

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opgenra 3,3 mg, poudre pour suspension implantable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 1 g de poudre avec 3,3 mg d'eptotermine alfa.*

Après reconstitution, Opgenra contient 1 mg/ml d'eptotermine alfa.

*L'eptotermine alfa est une protéine 1 ostéogénique humaine recombinante (OP-1) produite dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension implantable.

La poudre contenant la substance active est granuleuse, blanche à blanchâtre.

La poudre contenant l'excipient carmellose (carboxyméthylcellulose) est blanche jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opgenra est indiqué pour la réalisation d'une arthrodèse postéro-latérale lombaire chez les patients adultes présentant un spondylolisthésis et pour lesquels une autogreffe a échoué ou est contre-indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament ne doit être utilisé que par un chirurgien dûment qualifié dans ce type de traitement.

Posologie

Opgenra ne peut être utilisé qu'une seule fois chez un même patient. Le traitement ne nécessite qu'une seule intervention chirurgicale. Pour une arthrodèse d'un seul niveau du rachis lombaire, une unité du médicament est utilisée de chaque côté de la colonne vertébrale. La dose humaine maximale ne doit pas dépasser 2 unités, car l'efficacité et la sécurité de plus fortes doses dans le cadre d'une arthrodèse n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

Opgenra est contre-indiqué chez les enfants (de moins de 12 ans), les adolescents (de 12 à 18 ans) et tout patient présentant une immaturité du squelette (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale/hépatique

Des précautions doivent être prises lorsqu'Opgenza est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration :

Pour voie intra-osseuse.

Après préparation du site opératoire, le produit reconstitué est implanté directement dans la région lombaire du rachis par traitement chirurgical. Les tissus mous environnants sont alors refermés autour du matériau implanté.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Opgenza ne doit pas être utilisé chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 ;
- une maladie auto-immune, notamment la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et la dermatomyosite/polymyosite ;
- une infection active au site de l'arthrodèse ou des antécédents d'infections récurrentes ;
- une couverture cutanée et une vascularisation inadéquates au site de l'arthrodèse ;
- un traitement précédent par un produit contenant une protéine ostéoinductrice ;
- une affection maligne active ou un traitement anti-cancéreux
- une maladie osseuse métabolique ou une tumeur nécessitant une arthrodèse.

Opgenza est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 12 ans, les adolescents âgés de 12 à 18 ans et toutes personnes présentant une immaturité du squelette.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'Opgenza ne garantit pas le résultat de l'arthrodèse ; des interventions chirurgicales supplémentaires peuvent être nécessaires.

Confinement

Tout élément délogé du site de l'arthrodèse peut entraîner une ossification ectopique dans les tissus environnants avec des complications potentielles. Par conséquent, Opgenza ne doit être employé au site de l'arthrodèse que dans de bonnes conditions de visibilité et avec très grand soin. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter toute dissémination d'Opgenza en raison d'une irrigation, d'une fermeture défectueuse des tissus environnants ou d'une hémostase inadéquate. Des examens par scanner ont suggéré qu'une migration médiale consécutive d'Opgenza peut survenir après l'intervention chirurgicale et se traduire par une formation osseuse médiale. Cette éventualité doit être prise en compte lors du suivi tomodensitométrie ou radiologique des patients.

Réponse immunitaire

Lors d'un essai clinique sur le médicament, il a été observé une production d'anticorps dirigés contre la protéine eptotermine alfa chez 194 patients sur 207 (94 %) dans le groupe traité par Opgenza et chez 18 patients sur 86 (21 %) dans le groupe ayant eu une autogreffe osseuse (groupe témoin). Dans le groupe traité par Opgenza, 26 % des patients ont produit des anticorps neutralisants par rapport à 1 % dans le groupe témoin. La production maximale des anticorps a été observée dans les 3 mois suivant le traitement. Deux ans après, plus aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants. La conséquence clinique de cette production d'anticorps est inconnue. Les résultats des essais cliniques ne semblent

pas suggérer une relation entre anticorps neutralisants et l'apparition d'effets indésirables liés au système immunitaire. Toutefois, dans les cas où l'on suspecte un effet indésirable de type immunologique, notamment dans les cas où le médicament n'est pas efficace, la possibilité d'une réaction immunitaire au produit devra être envisagée et évaluée par des tests appropriés de détection sérique de ces anticorps.

Opgenra ne peut être utilisé qu'une seule fois chez un même patient. En l'absence d'expérience, l'utilisation répétée de ce médicament est à proscrire. Il a été observé par le biais d'études sur les anticorps anti-OP-1 une réaction croisée avec des protéines ostéoinductrices très apparentées, les BMP-5 et BMP-6. Les anticorps anti-OP-1 peuvent notamment neutraliser l'activité biologique *in vitro* de la protéine BMP-6. Par conséquent, l'emploi répété d'Opgenra pourrait également induire une auto-immunité dirigée contre les protéines ostéoinductrices endogènes.

Insuffisances rénale et hépatique

Au vu du peu d'information sur l'utilisation du médicament chez des patients atteints d'insuffisances rénale ou hépatique, il est conseillé de l'utiliser avec précaution chez ces patients.

Utilisation dans le rachis cervical

Aucune étude clinique n'ayant été réalisée sur l'efficacité et la sécurité de ce médicament lors d'interventions chirurgicales dans la zone du rachis cervical, son utilisation hors de la région lombaire ne peut être recommandée.

Utilisation avec les produits de comblement osseux

L'utilisation concomitante d'Opgenra avec un produit synthétique de comblement des cavités osseuses n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Des données de pharmacovigilance indiquent que l'utilisation du médicament associé à un produit synthétique de comblement de cavités osseuses peut provoquer une augmentation des inflammations et des infections localisées au site ainsi qu'une migration occasionnelle du matériau implanté (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins 2 ans après le traitement. Avant le traitement par Opgenra, les femmes en âge de procréer doivent informer leur chirurgien de l'éventualité d'une grossesse.

Grossesse

Les études animales réalisées ne permettent pas d'exclure des effets éventuels des anticorps anti-OP-1 sur le développement embryonnaire/fœtal (voir rubrique 5.3). En raison de la méconnaissance des risques associés à l'éventuel développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine OP-1 chez le fœtus, le médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice éventuel ne justifie les risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les études animales ont montré que les anticorps anti-OP-1 de classe IgG sont excrétés dans le lait. L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel, l'allaitement doit être proscrit en cas de traitement avec Opgenra du fait de la méconnaissance des risques pour le nourrisson (voir rubrique 5.3). Le médicament ne pourra être administré aux femmes qui allaitent que si le médecin traitant juge que les bénéfices l'emportent sur les risques. Il est recommandé d'arrêter l'allaitement après le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Opgenra n'a toutefois aucun effet pharmacologique connu sur la coordination ou le comportement neuromoteurs. Il est par conséquent peu susceptible d'altérer les capacités liées à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Opgenra est implanté au cours d'une intervention chirurgicale invasive réalisée sous anesthésie générale. Les effets indésirables observés pendant les études cliniques après une telle intervention, non spécifiquement associés aux matériaux implantés, ont inclus une infection superficielle de la plaie, une déhiscence de la plaie, une ostéomyélite, des complications du support mécanique, la formation d'un hématome, des nausées, des vomissements, de la fièvre et des douleurs. La fréquence et la sévérité des effets indésirables postopératoires ont été similaires tant dans le groupe de l'essai que dans le groupe témoin. Le type d'effets indésirables non liés aux conditions postopératoires a varié avec l'étendue du traumatisme chirurgical, les complications liées à l'intervention et l'état de santé préopératoire du patient.

Tableau des réactions indésirables

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées comme étant éventuellement liées à l'utilisation d'Opgenra. La fréquence des réactions indésirables énumérées dans le tableau est fondée sur la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Infections et infestations	Fréquent : infection postopératoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : gonflement localisé Fréquence indéterminée : complications au site d'implantation (par exemple abcès, induration, douleur, œdème, pyrexie).
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : hypersensibilité, urticaire.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent : désunion des sutures de la plaie, sécrétion, pseudarthrose. Peu fréquent : migration du produit lors de l'utilisation concomitante d'un produit synthétique de comblement osseux, sérome. Fréquence indéterminée : complications à la suite de la procédure (telles que suintement ou gonflement post-intervention ou autres complications de la plaie).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : formation osseuse accrue (formation osseuse hétérotopique). Fréquence indéterminée : ostéolyse.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : érythème.

Comorbidité préexistantes

Dans les populations étudiées, des patients présentant des facteurs usuels de comorbidités préexistants (par exemple des troubles cardiovasculaires, respiratoires, génito-urinaires, des néoplasmes) ont connu une exacerbation de leur maladie antérieure pendant la période de suivi à long terme (trois ans). Les patients ayant des antécédents connus de pathologie cardiaque ou d'infections fréquentes doivent être identifiés et suivis après l'intervention chirurgicale avec une attention particulière.

Interaction avec les produits de comblement osseux

Les données de pharmacovigilance indiquent que l'utilisation concomitante de ce médicament avec des produits synthétiques de comblement osseux pourrait provoquer une inflammation locale, des infections et parfois une migration des matériaux implantés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des désordres osseux, protéines morphogénétiques osseuses, code ATC : M05BC02

Opgenra est un médicament ostéoinducteur et ostéoconducteur.

L'éptotermine alfa, la substance active, amorce la formation osseuse par l'induction de la différenciation cellulaire de cellules mésenchymateuses, issues de la moelle osseuse, du périoste et du muscle et recrutées par le site d'implantation. Une fois liée aux récepteurs de la membrane cellulaire, la substance active déclenche une cascade d'événements cellulaires conduisant à la formation de chondroblastes et d'ostéoblastes, qui jouent un rôle prépondérant dans le processus de formation osseuse. La matrice de collagène est insoluble et composée de particules dont les dimensions se situent entre 75 et 425 µm. Cette matrice assure un support biorésorbable adéquat pour les processus de prolifération et de différenciation cellulaires dépendant d'un ancrage, induits par la substance active. La carmellose confère une consistance de type mastic au médicament pour en faciliter le modelage et la mise en place de chaque côté du rachis. Les événements cellulaires induits par la substance active se déroulent dans la matrice du produit. Cette matrice est également ostéoconductrice et permet l'accroissement de l'os dans la zone lésée à partir des os sains contigus.

L'étude pivot portant sur 295 patients concernait une arthrodèse postéro-latérale lombaire non appareillés chez 208 patients traités avec Opgenra.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique de la substance active chez l'humain. Cependant, les résultats d'études portant sur l'implantation chez l'animal démontrent que l'éptotermine alfa, la substance active, est libérée du site d'implantation en plusieurs semaines et n'atteint jamais dans le sang périphérique un niveau supérieur à 3 % de la quantité totale implantée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à dose unique et répétée ont été conduites chez l'animal (rats et primates). Les résultats n'ont montré aucun effet toxique systémique ou inattendu pendant la période d'observation et après l'administration.

Dans une étude de toxicité sur 2 ans chez le rat portant un implant sous-cutané, la formation de tissu osseux hétérotopique a été observée, telle que prévue. L'apparition de sarcomes a été associée à la présence à long terme de tissu osseux hétérotopique. Cet effet, appelé cancérogenèse à l'état solide, a été fréquemment observé chez le rat après implantation sous-cutanée de matériaux solides (plastiques ou métaux).

Une ossification hétérotopique intervient couramment chez l'homme après un traumatisme accidentel ou chirurgical sur le squelette. Cet effet a été observé après l'implantation du produit (voir rubrique 4.8). Cependant, rien ne semble indiquer que l'ossification hétérotopique soit liée au développement d'un sarcome chez l'homme.

L'effet des anticorps anti-OP-1 sur la cicatrisation osseuse a été étudié chez le chien présentant des os longs défectueux et traité par des implantations répétées. Les résultats des examens radiographiques et histologiques de cette étude ont montré une cicatrisation osseuse après exposition initiale et répétée chez le même animal. Des anticorps anti-OP-1 et anti-collagène osseux bovin de type 1 ont été mis en évidence après les deux types d'exposition. Comme attendu, le pic du taux d'anticorps était plus élevé après la seconde exposition. Les taux d'anticorps ont diminué vers la ligne de base pendant la période de suivi.

Des études évaluant les effets de l'exposition à l'optotermine alfa sur le développement pré- et post-natal ont été réalisées chez le lapin. De l'adjuvant de Freund contenant de l'optotermine alfa a été administré par voie sous-cutanée, avec des rappels après 14 et 28 jours. Des échantillons de lait et de sang ont été prélevés à intervalles réguliers et analysés au moyen d'un test par immunodosage enzymatique en phase solide (ELISA). Des IgG et IgM anti-optotermine alfa ont été détectés et rapportés dans le sérum de tous les animaux adultes exposés. Des anticorps anti-optotermine alfa ont également été retrouvés dans le sérum des fœtus et dans le sang de cordon ombilical, à des taux corrélés à ceux du sang maternel. Des anticorps étaient détectables chez les adultes et dans les portées pendant les périodes de gestation et de lactation. Des titres significativement élevés d'anticorps anti-OP-1 de classe IgG ont été détectés dans le lait pendant toute l'étude de la phase post-natale jusqu'au jour 28 de lactation.

Une augmentation statistiquement significative des malformations fœtales (mauvais alignement des sternèbres) a été observée dans les portées du groupe immunisé contre l'OP-1. Toutefois, le taux de malformations était similaire à celui des témoins historiques. Dans une autre étude, une différence de gain de poids corporel a été observée chez les femelles adultes immunisées entre les jours de lactation 14 à 21, par comparaison avec les animaux témoins. Le poids rapporté chez les portées du groupe traité était inférieur à celui du groupe témoin pendant la période d'observation. La signification clinique de ces observations pour l'utilisation humaine du médicament fini n'est pas établie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Collagène bovin
Carmellose

6.2 Incompatibilités

Une interaction potentielle avec Calstrux, un produit de comblement des cavités osseuses, a été signalée (voir rubrique 4.5). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C à 8°C).

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une unité d'Opgenra est fournie en deux flacons en verre de type I, scellés avec un bouchon en caoutchouc butyle et un opercule en aluminium serti.

Les flacons sont maintenus stériles dans des plaquettes thermoformées individuelles et conditionnés ensembles dans un plateau et une boîte.

Un flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'éptotermine alfa) ; un flacon contenant 230 mg de carmellose en poudre.

Présentations :

- une boîte d'une unité avec 1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'éptotermine alfa) et 1 flacon contenant 230 mg de carmellose en poudre
- une boîte de deux unités avec 2 x 1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'éptotermine alfa) et 2 x 1 flacon contenant 230 mg de carmellose en poudre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque unité d'Opgenra est constituée de deux flacons de poudre qui sont d'abord combinés puis reconstitués avec 2,5 ml d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant utilisation. Opgenra doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution.

1. Au moyen d'une technique aseptique, retirer les flacons de l'emballage.
2. Soulever les opercules plastiques rabattables et retirer les bouchons sertis des flacons. Manipuler les bouchons sertis avec précaution. Les bords des bouchons sertis sont tranchants et peuvent couper ou endommager les gants.
3. En utilisant votre pouce, soulever le bord des bouchons. Quand les flacons ne sont plus sous vide, retirer les bouchons tout en maintenant les flacons droits afin d'éviter toute perte de produit.

Ne pas introduire d'aiguille à travers les bouchons. La ponction des bouchons par une aiguille risque d'entraîner la contamination du médicament par des particules du matériau de fabrication du bouchon.

4. Verser le contenu du flacon d'éptotermine alfa et du flacon de carmellose dans une cuvette stérile. Pour éviter que le flacon ne se brise, ne pas tapoter le fond du flacon durant le transfert du contenu.

5. Au moyen d'une seringue stérile, ajouter lentement et avec précaution 2,5 ml de solution de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 % p/v) à la cuvette stérile.
6. Remuer doucement le contenu de la cuvette avec une spatule stérile pour en faciliter le mélange.
7. Procéder de la même façon pour préparer le médicament pour le côté controlatéral du rachis. Utiliser rapidement le produit après reconstitution.
8. Débrider et décortiquer l'os de sorte que le produit reconstitué soit en contact direct avec du tissu viable.
9. Assurer une hémostase adéquate pour que le produit reste dans le site opératoire. Irriguer le site opératoire si nécessaire avant l'implantation du médicament. Si possible, accomplir les gestes chirurgicaux sur le site avant l'implantation du produit.
10. Retirer le produit reconstitué de la cuvette stérile avec un instrument stérile, comme une spatule ou une curette. Le produit doit présenter une consistance malléable, cohérente comme un mastic.
11. Appliquer avec précaution le produit sur le site préparé, de part et d'autre du rachis, en pontant les surfaces dorsales des apophyses transverses adjacentes.
12. Refermer les tissus mous autour du site contenant le produit à l'aide d'un matériel de suture adapté. La fermeture est essentielle à la contention et au maintien du produit dans l'espace de fusion prévu.
13. Ne pas poser de drain directement dans le site de l'implant ou de la fusion. Le placer si possible en sous-cutané.
14. Après la fermeture des tissus mous autour de l'implant, irriguer le site chirurgical, si nécessaire, pour évacuer des particules libres de produit qui se seraient délogées pendant la fermeture des tissus mous.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

8. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 février 2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 19 février 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon NH 03784
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen, Limerick
Irlande

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

La notice du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des détails d'un programme de formation des chirurgiens avec les autorités nationales compétentes et mettre nationalement en place un tel programme pour s'assurer que :

Avant l'emploi du produit, les chirurgiens ont reçu le matériel de formation contenant :

- un exemplaire du RCP
- une description détaillée :
 - des méthodes recommandées pour la reconstitution du produit avant l'implantation
 - de la préparation du site du rachis lombaire sélectionné dans lequel l'implantation prévue aura lieu
 - de la méthode recommandée pour la mise en place du matériau ainsi que certains commentaires sur l'importance de l'hémostase locale
 - des méthodes de fermeture des tissus mous autour de l'implant. Ces textes descriptifs sont inclus dans l'information sur le produit.
- Les informations relatives à :
 - l'hypersensibilité et à la formation d'anticorps
 - la fœtotoxicité et l'embryotoxicité, et la nécessité de l'utilisation d'une contraception efficace par les femmes en âge de procréer, pendant 2 ans après l'implantation.
 - les risques de formation osseuse hétérotopique
 - l'interaction avec les produits de comblement osseux
 - l'utilisation unique du produit
- détails des études de pharmacovigilance incluant des informations relatives à l'enrôlement des patients

En outre, avant utilisation, les chirurgiens ayant l'intention d'utiliser Opgenra doivent recevoir un DVD de formation contenant des images animées de l'opération d'un patient, incluant les informations suivantes :

- Description du produit
- Mise en place dans un champ stérile
- Ouverture de la plaie (tissus mous et durs)
- Reconstitution du produit
- Préparation du champ d'implantation (hémostase)
- Administration (implantation)
- Confinement des matériaux implantés (tissus mous)
- Instrumentation
- Fermeture de la plaie (drainage)
- Mesures de suivi

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation doit présenter les résultats d'une étude ou d'études à étudier l'innocuité et l'efficacité à long terme des patients traités avec Opgenra et aussi l'utilisation des médicaments réelle dans la vraie vie.	décembre 2018

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opgendra 3,3 mg, poudre pour suspension implantable
eptotermine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Un flacon contenant 3,3 mg d'eptotermine alfa.
Après reconstitution, Opgendra contient 1 mg/ml d'eptotermine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Collagène bovin, carmellose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension implantable.
1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'eptotermine alfa).
1 flacon contenant 230 mg de carmellose.

4 flacons :
2 x 1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'eptotermine alfa).
2 x 1 flacon contenant 230 mg de carmellose.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intra-osseuse.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE (S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2–8 °C).
Le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

12. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

**FLACON DE SUBSTANCE ACTIVE EN POUDRE SOUS PLAQUETTES
THERMOFORMÉES EN ALUMINIUM**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opgenra 3,3 mg poudre pour suspension implantable
eptotermine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contenant 3,3 mg d'eptotermine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : collagène bovin.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension implantable.
1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'eptotermine alfa).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intra-osseuse.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE (S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2–8 °C).
Le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

12. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE SUBSTANCE ACTIVE EN POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Opgenra 3,3 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 g (3,3 mg eptotermine alfa)

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES POUR LE FLACON DE CARMELLOSE EN POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Carmellose poudre pour suspension implantable pour Opgenra
Voie intra-osseuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

230 mg

6. AUTRES

Ne pas ouvrir avant utilisation.
Le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE CARMELLOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Carmellose (Opgenra).

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

230 mg

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

AUTOCOLLANT INFORMATIF A L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTE

À joindre au dossier médical du patient

« {Nom du patient} Un médicament contenant de l'epotermine alfa a été implantée chez ce patient le {jj/mm/aaaa}. L'utilisation réitérée de cette protéine morphogénétique osseuse (BMP) n'est pas recommandée. »

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information du patient

Opgenra 3,3 mg, poudre pour suspension implantable eptotermine alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Opgenra et dans quel cas est-il utilisé.
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Opgenra.
3. Comment utiliser Opgenra.
4. Quels sont les effets indésirables éventuels.
5. Comment conserver Opgenra.
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce qu'Opgenra et dans quel cas est-il utilisé?

Opgenra contient la substance active eptotermine alfa.

Opgenra appartient au groupe de médicament appelé protéine morphogénétique osseuse (BMP). Ces médicaments induisent une formation osseuse à l'endroit où le chirurgien l'a placé (implanté).

Opgenra est utilisé chez des patients adultes présentant un glissement en avant du corps vertébral (spondylolisthésis) pour lesquels un traitement par autogreffe (utilisant de l'os issu de votre hanche) a échoué ou ne doit pas être utilisé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Opgenra?

N'utilisez jamais Opgenra:

- si vous êtes allergique à l'eptotermine alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez d'une maladie auto-immune (maladie due à ou dirigée contre vos propres tissus), notamment la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et la dermatomyosite/polymyosite.
- si vous présentez un syndrome infectieux au niveau de votre colonne vertébrale ou d'infection généralisée (systémique).
- si vous présentez un défaut cutané et une vascularisation inadéquate au site opératoire (votre médecin vous en aura informé si tel est le cas).
- si vous avez eu un antécédent de traitement par ce médicament, par l'eptotermine alfa ou par un médicament similaire.
- si vous présentez des tumeurs au site d'implantation chirurgicale.
- si vous présentez une maladie osseuse métabolique ou des tumeurs nécessitant une arthrodèse (fusion osseuse).
- si vous avez subi une chimiothérapie, une radiothérapie ou un traitement immunosuppresseur.
- si vous êtes un enfant (de moins de 12 ans).

- si vous êtes un patient adolescent (de 12 à 18 ans) et que votre squelette n'est pas encore complètement formé (vous êtes encore en phase de croissance).

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Opgenra.

- L'utilisation de ce médicament ne garantit pas la réussite de la fusion osseuse ; des interventions chirurgicales supplémentaires peuvent être nécessaires.
- Il est possible que de nouveaux anticorps se forment dans votre organisme lorsque ce médicament est utilisé. Il est possible qu'ils diminuent l'efficacité de ce médicament ou provoquent une réponse de votre système immunitaire .
- Informez votre médecin ou votre chirurgien si ce médicament vous a été administré dans le passé. L'utilisation répétée de ce médicament n'est pas recommandée. Des études biologiques ont montré, que lors de l'utilisation répétée de ce médicament il y a un risque théorique de développer une auto-immunité contre les protéines BMP naturelles (endogènes) de votre organisme.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie ou des reins.
- Informez votre médecin ou chirurgien si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques ou si vous êtes sujet à de fréquentes infections afin qu'il puisse établir une surveillance plus étroite.
- L'utilisation d'Opgenra n'a pas été étudiée dans la chirurgie du rachis cervical. L'utilisation de ce médicament dans le rachis cervical n'est pas recommandée.
- L'utilisation de ce médicament en association avec des substituts osseux synthétiques n'est pas recommandée.

Vous devez discuter de ces précautions avec votre médecin ou votre chirurgien avant de recevoir ce médicament.

Autres médicaments et Opgenra

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament avec des substituts osseux de synthèse. Des cas de gonflement et d'infection ont été signalés après l'utilisation de ce médicament en association avec des substituts osseux synthétiques.

Grossesse et allaitement

Opgenra ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques pour l'enfant à naître. Les femmes en âge de procréer doivent informer leur chirurgien de la possibilité d'une grossesse avant de recevoir un traitement par ce médicament. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant une période de 2 ans après le traitement.

N'allaitez pas votre enfant pendant le traitement par ce médicament. Comme la nocivité potentielle pour le nourrisson est inconnue, les femmes ne doivent pas allaiter pendant la période qui suit immédiatement le traitement par ce médicament. Si vous allaitez, vous ne devez recevoir ce médicament que si votre médecin traitant ou chirurgien juge que les bénéfices pour vous l'emportent sur les risques pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Opgenra altère votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Opgenra

Opgenra ne sera utilisé au cours de l'intervention chirurgicale (arthrodèse) que par un chirurgien dûment qualifié. Celle-ci s'effectue normalement sous anesthésie générale, vous ne serez donc pas éveillé(e) pendant l'intervention.

Une petite quantité (une unité) de ce médicament est reconstituée et placée directement de chaque côté de la colonne vertébrale au site nécessitant une arthrodèse (fusion osseuse). Le tissu musculaire environnant est alors refermé autour du médicament implanté, ainsi que la peau au dessus du muscle. Ce médicament spécifique est utilisé en lieu et place d'une autogreffe osseuse (le tissu osseux est alors prélevé sur la hanche du patient) afin de réaliser une fusion osseuse au niveau de la colonne vertébrale.

La dose maximale de ce médicament ne doit pas dépasser 2 unités (6,6 mg d'eptotermine alfa), car son efficacité et sa sécurité à de plus fortes doses n'ont pas été étudiées.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 utilisateur sur 10)
 - rougeur cutanée (érythème),
 - formation osseuse accrue ou se produisant en dehors du site d'implantation (ossification hétérotopique),
 - échec de la fusion (pseudarthrose),
 - problèmes au niveau de la plaie, notamment infection, suintement et ouverture de la plaie.
- Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 utilisateur sur 100)
 - gonflement localisé, gonflement sur le site d'implantation,
 - accumulation de liquide dans les tissus (sérome),
 - migration du produit (observée quand le produit a été mélangé à un produit synthétique utilisé pour le comblement de la cavité osseuse).
- Fréquence non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
 - problèmes au site d'implantation (abcès, durcissement, douleur, gonflement ou fièvre par exemple),
 - réactions allergiques (telles qu'une éruption cutanée ou un urticaire),
 - problèmes survenant après l'intervention (suintement, gonflement ou autres complications au niveau de la plaie),
 - perte (résorption) osseuse (ostéolyse).

Certains patients, qui avaient des antécédents de problèmes cardiaques ou étaient sujets à de fréquentes infections, ont vu leur état s'aggraver après l'administration de ce médicament. Informez votre médecin ou votre chirurgien si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques ou si vous êtes sujet(te) à de fréquentes infections, afin qu'il puisse établir une surveillance plus étroite.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Opgenra

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et les plaquettes thermoformées. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Opgenra doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution.

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C à 8° C).

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

Le pharmacien de l'hôpital ou le chirurgien est responsable de la conservation correcte de ce médicament tant avant que pendant son utilisation, ainsi que de son élimination correcte.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Opgenra

La substance active est l'eptotermine alfa (une protéine 1 ostéogénique humaine recombinante, produite dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)).

Les autres composants sont le collagène bovin et la carmellose.

Un flacon de ce médicament contient 1 g de poudre contenant 3,3 mg d'eptotermine alfa et l'excipient collagène bovin. L'autre flacon contient l'excipient carmellose.

Qu'est-ce qu'Opgenra et contenu de l'emballage extérieur

Une unité de poudre d'Opgenra pour suspension implantable se présente sous deux flacons de poudre distincts. La poudre contenant la substance active et l'excipient collagène bovin a l'aspect d'une poudre granuleuse blanche à blanc cassé ; la carmellose en poudre est une poudre blanche jaunâtre.

Les poudres sont conditionnées dans des flacons en verre. Chaque flacon est sécurisé dans une plaquette thermoformée stérile. Chaque emballage externe contient un flacon de 3,3 mg d'eptotermine alfa contenant 1 g de poudre et un flacon de carmellose en poudre contenant 230 mg de poudre.

Présentations :

- une boîte d'une unité avec 1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'eptotermine alfa) et 1 flacon contenant 230 mg de carmellose en poudre
- une boîte de deux unités avec 2 x 1 flacon contenant 1 g de poudre (3,3 mg d'eptotermine alfa) et 2 x 1 flacon contenant 230 mg de carmellose en poudre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Tél. +353-61-585100

Fax +353-61-585151

medicalinfo@olympusbiotech.com

Fabricant

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <Mois AAAA>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

Raisons d'un renouvellement supplémentaire

Ce médicament n'est plus autorisé

Raisons d'un renouvellement supplémentaire

Le CHMP recommande un renouvellement supplémentaire de cinq ans pour les raisons de pharmacovigilance suivantes : l'expérience clinique du produit conformément à l'indication spécifiée a été extrêmement limitée dans l'UE pendant la première période d'autorisation de mise sur le marché de 5 ans. En effet, la mise sur le marché récente et limitée du produit (lancé en Europe uniquement en août 2011 et disponible dans quelques états membres seulement) en a limité l'exposition. En outre, les résultats des études post-AMM visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité à long terme d'Opgenra, ainsi que l'usage du médicament en « vie réelle », sont nécessaires pour mieux définir le profil d'efficacité et d'innocuité du produit.

Ce médicament n'est plus autorisé