

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opgenra 3,3 mg pó para suspensão para implantação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injectáveis contém 1 g de pó com 3,3 mg de eptotermína alfa*.

Após reconstituição, Opgenra contém 1 mg/ml de eptotermína alfa.

*A eptotermína alfa é a proteína osteogénica 1 (OP-1) recombinante humana preparada a partir da linha celular do ovário de hamster chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão para implantação.

O pó que contém a substância activa é granular, branco a esbranquiçado.

O pó que contém o excipiente carmelose (carboximetilcelulose) é branco amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Opgenra é indicado para a fusão vertebral lombar postero-lateral em doentes adultos com espondilolistese nos quais o auto-enxerto foi mal sucedido ou é contra-indicado.

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser utilizado por um cirurgião com as qualificações apropriadas.

Posologia

Opgenra é indicado apenas para uma utilização única em cada doente. O tratamento exige apenas uma intervenção cirúrgica. Para se efectuar a fusão de um nível da região lombar da coluna, utiliza-se uma unidade do medicamento de cada lado da coluna. A dose humana máxima não deve exceder 2 unidades, dado não se ter demonstrado a eficácia e a segurança da fusão vertebral utilizando doses mais elevadas.

População pediátrica

Opgenra é contraindicado em crianças (<12 anos de idade), adolescentes (12-18 anos de idade) e em casos de imaturidade esquelética (ver secção 4.3).

Disfunção renal ou hepática

Devem tomar-se precauções quando Opgenra é utilizado em doentes com disfunção renal ou hepática (ver secção 4.4).

Modo de administração:

Para uso intraósseo.

O produto reconstituído é administrado por colocação cirúrgica directa na região lombar da coluna após preparação cirúrgica do local. Os tecidos moles circundantes são depois encerrados à volta do material implantado.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Opgenra não deve ser utilizado em doentes que:

- têm uma hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- têm uma doença auto-imune, incluindo doença de Crohn, artrite reumatóide, lúpus eritematoso disseminado, esclerodermia, síndrome de Sjögren e dermatomiosite/polimiosite;
- têm uma infecção activa no local da fusão vertebral ou antecedentes de infecções recorrentes;
- não têm a cobertura cutânea e irrigação sanguínea adequadas no local da fusão vertebral;
- têm antecedentes de exposição prévia a medicamentos derivados de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP - *bone morphogenetic protein*);
- têm um tumor maligno activo ou estão a ser submetidos a tratamento antineoplásico;
- necessitem de artrodeese como resultado de doença ou tumor ósseo metabólico.

Opgenra está contra-indicado em crianças até aos 12 anos de idade, adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos, em casos de imaturidade esquelética.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de Opgenra não garante a fusão, podendo ser necessárias intervenções cirúrgicas adicionais.

Contenção

O material desalojado do local de fusão pode causar ossificação ectópica nos tecidos circundantes, acompanhada de potenciais complicações. Portanto, Opgenra só pode ser administrado no local de fusão sob visualização adequada e o máximo cuidado. Devem tomar-se precauções especiais para prevenir perdas de Opgenra resultantes de irrigação, encerramento defeituoso dos tecidos circundantes ou hemostase inadequada. O exame por TAC (Tomografia Axial Computorizada) sugeriu que pode ocorrer um deslocamento interno significativo de Opgenra no pós-operatório que pode resultar na formação de osso internamente. Deve considerar-se este facto no seguimento de doentes com TAC ou exame radiográfico.

Resposta imunológica

Num estudo clínico do medicamento, detectaram-se anticorpos contra a proteína eptoterminal alfa em 194 de um total de 207 (94%) doentes tratados com esta proteína e em 18 de um total de 86 (21%) doentes tratados com auto-enxerto ósseo (grupo de controlo). No grupo de estudo, 26% dos doentes produziram anticorpos com capacidade neutralizante em relação a 1% no grupo de controlo. A resposta máxima de anticorpos foi observada 3 meses após o tratamento. Não se detectaram anticorpos neutralizantes em nenhum doente 2 anos após o tratamento. Desconhece-se qual é a significância clínica destes anticorpos. Os resultados do estudo clínico sugerem que não parece haver qualquer associação entre os anticorpos neutralizantes e o desenvolvimento de acontecimentos adversos relacionados com o sistema imunitário. Contudo, nos casos em que se suspeita de um efeito indesejável imuno-mediado e nos casos em que o medicamento não é eficaz, deve considerar-se uma resposta imune à eptoterminal alfa e devem ser efectuados ensaios validados apropriados para detecção da presença de anticorpos no soro.

Opgenra é indicado apenas para uma utilização única em cada doente. Não se pode recomendar a utilização repetida do medicamento. Estudos com anticorpos anti-OP-1 demonstraram alguma reactividade cruzada com as proteínas morfogenéticas ósseas intimamente relacionadas, BMP-5 e BMP-6. Os anticorpos anti-OP-1 têm a capacidade de neutralizar a actividade biológica *in vitro* pelo menos da BMP-6. Portanto, com a readministração de Opgenra pode existir um risco de desenvolvimento de autoimunidade contra as proteínas BMP endógenas.

Compromisso renal e hepático

Existe uma experiência limitada com a utilização do medicamento em doentes com disfunção renal ou hepática, aconselhando-se portanto cuidado com a sua utilização neste tipo de doentes.

Utilização na coluna cervical

Não foram realizados estudos clínicos para investigar a eficácia e a segurança deste medicamento em cirurgia da coluna cervical; em consequência, não se pode recomendar a sua utilização noutros locais fora da região da coluna lombar.

Utilização com produtos de preenchimento de lacunas ósseas

Não é recomendada a utilização concomitante de Opgenra com um produto sintético de preenchimento de lacunas ósseas (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

Os dados de farmacovigilância após introdução no mercado indicam que a utilização do medicamento em associação com um produto sintético de preenchimento de lacunas ósseas pode conduzir a um aumento da inflamação e infecção locais e migração ocasional dos materiais implantados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres em risco de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz durante um período de pelo menos 2 meses após o tratamento. As mulheres em risco de engravidar devem informar o cirurgião da possibilidade de gravidez antes do tratamento com Opgenra.

Gravidez

Os estudos em animais que foram realizados, não excluem a possibilidade de efeitos dos anticorpos anti-OP-1 no desenvolvimento embriofetal (ver secção 5.3). Devido aos riscos desconhecidos para o feto associados ao desenvolvimento potencial de anticorpos neutralizantes contra a proteína OP-1, o medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o benefício potencial justifique os riscos potenciais para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação

Demonstrou-se, em estudos em animais, a excreção de anticorpos anti-OP-1 da classe das IgG no leite. Como a IgG humana é secretada no leite humano e o potencial de um efeito nocivo para o bebé é desconhecido, as mulheres não devem amamentar durante a terapêutica com Opgenra (ver secção 5.3). O medicamento só deve ser utilizado em mulheres que estão a amamentar quando o médico assistente decidir que os benefícios justificam os riscos. Recomenda-se a interrupção da amamentação após o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Opgenra não tem um efeito farmacológico conhecido sobre a coordenação ou desempenho neuromotores e, portanto, é pouco provável que altere perícias anteriores utilizadas na condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Opgenra é implantado durante um procedimento cirúrgico invasivo realizado sob anestesia geral. Os acontecimentos adversos, registados durante os estudos clínicos, que se seguem a este tipo de cirurgia e que não têm uma relação causal específica com os materiais implantados incluíram infecção superficial da incisão, deiscência da incisão, osteomielite, complicações do apoio mecânico, formação de hematomas, náuseas, vômitos, febre e dor. A frequência e a gravidade dos acontecimentos adversos pós-operatórios foram semelhantes nos grupos de estudos e de controlo. O padrão de acontecimentos adversos pós-operatórios não relacionados variou com a extensão do traumatismo cirúrgico, complicações resultantes do procedimento e saúde pré-operatória do doente.

Tabela resumo das reações adversas

As seguintes reações indesejáveis foram notificadas como tendo uma relação causal possível com Opgenra. A frequência das reações indesejáveis indicados na tabela abaixo baseia-se na seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações	Frequentes: infecções pós-operatórias.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes: edema localizado, Desconhecido: complicações no local do implante (por ex., abscesso, endurecimento no local do implante, dor, edema, pirexia)
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido: hipersensibilidade, urticária
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes: deiscência da incisão, secreção, pseudartrose Pouco frequentes: migração do produto, quando misturado com sintético preenchimento de cavidades ósseas, seroma Desconhecido: complicações pós-procedimento (por ex., corrimento pós-procedimento, inchaço, outras complicações na incisão)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: aumento da formação óssea (formação óssea heterotópica) Desconhecido: osteólise
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: eritema

Co-morbilidades preexistentes

Nas populações do estudo, alguns doentes com co-morbilidades pré-existent frequentes (por exemplo, doenças cardiovasculares, respiratórias e genitourinárias, e neoplasias) apresentaram exacerbações da doença anterior durante o período de seguimento de longa duração (três anos). Doentes com antecedentes conhecidos de doença cardíaca ou de infecções recorrentes devem ser identificados e observados com maior frequência após a cirurgia.

Interação com produtos de preenchimento de lacunas ósseas

Os dados relativos à vigilância pós-comercialização incluem relatórios que referem que a utilização do medicamento em combinação com um produto sintético de preenchimento de lacunas ósseas pode conduzir a um aumento da inflamação local, infeção e ocasionalmente migração dos materiais implantados

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados para o tratamento de doenças ósseas, proteínas ósseas morfogenéticas, código ATC: M05BC02

Opgenra é um medicamento osteoindutor e osteocondutor.

A eptoterminal alfa, a substância activa, inicia a formação de osso através da indução da diferenciação celular das células mesenquimatosas que são mobilizadas para o local do implante a partir da medula óssea, perióstio e músculo. Assim que se liga à superfície das células, a substância activa induz uma cascata de efeitos celulares que levam à produção de condroblastos e osteoblastos, que desempenham um papel essencial no processo de formação do osso. A matriz de colagénio é insolúvel e é constituída por partículas numa gama de tamanhos de 75 µm a 425 µm. Esta proporciona uma armação bioabsorvível adequada para a ancoragem da qual dependem os processos de proliferação e diferenciação celular induzidos pela substância activa. A carmelose confere ao medicamento uma consistência semelhante a massa para facilitar a modelação e a colocação de cada lado da coluna. Os efeitos celulares induzidos pela substância activa realizam-se na matriz do produto. A matriz também é osteocondutora e permite o crescimento do osso no interior da área do defeito a partir do osso saudável adjacente.

O estudo de referência com 295 doentes incluiu a fusão vertebral lombar postero-lateral não instrumentada em 208 doentes tratados com Opgenra.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existem dados sobre a farmacocinética da substância activa no ser humano. Contudo, os resultados de estudos de implantação em animais demonstram que a substância activa eptoterminal alfa é libertada do local do implante durante várias semanas e nunca atinge um nível superior a 3% da quantidade total implantada no sangue periférico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos de dose única e de dose repetida em diversos modelos animais (ratos e primatas). Os resultados destes estudos não revelaram quaisquer efeitos de toxicidade inesperados ou sistémicos durante o período de observação e após a administração.

Num estudo de implantação subcutânea de 2 anos em ratos, observou-se, como era de esperar, a formação de osso heterotópico. O sarcoma foi associado à presença prolongada de osso heterotópico. Este efeito, designado por carcinogenicidade do estado sólido, foi observado frequentemente em ratos nos quais foram implantados materiais sólidos (plásticos ou metais) por via subcutânea.

A ossificação heterotópica ocorre com frequência no ser humano após traumatismo accidental ou cirúrgico do esqueleto. Também se observou após a utilização (ver secção 4.8). Contudo, não há qualquer evidência que sugira que a ossificação heterotópica esteja relacionada com o desenvolvimento de sarcomas no ser humano.

O efeito dos anticorpos anti-OP-1 sobre o processo de consolidação óssea foi estudado em cães com dois defeitos nos ossos longos tratados com implantações repetidas. Os resultados dos exames radiológicos e histológicos efectuados neste estudo revelaram consolidação óssea após exposição inicial e repetida no mesmo animal. Detectaram-se anticorpos contra OP-1 e contra o colagénio bovino tipo 1 após as duas exposições. Como é de esperar, a concentração máxima de anticorpos foi mais elevada após a segunda exposição. Os níveis de anticorpos diminuíram para valores semelhantes aos iniciais durante o período de seguimento.

Estudos controlados dos efeitos da exposição à eptotermina alfa no desenvolvimento pré e pós-natal foram realizados em modelos com coelhos. A eptotermina alfa em adjuvante de Freund foi administrada primeiro por via subcutânea, tendo-se administrado doses de reforço 14 e 28 dias depois. Colheram-se amostras de sangue e de leite em intervalos regulares que foram analisadas utilizando um ensaio imunoenzimático de fase sólida (ELISA). Desenvolveram-se níveis detectáveis de anticorpos IgG e IgM contra a eptotermina alfa que foram detectados no soro de todos os animais adultos expostos. Também se detectaram anticorpos contra a eptotermina alfa em soros de sangue fetal e do cordão umbilical combinado em níveis que se correlacionam com os do sangue materno. Foram detectados anticorpos nos adultos e na progenia durante os períodos de gestação e de lactação. Foram detectados no leite títulos significativamente elevados de anticorpos anti-OP-1 da classe das IgG, durante todo o estudo da fase pós-natal até ao dia 28 da lactação (ver secção 4.6).

Um aumento estatisticamente significativo de malformações fetais (estérnebras mal alinhadas) foi observado nas crias do grupo imunizado contra a OP-1. Contudo, a frequência de malformações foi semelhante à dos controlos anteriores. Observou-se, noutro estudo, uma diferença no aumento de peso corporal nas fêmeas adultas imunizadas entre os dias 14 a 21 da lactação quando comparadas com os animais de controlo. Verificou-se que o peso da progenia no grupo tratado era inferior ao do grupo de controlo durante o período de observação. As implicações clínicas destas observações para uso humano do medicamento acabado ainda não são conhecidas (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Colagénio bovino
Carmelose

6.2 Incompatibilidades

Foi notificada uma interacção potencial com Calstrux, um produto de preenchimento de lacunas ósseas (ver secção 4.5).

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

O medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter as embalagens blister dentro da embalagem exterior.

Condições de conservação após reconstituição ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma unidade de Opgenra é apresentada em dois frascos para injectáveis de vidro Tipo 1, vedados com uma rolha de borracha butílica e uma cápsula de alumínio.

Os frascos para injectáveis são conservados estéreis em blisters individuais e acondicionados juntamente num tabuleiro exterior e numa caixa.

Um frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptoterminalfa); Um frasco para injectáveis contendo 230 mg de pó de carmelose.

Tamanhos das embalagens:

- Uma embalagem com uma única unidade com 1 frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptoterminalfa) e um frasco para injectáveis contendo 230 mg de pó de carmelose

- Uma embalagem com duas unidades com 2 x 1 frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptoterminalfa) e um 2 x 1 frasco para injectáveis contendo 230 mg de pó de carmelose.

Nem todos os tamanhos de embalagens podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada unidade de Opgenra consiste em dois frascos para injectáveis de pó, que são primeiro misturados e depois reconstituídos com 2,5 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injectáveis, antes da utilização. Depois de preparado, Opgenra deve ser imediatamente utilizado.

1. Utilizando uma técnica estéril, retire os frascos para injectáveis da embalagem.
2. Levante as tampas de plástico e remova as cápsulas dos frascos para injectáveis. Manuseie as cápsulas com cuidado. Os bordos das cápsulas são afiados e podem cortar ou danificar as luvas.
3. Com um dos polegares levante os bordos das tampas. Depois dos vácuos serem desfeitos, remova as tampas dos frascos para injectáveis ao mesmo tempo que os mantém na vertical para impedir a perda do conteúdo.

Não introduza uma agulha através das tampas. A punção das tampas com uma agulha pode resultar na contaminação do medicamento com partículas do material das tampas.

4. Coloque o conteúdo dos frascos para injectáveis de eptoterminalfa e de carmelose num recipiente estéril. Para evitar quebrar, não bata na base do frasco injectável quando transferir o conteúdo.
5. Utilizando uma seringa estéril, adicione lenta e cuidadosamente 2,5 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml para injectáveis (0,9% p/v) no recipiente estéril.
6. Mexa cuidadosamente o conteúdo do recipiente com uma espátula estéril para ajudar a misturar.
7. Deve utilizar-se o mesmo procedimento para preparar o medicamento para o lado contralateral da coluna. Após a reconstituição, utilize imediatamente o produto.
8. Efectue a desbridagem de tecidos e a descorticação óssea para que o medicamento reconstituído fique directamente em contacto com o tecido viável.
9. Efectue uma hemostase adequada para assegurar que o material permanece no local cirúrgico. Irrigue o local conforme necessário antes da implantação do medicamento. Se praticável, as manipulações cirúrgicas no local devem ser terminadas antes da implantação do produto.

10. Remova o produto reconstituído do recipiente estéril com um instrumento estéril, por exemplo com uma espátula ou uma cureta. O produto deve ter a consistência de uma massa, maleável e coesiva.
11. Aplique cuidadosamente o produto no local preparado de cada lado da coluna, unindo as superfícies dorsais das apófises transversas adjacentes.
12. Encerre os tecidos moles que circundam o local que contém o produto utilizando um material de sutura à escolha. O encerramento é crucial para contenção e manutenção do produto na área de fusão desejada.
13. Não coloque um dreno directamente no local do implante ou da fusão. Se possível, coloque-o por via subcutânea.
14. Após o encerramento dos tecidos moles que circundam o implante, irrigue o campo se necessário para remover partículas isoladas do medicamento que se podem ter desalojado durante o encerramento dos tecidos moles.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de Fevereiro de 2009

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 19 de Fevereiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E >FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen, Limerick
Irlanda

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deverá acordar com as Autoridades Nacionais Competentes os pormenores de um programa educacional para os cirurgiões e deve implementar este programa a nível nacional para garantir que:

Antes da utilização do produto, seja fornecido aos cirurgiões material educacional que contenha:

- uma cópia do RCM
- um descrição pormenorizada:
 - dos métodos recomendados para a reconstituição do produto antes da implantação
 - da preparação do local paravertebral seleccionado no qual será efectuada a implantação prevista
 - do modo recomendado para colocação do material juntamente com alguns comentários sobre a importância da hemostase local
 - dos métodos de encerramento dos tecidos moles circundantes ao implante. Estes textos descritivos são incluídos na informação do produto.
- informação sobre:
 - a hipersensibilidade e formação de anticorpos
 - a toxicidade embrio-fetal e a necessidade das mulheres com potencial de procriar utilizarem uma contracepção eficaz durante 2 anos após o implante
 - os riscos de formação ectópica de osso
 - a interacção com produtos de preenchimento de lacunas ósseas
 - que o produto só deve ser utilizado uma vez
- informações sobre a farmacovigilância após introdução no mercado incluindo informações sobre como recrutar doentes.

Além disso, antes da utilização, os cirurgiões que tencionam utilizar Opgenra devem receber um DVD de Formação que contenha imagens animadas de uma operação num doente e que inclua as seguintes informações:

- Descrição do produto
- Colocação num campo estéril
- Abertura da incisão (tecidos moles e duros)
- Reconstituição do produto
- Preparação do campo para o implante (hemostase)
- Administração (implantação)
- Contenção dos materiais implantados (tecidos moles)
- Instrumentação
- Encerramento da incisão (drenagem)
- Medidas de seguimento

- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O titular da AIM deve apresentar os resultados de um estudo ou estudos para investigar a segurança e eficácia a longo prazo de pacientes tratados com Opgenra e também a utilização real da droga na vida real	dezembro 2018

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opgenra 3,3 mg pó para suspensão para implantação
eptoterminal alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contendo 3,3 mg de eptoterminal alfa.
Após reconstituição, Opgenra contém 1 mg/ml de eptoterminal alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Colagénio bovino, carmelose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão para implantação.
Um frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptoterminal alfa).
Um frasco para injectáveis contendo 230 mg de carmelose.

4 frascos:
2 x 1 frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptoterminal alfa).
2 x 1 frasco para injectáveis contendo 230 mg de carmelose.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intraósseo.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
O medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente.
Manter os blisters na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**BLISTER DE FOLHA DE ALUMÍNIO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PÓ DE SUBSTÂNCIA ACTIVA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opgenra 3,3 mg pó para suspensão para implantação.
Eptotermina alfa

2. COMPOSIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS

Um frasco para injectáveis contendo 3,3 mg de eptotermina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Colagénio bovino.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão para implantação.
Um frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptotermina alfa).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intraósseo.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
O medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PÓ DE SUBSTÂNCIA ACTIVA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Opgenra 3,3 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 g (3,3 mg eptotermin alfa)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BLISTER PARA O FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE CARMELLOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Carmellose pó para suspensão para implantação para Opgenra
Via intraóssea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

230 mg

6. OUTRAS

Não abrir antes de utilizar.
O medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE CARMELLOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Carmellose (Opgenra)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

230 mg

6. OUTRAS

AUTO-COLANTE INFORMATIVO PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
--

Para ser colado no historial médico do doente.

“{Nome do doente} foi implantado com um medicamento contendo eptotermína alfa em {dd/mm/aaaa}. Não é recomendada a utilização repetida desta proteína morfogenética óssea (BMP-7).”

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Opgenra 3,3 mg pó para suspensão para implantação eptoterminal alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver se secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Opgenra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Opgenra
3. Como utilizar Opgenra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Opgenra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Opgenra e para que é utilizado

Opgenra contém a substância activa eptoterminal alfa.

Opgenra é um tipo de medicamento conhecido pelo nome de proteína morfogenética óssea (BMP - *bone morphogenetic protein*). Este grupo de medicamentos causa o crescimento de osso novo no local onde o cirurgião o colocou (implantou).

Opgenra é implantado em doentes adultos com deslizamento da coluna vertebral (espondilolistese) em casos nos quais o tratamento com auto-enxerto (osso transplantado da sua anca) não foi bem sucedido ou não deve ser utilizado.

2. O que precisa de saber antes de tomar Opgenra

Não utilize Opgenra:

- se tem alergia à eptoterminal alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (ver a secção 6).
- se tem uma doença auto-imune (doença que provém dos seus próprios tecidos ou é dirigida contra eles), incluindo doença de Crohn, artrite reumatóide, lúpus eritematoso disseminado, esclerodermia, síndrome de Sjögren e dermatomiosite/polimiosite.
- se tem uma doença infecciosa na coluna vertebral ou se lhe foi dito que tem uma infecção interna (sistémica) activa.
- se não tem a cobertura de pele ou irrigação sanguínea adequadas no local da cirurgia (o seu médico deve tê-lo informado neste caso).
- se já recebeu este medicamento, eptoterminal alfa ou qualquer medicamento semelhante.
- se tem um tumor na região destinada a cirurgia.
- se necessita de uma fusão de vértebras devido a uma doença óssea metabólica ou a tumores.
- se está a receber quimioterapia, radioterapia ou tratamento imunossupressor.
- se é uma criança (idade inferior a 12 anos).
- se é um adolescente (12-18 anos de idade) ou se o seu esqueleto ainda não estiver completamente formado (está ainda a crescer).

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico antes deste medicamento lhe ser administrado.

- A utilização deste medicamento não garante a fusão, podendo ser necessário efectuar outras intervenções cirúrgicas.
- Existe a possibilidade de se poderem formar novos anticorpos no seu organismo quando este medicamento é utilizado. É possível que comprometam a eficácia deste medicamento ou que originem uma resposta do sistema imunitário Informe o seu médico ou cirurgião se este medicamento já lhe foi administrado anteriormente. Não se pode recomendar a utilização repetida de Opgenra. Estudos laboratoriais demonstraram que existe um risco teórico de desenvolver auto-imunidade contra as proteínas BMP naturais (endógenas) do seu organismo após exposição repetida a este medicamento.
- Informe o seu médico se tem história de doença hepática ou renal.
- Informe o seu médico ou cirurgião se tem uma história de problemas cardíacos ou se é propenso a infecções frequentes para que possam efectuar controlos regulares.
- Opgenra não foi estudado para utilização na cirurgia da coluna vertebral. Não se pode recomendar a utilização deste medicamento na coluna vertebral.
- Não se recomenda a utilização deste medicamento com substitutos ósseos sintéticos.

Fale com o seu médico ou cirurgião acerca destas precauções antes que este medicamento lhe seja administrado.

Outros medicamentos e Opgenra

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Não se recomenda a utilização deste medicamento com substitutos ósseos sintéticos. Têm sido comunicados casos de inchaço e infecção depois da utilização deste medicamento com substitutos ósseos sintéticos.

Gravidez e amamentação

Opgenra não deve ser administrado durante a gravidez a menos que os benefícios para a mãe justifiquem os riscos para o bebé que ainda não nasceu. As mulheres em risco de engravidar devem informar o cirurgião da possibilidade de gravidez antes de lhes ser administrado este medicamento. Aconselham-se as mulheres em risco de engravidar a utilizarem um método contraceptivo eficaz durante um período de 2 meses após o tratamento.

Não amamente o seu bebé durante o tratamento com este medicamento. Como se desconhece o efeito nocivo potencial para o bebé, as mulheres não devem amamentar durante o período imediatamente após o tratamento com Opgenra. Se estiver a amamentar, só pode utilizar Opgenra se o seu médico assistente ou o cirurgião considerarem que os benefícios para si justificam os riscos para o seu filho.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Opgenra afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Opgenra

Opgenra é utilizado apenas por um cirurgião com as qualificações apropriadas durante a realização de cirurgia de fusão vertebral. Esta é efectuada normalmente sob anestesia geral total, portanto não estará acordado durante a intervenção cirúrgica.

Uma pequena quantidade (uma unidade) deste medicamento é reconstituída e colocada directamente de cada lado da coluna no local que necessita da fusão. O tecido muscular circundante é depois encerrado à volta do medicamento implantado assim como a pele que está sobre o músculo. Este medicamento especializado é utilizado em vez de um auto-enxerto ósseo (uma certa quantidade de osso do próprio doente que é retirado da anca) para fusão da coluna.

A dose máxima deste medicamento não deve exceder 2 unidades (6,6 mg de eptotermína alfa), dado não se ter estudado a sua eficácia e segurança com doses mais elevadas.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- Frequentes (podem afectar até 1 pessoa em cada 10):
 - vermelhidão da pele (eritema),
 - aumento da formação óssea ou formação de osso fora da zona de fusão), (formação óssea heterotópica)
 - não se dá a fusão da coluna (pseudartrose)
 - problemas a incisão incluindo infeção, corrimento e rutura.
- Pouco frequentes (podem afectar até 1 pessoa em cada 100):
 - inchaço localizado, inchaço no local do implante
 - uma acumulação de fluido nos tecidos (seroma)
 - migração do produto (este efeito foi observado quando o produto foi misturado com um produto sintético utilizado para encher lacunas ósseas)
- Desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis)
 - problemas no local do implante (por exemplo, abscesso, endurecimento, dor, inchaço ou febre)
 - reacções alérgicas (por exemplo, erupção cutânea ou urticária)
 - problemas pós-cirurgia (por exemplo, corrimento, inchaço ou outras complicações na incisão)
 - reabsorção de osso (osteólise).

Alguns doentes que tinham uma história de problemas cardíacos ou que eram propensos a infecções frequentes pioraram depois deste medicamento lhes ter sido administrado. Informe o seu médico ou cirurgião se tem uma história de problemas cardíacos ou se é propenso a infecções frequentes para que possam efectuar controlos regulares.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Opgenra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blisters após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Opgenra deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter os blisters na embalagem exterior.

O farmacêutico do hospital ou o cirurgião são responsáveis pela conservação correcta do medicamento antes e durante a sua utilização, assim como pela sua eliminação correcta.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Opgenra

A substância activa é a eptotermina alfa (uma proteína osteogénica 1 recombinante humana preparada a partir da linha celular recombinante do ovário de hamster chinês (CHO)).

Os outros ingredientes são o colagénio bovino e a carmelose.

Um frasco para injectáveis deste medicamento contém 1 g de pó que inclui 3,3 mg de eptotermina alfa e o excipiente colagénio bovino. O outro frasco para injectáveis contém o excipiente carmelose.

Qual o aspecto de Opgenra e conteúdo da embalagem

Uma unidade de Opgenra pó para suspensão para implantação é apresentada sob a forma de dois pós separados. O pó que contém a substância activa e o excipiente colagénio bovino tem o aspecto de um pó granular branco a esbranquiçado; o pó de carmelose é um pó branco amarelado.

Os pós são apresentados em frascos para injectáveis de vidro. Cada frasco para injectáveis está protegido num blister estéril. Cada embalagem exterior contém um frasco para injectáveis de 3,3 mg de eptotermina alfa contendo 1 g de pó e um frasco para injectáveis de carmelose contendo 230 mg de pó.

Tamanhos das embalagens:

- Uma embalagem com uma única unidade com 1 frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptotermina alfa) e um frasco para injectáveis contendo 230 mg de pó de carmelose
- Uma embalagem com duas unidades com 2 x 1 frasco para injectáveis contendo 1 g de pó (3,3 mg de eptotermina alfa) e um 2 x 1 frasco para injectáveis contendo 230 mg de pó de carmelose.

Nem todos os tamanhos de embalagens podem ser comercializados.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Tel +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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO IV

Fundamentos para uma renovação adicional

Medicamento já não autorizado

Fundamentos para uma renovação adicional

O CHMP recomenda uma renovação adicional de cinco anos com base nos seguintes fundamentos de farmacovigilância: a experiência clínica com o produto na indicação designada foi muito limitada na UE durante o primeiro período de 5 anos de autorização de introdução no mercado. De facto, ocorreu uma exposição limitada devido a uma introdução no mercado recente e limitada do produto (lançado na UE apenas em Agosto de 2011 e comercializado apenas em alguns Estados-Membros). Além disso, é necessário obter os resultados dos estudos após a autorização para investigar a segurança e eficácia a longo-prazo de Opgenra, bem como para investigar a utilização real do fármaco na "vida real" para caracterizar mais pormenorizadamente o perfil de segurança e eficácia.

Medicamento já não autorizado