desarrollo embrionario y fetal (ver sección 5.3). Debido a los riesgos desconocidos para el feto en relación con el potencial desarrollo de anticuerpos neutralizadores de la proteína OP-1, Opgenra no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto (ver sección 5.3).

#### Lactancia

En estudios en animales se ha observado excreción de anticuerpos anti-OP-1 de clase IgG en la leche. Como la IgG humana se secreta en la leche humana y se desconoce el posible daño que podría causar al lactante, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Opgenra (ver sección 5.3). Opgenra

sólo se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia cuando el médico decida que los beneficios son superiores a los riesgos. Se recomienda suspender la lactancia después del tratamiento.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Opgenra no produce efectos farmacológicos conocidos sobre el rendimiento ni la coordinación neuromotora, por lo que es poco probable que afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Opgenra se implanta mediante un proceso de intervención quirúrgica invasiva, realizado bajo anestesia general. Algunos de las reacciones adversas registrados durante los ensayos clínicos sobre este tipo de intervención quirúrgica, y no específicamente provocados por el material implantado, son: infección de la herida superficial, dehiscencia de la herida, osteomielitis, complicaciones del soporte mecánico, formación de hematoma, náuseas, vómitos, fiebre y dolor. La frecuencia e intensidad de los efectos adversos postquirúrgicos no deseables fue similar en los grupos de tratamiento y control. El patrón de los efectos adversos postquirúrgicos no relacionados varió en función de la extensión del trauma quirúrgico, las complicaciones del procedimiento y el estado de salud del paciente antes de la intervención quirúrgica.

##### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron notificados como posiblemente relacionados con Opgenra. La frecuencia de reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla se basa en los siguientes criterios:

muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\leq 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección postquirúrgica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: inflamación localizada Frecuencia no conocida: complicaciones en el lugar del implante (p. ej., absceso, induración en el lugar del implante, dolor, edema, fiebre)
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, urticaria
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: dehiscencia de la herida, secreción pseudoartrosis Poco frecuentes: migración del producto cuando se mezcla con rellenos óseos sintéticos, seroma Frecuencia no conocida: complicaciones después del procedimiento (p. ej., supuración después del procedimiento, inflamación, otras complicaciones de la herida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: aumento de formación ósea (osificación heterotópica) Frecuencia no conocida: osteólisis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: eritema

##### Enfermedades concomitantes previas

En las poblaciones del estudio, algunos pacientes con enfermedades concomitantes previas frecuentes (p. ej., trastornos cardiovasculares, respiratorios o genitourinarios, neoplasias) presentaron exacerbaciones de estas enfermedades durante el periodo de seguimiento a largo plazo (tres años). Se

debe identificar a los pacientes con un historial conocido de enfermedad cardíaca o infecciones frecuentes, para hacer un seguimiento más de cerca tras la cirugía.

#### Interacción con rellenos óseos sintéticos

Los datos de seguimiento postcomercialización indican que el uso de este medicamento en combinación con un relleno óseo sintético puede provocar un aumento de la inflamación local, infección y la migración ocasional de los materiales implantados.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han descrito casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas. proteínas morfogenéticas óseas, código ATC: M05BC02

Opgenra es un medicamento osteoinductor y osteoconductor.

El principio activo, eptotermína alfa, inicia la formación ósea induciendo la diferenciación celular en células mesenquimatosas que acuden a la zona del implante desde la médula ósea, el periostio y el músculo. Una vez que se une a la superficie celular, el principio activo produce una cascada de procesos celulares que llevan a la formación de condroblastos y osteoblastos, que desempeñan una función clave en el proceso de formación ósea. La matriz de colágeno es insoluble y consta de partículas cuyo tamaño oscila entre 75 y 425  $\mu\text{m}$ . Esto proporciona un “andamio” bioabsorbible adecuado para los procesos de diferenciación y proliferación celular inducidos por el principio activo. La carmelosa añade al fármaco una consistencia tipo masilla, para facilitar su modelado y colocación a cada lado de la columna. Los procesos celulares inducidos por el principio activo se producen dentro de la matriz del producto. La matriz es también osteoconductor y permite el crecimiento óseo hacia el interior del defecto desde el hueso sano circundante.

En el ensayo pivotal que incluyó 295 pacientes, se hicieron fusiones de la columna lumbar posterolateral sin instrumentación en 208 pacientes tratados con Opgenra.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No existen datos relativos a la farmacocinética del principio activo en humanos. No obstante, los resultados de los estudios de implantación en animales demuestran que el principio activo (eptotermína alfa) se libera del implante a lo largo de varias semanas y nunca alcanza un nivel en sangre periférica superior al 3% de la cantidad total implantada.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios de dosis única y de dosis repetidas en diversos modelos animales (ratas y primates), cuyos resultados no muestran efectos tóxicos no previstos o sistémicos durante el periodo de observación y después de la administración.

En un estudio de 2 años con implantación subcutánea en ratas, se observó formación ósea heterotópica según se había previsto. La presencia a largo plazo del hueso heterotópico se asoció con sarcoma. Este efecto, denominado carcinogenicidad de estado sólido, se ha observado frecuentemente en ratas a las que se ha implantado subcutáneamente materiales sólidos (plásticos o metales).

La osificación heterotópica ocurre frecuentemente en humanos a consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico del esqueleto, aunque también puede ocurrir después del tratamiento (ver sección 4.8). No obstante, no hay pruebas que sugieran que la osificación heterotópica está relacionada con el desarrollo de sarcoma en humanos.

El efecto de los anticuerpos anti-OP-1 sobre el proceso de curación del hueso fue estudiado en perros después de haber tratado dos defectos de hueso largo con implantaciones repetidas. Los resultados radiológicos e histológicos de este estudio preclínico mostraban curación del hueso con la exposición inicial y repetida en el mismo animal. Después de ambas exposiciones se encontraron anticuerpos frente a OP-1 y colágeno tipo 1 de hueso bovino. Como cabía esperar, la concentración máxima de anticuerpos fue mayor después de la segunda implantación. Durante el periodo de seguimiento los niveles de anticuerpos disminuyeron hacia el nivel basal.

Se han realizado estudios controlados de los efectos de la exposición a eptotermina alfa sobre el desarrollo pre y postnatal en modelos de conejo. La primera vez se administró eptotermina alfa en adyuvante de Freund por vía subcutánea, con dosis de refuerzo administradas después de 14 y 28 días. Se recogieron muestras de sangre y leche a intervalos regulares y se analizaron mediante inmunoensayo enzimático (ELISA) en fase sólida. Se desarrollaron y encontraron niveles detectables de anticuerpos IgG e IgM frente a eptotermina alfa en el suero de todos los animales adultos expuestos. También se encontraron anticuerpos frente a eptotermina alfa en las muestras recogidas de suero fetal y sangre de cordón umbilical, a niveles relacionados con los de la sangre materna. Los anticuerpos fueron detectables en adultos y crías durante los periodos de gestación y lactancia. Se detectaron títulos significativamente altos de anticuerpos anti-OP-1 de clase IgG en la leche durante todo el estudio de fase postnatal hasta el día 28 de lactancia (ver sección 4.6).

Se observó un aumento estadísticamente significativo de malformaciones fetales (alteración en la alineación de los segmentos óseos que forman el esternón) en crías del grupo inmunizado frente a OP-1. No obstante, la tasa de malformaciones fue similar a la de los controles históricos. En otro estudio se observó una diferencia en la ganancia de peso corporal en las hembras adultas inmunizadas entre los días 14 y 21 de lactancia, en comparación con los animales del grupo de control. Durante el periodo de observación, el peso de las crías en el grupo tratado fue menor que en el grupo de control. Las implicaciones clínicas de estas observaciones en relación con la utilización del medicamento terminado en humanos sigue siendo incierta (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Colágeno bovino  
Carmelosa

### **6.2 Incompatibilidades**

Se ha observado una posible interacción con Calstrux, un agente de relleno óseo (ver sección 4.5). Opgenra no debe mezclarse con otros medicamentos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

El medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar los blísteres en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada unidad de Opgenra se suministra en dos viales de vidrio tipo I, sellados con un tapón de goma butílica y un reborde de aluminio.

Los viales se mantienen estériles en blísteres individuales, envasados juntos en una bandeja exterior y una caja.

Un vial contiene 1g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa); otro vial contiene 230 mg de carmelosa en polvo.

##### Presentaciones:

- Envase de 1 unidad que contiene 1 vial con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa) y 1 vial con 230 mg de polvo de carmelosa.
- Envase de 2 unidades que contiene 2 viales con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa) cada uno y 2 viales con 230 mg de polvo de carmelosa cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada unidad de Opgenra está formada por dos viales de polvo, que antes de utilizarse deben combinarse y después reconstituirse con 2,5 ml de solución de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9%) para inyección. Una vez que Opgenra está preparado, debe utilizarse inmediatamente.

1. Mediante una técnica estéril, extraiga el vial del envase.
2. Levante la tapa de plástico y retire el reborde de cada vial. Tenga cuidado al manejar el reborde, ya que los bordes son afilados y pueden cortar o dañar los guantes.
3. Utilizando su dedo pulgar, levante el borde del tapón. Una vez roto el vacío, retire el tapón manteniendo el vial en posición vertical para evitar pérdidas de producto.

No introduzca ninguna aguja a través de los tapones. La punción de los tapones con una aguja puede provocar que las partículas del material del tapón contaminen el medicamento.

4. Coloque el contenido del vial de eptotermina alfa y del vial de carmelosa en una cubeta estéril. Para evitar que se rompa, no toque el fondo del vial al transferir el contenido.
5. Utilizando una jeringa estéril, añada a la cubeta estéril 2,5 ml de solución estéril para inyección de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9% w/v) de forma lenta y cuidadosa.
6. Remueva suavemente el contenido de la cubeta con una espátula estéril, para ayudar a que se mezcle.

7. Se debe utilizar el mismo procedimiento para preparar el producto que se vaya a utilizar al otro lado de la columna. Utilice el producto inmediatamente tras su reconstitución.
8. Desbride y decortique el hueso para que el producto reconstituido entre en contacto directo con el tejido viable.
9. Asegure una hemostasia adecuada para garantizar que el material no se desplace del área quirúrgica. Irrigue el campo quirúrgico según sea necesario antes de la implantación de Opgenra. Si es factible, se deberán realizar todas las manipulaciones quirúrgicas en el área antes de implantar el producto.
10. Retire el producto reconstituido de la cubeta estéril utilizando un instrumento estéril, como una espátula o una cureta. Opgenra debe tener una consistencia de masilla uniforme maleable.
11. Aplique el producto cuidadosamente en la zona preparada a cada lado de la columna, formando un puente entre las superficies dorsales de las apófisis transversas adyacentes.
12. Cierre los tejidos blandos alrededor de la zona donde se haya aplicado el producto, utilizando el material de sutura elegido. El cierre es fundamental para contener y mantener el producto en la zona que se pretende fusionar.
13. No ponga el drenaje directamente en la zona del implante o de la fusión. Si es posible, colóquelo de forma subcutánea.
14. Después del cierre de los tejidos blandos alrededor del defecto óseo, irrigue la zona si fuese necesario para eliminar cualquier resto de Opgenra que pueda haberse desplazado durante el cierre de los tejidos blandos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Tfno +35361585100  
Fax +35361585151  
medicalinfo@olympusbiotech.com

## **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 de febrero de 2009

Fecha de la última renovación de la autorización: 19 de febrero de 2014

#### **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Olympus Biotech Corporation  
9 Technology Drive  
West Lebanon NH 03784  
EE. UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Olympus Biotech International Limited  
Raheen Business Park  
Raheen, Limerick  
Irlanda

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) acordará con las autoridades nacionales competentes los detalles de un programa de formación para cirujanos y deberá poner en marcha dicho programa en el ámbito nacional para asegurar que:

Antes de utilizar el producto, los cirujanos hayan recibido el material de formación que contiene:

- Una copia de la ficha técnica
- Una descripción detallada de los siguientes aspectos:
  - Los métodos recomendados para la reconstitución del producto antes de su implantación
  - La preparación de la zona paraespinal seleccionada, donde se llevará a cabo el intento de implantación
  - La manera recomendada de colocación del material, junto con algunos comentarios sobre la importancia de la hemostasia local
  - Los métodos de cierre de los tejidos blandos alrededor del implante. Estos textos descriptivos se incluyen en la información del producto.
- Información relativa a:
  - Hipersensibilidad y formación de anticuerpos
  - Toxicidad embrionaria y fetal y necesidad de que las mujeres en edad fértil utilicen un método anticonceptivo eficaz durante los dos años siguientes a la colocación del implante
  - Los riesgos de la formación de hueso ectópico
  - La interacción con los rellenos óseos sintéticos
  - Que el medicamento sólo se puede utilizar una vez
- Detalles sobre los estudios de vigilancia postcomercialización, incluida la información sobre cómo incluir a los pacientes

Además, antes de su utilización, los cirujanos que vayan a usar Opgenra deben recibir un DVD de formación que contenga imágenes animadas de una operación en un paciente y que incluya la siguiente información:

- Descripción del producto
- Situación en el campo estéril
- Apertura de planos quirúrgicos (tejidos blandos y duros)
- Reconstitución del medicamento
- Preparación del campo de implantación (hemostasia)
- Administración (implantación)
- Contención de los materiales implantados (tejidos blandos)
- Instrumentación
- Cierre de la herida (drenaje)
- Medidas de seguimiento

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
El TAC deberá presentar los resultados de un estudio o estudios para investigar la seguridad y eficacia a largo plazo de los pacientes tratados con Opgenra así como la utilización real de medicamentos en la vida real..	diciembre 2018

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Opgenra 3,3 mg polvo para suspensión para implantación  
eptotermina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 3,3 mg de eptotermina alfa.  
Tras su reconstitución, Opgenra contiene 1 mg/ml de eptotermina alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: colágeno bovino y carmelosa.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para suspensión para implantación.  
1 vial con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa).  
1 vial con 230 mg de carmelosa.

4 viales:  
2 viales con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa) cada uno.  
2 viales con 230 mg de carmelosa cada uno.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intraósea.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
El medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Conservar los blísteres en el embalaje exterior.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Tfno +35361585100  
Fax +35361585151  
medicalinfo@olympusbiotech.com

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**BLÍSTER DEL VIAL CON EL PRINCIPIO ACTIVO EN POLVO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Opgenra 3,3 mg polvo para suspensión para implantación  
eptotermina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 3,3 mg de eptotermina alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: colágeno bovino.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para suspensión para implantación.  
1 vial con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intraósea.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
El medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Tfno +35361585100  
Fax +35361585151  
medicalinfo@olympusbiotech.com

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL CON EL PRINCIPIO ACTIVO EN POLVO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Opgenra 3,3 mg

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 g (3,3 mg de eptotermin alfa)

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**BLÍSTER DEL VIAL CON POLVO DE CARMELOSA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Polvo de carmelosa para suspensión para implantación de Opgenra.  
Vía intraósea.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O UNIDADES**

230 mg

**6. OTROS**

No abrir antes de utilizar.  
El medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE CARMELOSA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Carmelosa (Opgenra)

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

230 mg

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

## ETIQUETA INFORMATIVA PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Para incluir en el historial médico del paciente.

“{Nombre del paciente} ha recibido un implante de un medicamento que contiene eptoterminalfa alfa el {dd/mm/aaaa}. No se recomienda la utilización repetida de esta proteína morfogenética ósea (BMP)”.

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el paciente

### Opgenra 3,3 mg polvo para suspensión para implantación eptotermina alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Opgenra y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Opgenra.
3. Cómo usar Opgenra.
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Opgenra.
6. Contenido del envase e información adicional.

#### 1. Qué es Opgenra y para qué se utiliza

Opgenra contiene el principio activo eptotermina alfa.

Opgenra es un medicamento conocido como proteína morfogenética ósea (BMP, *bone morphogenetic protein*). Este grupo de medicamentos produce el crecimiento de hueso nuevo en la zona donde lo coloca (implanta) el cirujano.

Opgenra se implanta en pacientes adultos con deslizamiento de las vértebras (espondilolistesis), en casos en los que el tratamiento con autoinjerto (trasplante de hueso de su cadera) ha fracasado o no debe utilizarse

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Opgenra

##### No use Opgenra

- si es alérgico a eptotermina alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una enfermedad autoinmune (un trastorno originado en sus propios tejidos o dirigido contra ellos), como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren y dermatomiositis/polimiositis.
- si usted tiene una infección activa en la columna vertebral o le han comentado que sufre una infección interna (sistémica) activa.
- si usted tiene una cobertura cutánea inadecuada o un suministro de sangre inadecuado en el lugar de la cirugía (en este caso, su médico se lo debería haber explicado).
- si ha recibido previamente este medicamento, eptotermina alfa o algún tratamiento similar.
- si presenta algún tumor en la zona que se pretende operar.
- si usted requiere la fusión vertebral debido a una enfermedad ósea metabólica o algún tumor.
- si está recibiendo quimioterapia, radioterapia o tratamiento inmunosupresor.
- si es un niño (menos de 12 años de edad).

- si es un adolescente (12-18 años de edad) o su esqueleto todavía no está completamente formado (todavía está creciendo).

### **Advertencias y precauciones**

Hable con su médico antes de que se le administre este medicamento.

- El uso de este medicamento no garantiza la fusión. Pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas adicionales
- Cuando se utiliza este medicamento, cabe la posibilidad de que se formen anticuerpos nuevos en su organismo. Es posible que alteren la eficacia de este medicamento o provoquen una respuesta del sistema inmunitario.
- Informe a su médico o cirujano si se le ha administrado este medicamento en el pasado. No se recomienda la utilización repetida de Opgenra. Los estudios de laboratorio han demostrado que con la exposición repetida a este medicamento podría existir un riesgo teórico de desarrollar autoinmunidad frente a las proteínas BMP naturales (endógenas) de su organismo.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de enfermedad renal o hepática.
- Informe a su médico o cirujano si ha tenido previamente problemas cardiacos o presenta tendencia a las infecciones frecuentes, para que se le pueda hacer un seguimiento de cerca.
- No se ha estudiado el uso de Opgenra en cirugía de la columna cervical. No puede recomendarse el uso de este medicamento en la columna cervical.
- No se recomienda el uso de este medicamento con sustitutos óseos sintéticos.

Hable con su médico o cirujano sobre estas precauciones antes de que se le administre este medicamento.

### **Uso de Opgenra con otros medicamentos y Opgenra**

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos.

No se recomienda el uso de este medicamento con sustitutos óseos sintéticos. Se han reportado casos de inflamación e infección después del uso de este medicamento con sustitutos óseos sintéticos.

### **Embarazo y lactancia**

No debe administrarse Opgenra durante el embarazo, a no ser que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben informar al cirujano de la posibilidad de que estén embarazadas antes de que se les administre este medicamento. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces al menos durante los 2 años posteriores al tratamiento.

Durante el tratamiento con este medicamento no debe dar el pecho a su hijo/a. Como no se sabe cuál es el potencial daño para el bebé lactante, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el periodo inmediatamente posterior al tratamiento con este medicamento. Si se encuentra en periodo de lactancia, sólo deberá recibir tratamiento con este medicamento si el cirujano o médico que le trata considera que los beneficios para usted superan los riesgos para su hijo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Opgenra afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

## **3. Cómo usar Opgenra**

Opgenra sólo debe ser utilizado por un cirujano adecuadamente cualificado en cirugía de fusión vertebral. Este procedimiento suele hacerse bajo anestesia general, así que durante la cirugía no permanecerá despierto.

En la zona que requiere la fusión, a cada lado de la columna, se coloca directamente una pequeña cantidad (una unidad) de este medicamento reconstituido. Después, el tejido muscular circundante se cierra por encima del medicamento implantado, y lo mismo se hace con la piel por encima del músculo. Este medicamento se utiliza en lugar del autoinjerto de hueso (parte del propio hueso del paciente extraído de la cadera) para la fusión vertebral.

La dosis máxima de este fármaco no debe exceder las 2 unidades (6,6 mg de eptotermina alfa), ya que no se ha estudiado su eficacia y seguridad a dosis mayores.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Indique a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos:

- Frecuentes (pueden afectar hasta una de cada 10 personas):
  - enrojecimiento de la piel eritema,
  - formación aumentada de hueso o formación de hueso fuera del área de fusión osificación heterotópica,
  - fracaso de la fusión vertebral pseudartrosis
  - problemas en la herida, tales como infección, supuración y ruptura.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  - inflamación localizada, inflamación sobre el lugar del implante,
  - acúmulo de líquido en los tejidos (seroma)
  - migración del producto (se ha observado este fenómeno cuando el producto se ha mezclado con un producto sintético de relleno óseo).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
  - problemas en el lugar del implante (por ejemplo, absceso, endurecimiento, dolor, inflamación o fiebre),
  - reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea o ronchas),
  - problemas postoperatorios (por ejemplo, supuración, inflamación u otras complicaciones de la herida),
  - resorción ósea (osteólisis).

Algunos pacientes con un historial de problemas del corazón o propensos a infecciones frecuentes empeoraron después que se les administró este medicamento. Informe a su médico o cirujano si tiene antecedentes de problemas cardíacos o es propenso a infecciones frecuentes, para que puedan someterlo a una estrecha vigilancia.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V\*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de Opgenra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en los blísteres. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Opgenra debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar los blísteres en el embalaje exterior.

El farmacéutico del hospital y el cirujano serán los responsables de la correcta conservación de este medicamento antes y durante su utilización, así como de su correcta eliminación.

#### 6. Contenido del envase e información adicional

##### Composición de Opgenra

El principio activo es eptotermina alfa [proteína osteogénica 1 recombinante humana producida en células ováricas de hámster chino (CHO)].

Los demás componentes son colágeno bovino y carmelosa.

Un vial de este medicamento contiene 1 g de polvo con 3,3 mg de eptotermina alfa y colágeno bovino como excipiente. El otro vial contiene el excipiente carmelosa.

#### **Aspecto de Opgenra y contenido del envase**

Cada unidad de Opgenra en polvo para suspensión para implantación está disponible en dos viales con polvo. El polvo que contiene el principio activo y colágeno bovino como excipiente tiene una apariencia granulada de color blanco a blanquecino; el polvo de carmelosa es de color blanco amarillento.

El polvo se suministra en viales de vidrio. Cada vial está protegido en un blíster estéril. Cada embalaje exterior contiene un vial de 3,3 mg de eptotermina alfa que contiene 1 g de polvo y un vial que contiene 230 mg de carmelosa en polvo.

#### Presentaciones:

- Envase de 1 unidad que contiene 1 vial con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa) y 1 vial con 230 mg de polvo de carmelosa.
- Envase de 2 unidades que contiene 2 viales con 1 g de polvo (3,3 mg de eptotermina alfa) cada uno y 2 viales con 230 mg de polvo de carmelosa cada uno.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

##### Titular de la autorización de comercialización y responsable

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

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

##### Fabricante

Olympus Biotech International Limited  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irlanda

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto <mes AAAA>.**

#### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO IV**

**Fundamentos para una renovación adicional**

Medicamento con autorización anulada

## **Fundamentos para una renovación adicional**

El Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) recomienda una renovación adicional de cinco años basándose en los fundamentos de farmacovigilancia siguientes: la experiencia clínica con el producto para la indicación señalada ha sido muy limitada en la UE durante el primer período de 5 años de autorización de comercialización. Efectivamente, ha habido una exposición limitada debido a la reciente y restringida comercialización del producto (lanzado en la UE en agosto de 2011 y comercializado únicamente en algunos estados miembros). Además, se necesitan resultados de estudios posteriores a la autorización para analizar la seguridad y eficacia a largo plazo de Opgenra, y también para investigar el uso auténtico del medicamento en la “vida real” a fin de caracterizar mejor su perfil de seguridad y eficacia.

Medicamento con autorización anulada