

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Osigraft 3,3 mg прах за суспензия за имплантиране

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 3,3 mg ептотермин алфа (*eptoterminalpha*)*

* Получен в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за суспензия за имплантиране

Бял до почти бял гранулиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на незарастване на фрактура на тибията с давност най-малко 9 месеца, в резултат от травма, при пациенти със завършено скелетно развитие в случаи, при които предишно лечение с автографт се е оказало неуспешно или използването на автографт е невъзможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Osigraft трябва да се прилага от хирург с подходяща квалификация.

Препоръчаната доза е само едно прилагане при възрастни хора. В зависимост от размера на дефекта на костта, може да се наложи използването на повече от един флакон с 1 гр. Osigraft. Препоръчаната максимална доза не трябва да превишава 2 флакона, защото ефективността на лечението при незарастващи костни фрактури, изискващи по-високи дози, не е установена.

Педиатрична популация

Osigraft е противопоказан при деца и юноши (на възраст под 18 години) и при незрели скелетни структури (вж. точка 4.3).

Начин на приложение:

Вътрекостно приложение

Разтвореният продукт се прилага чрез директно хирургическо поставяне в мястото на незарастващата костна фрактура в контакт с подготвената костна повърхност. След това, околните меки тъкани се затварят около имплантата. Опитът от контролирани клинични проучвания е ограничен до стабилизиране на фрактурата с интрамедуларен пирон.

1. Използвайки стерилна техника, извадете флакона от неговата опаковка.
2. Вдигнете повдигащото се пластмасово капаче и отстранете алуминиевия пръстен от флакона. Работете с пръстена внимателно. Краищата на пръстена са остри и могат да разрежат или повредят ръкавиците.

3. Повдигнете с палец края на запушалката. След като вакуумът е нарушен, отстранете запушалката на флакона, като същевременно го държите изправен, за да предотвратите разсипване на праха.

Не вкарвайте игла през запушалката. Пробиването ѝ с игла може да причини замърсяване на праха с частици материал от запушалката.
4. За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди прилагане, вижте точка 6.6.
5. Отстранете фиброзна, некротична или склерозирала тъкан и отстранете колкото е необходимо кортекса от костните фрагменти, така че разтвореният Osigraft да бъде в пряк контакт с кървящата кост и живата костна тъкан.
6. Осигурете адекватна хемостаза, за да сте сигурни, че имплантирания материал няма да се измести от мястото на интервенцията. Промийте както трябва преди имплантирането на Osigraft. По възможност хирургическите манипулации в мястото трябва да бъдат приключени преди имплантирането на продукта.
7. Поставете разтворения продукт в подготвеното място на костта посредством стерилен инструмент като шпатула или кюрета. Количеството на използвания Osigraft трябва да отговаря на приблизителния размер на костния дефект.
8. Не използвайте вакуумно всмукване или промиване направо в мястото на имплантата, защото така могат да бъдат отстранени частици Osigraft. Ако е необходимо, отстранете излишната течност чрез вакуумно всмукване близо до мястото на имплантата или чрез внимателно попиване на участъка със стерилна гъба.
9. Затворете меките тъкани около съдържащия продукта дефект, като използвате хирургически конци по ваш избор. Хирургическият шев е от съществено значение за задържането на имплантата в участъка на костния дефект.
10. След затваряне на меките тъкани около костния дефект, при необходимост промийте хирургическото поле, за да отстраните всякакво количество от продукта, което може да е било изместено по време на затварянето на меките тъкани.
11. Не поставяйте дренаж директно в мястото на имплантата. Ако е необходимо, поставете дренажа подкожно.

4.3 Противопоказания

Osigraft не трябва да се употребява при пациенти, които:

- имат установена свръхчувствителност към активното вещество или към колаген;
- имат незавършено скелетно развитие;
- имат установено аутоимунно заболяване, включително ревматоиден артрит, системен еритематозен лупус, склеродерма, синдром на Sjögren и дерматомиозит/полимиозит;
- имат активна инфекция на мястото на незарастване на костта или активна системна инфекция;
- нямат достатъчно кожно покритие и кръвоснабдяване на мястото на незарастване на костта;
- имат прешленни фрактури;

- имат незарастване на кост в резултат от патологични фрактури, метаболитно костно заболяване или тумори;
- имат някакъв тумор в близост до мястото на незарастване на костта;
- са подложени на лечение с химиотерапия, лъчелечение или имunosупресия.

Osigraft е противопоказан при деца и юноши (на възраст под 18 години) и при незрели скелетни структури (вж. точка 4.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки при използване

Osigraft не осигурява никаква биомеханична якост и трябва да се използва с вътрешна или външна фиксация в случаи, при които се изисква първоначална механична стабилизация. Но външната фиксация може да не осигури достатъчна имобилизация. Движение в мястото на незарастване на костта може да наруши оздравителния процес. Опитът от контролирани клинични изпитвания е ограничен до стабилизация на мястото на незарастване на тибията с използване на едновременно поставяне на интрамедуларен пирон. В повечето случаи бяха използвани закрепващи интрамедуларни пирони.

Употребата на Osigraft не гарантира възстановяване на дефекта и може да се наложи извършването на допълнителна хирургическа интервенция.

Изместеният от мястото на незарастване на костта имплантиран материал може да причини ектопична осификация в околните тъкани с потенциални усложнения. Ето защо, Osigraft трябва да се прилага в мястото на дефекта само при добра видимост и извънредно внимателно. Особено трябва да се внимава за предотвратяване изтичане на Osigraft в резултат на промиване на раната, дефектно затваряне на околната тъкан или неадекватна хемостаза.

Антитела

Антитела към OP-1 протеин са установени при изследване на 66% от пациентите с незарастване на тибията след приложението на ептотермин алфа. Анализ на тези антитела показва, че 9% притежават неутрализиращ капацитет. В клинични проучвания не е наблюдавана връзка с клиничен изход или неблагоприятно събитие. Иmunна реакция към Osigraft трябва да се има предвид и трябва да се извършват подходящи изследвания за наличието на антитела в серума в случаи, при които се подозира имунно-медиран нежелан ефект, включително случаи, при които продуктът е неефективен.

Многократно приложение

Многократно приложение на продукта не може да се препоръча. Изследвания с анти-OP-1 антитела показват наличие на известна кръстосана реактивност със сродните във висока степен BMP протеини - BMP-5 и BMP-6. Анти-OP-1 антителата имат способността да неутрализират *in vitro* биологичната активност поне на BMP-6. Ето защо при повторно приложение на ептотермин алфа, може да съществува риск от развитие на автоимунна реакция срещу ендогенните BMP протеини.

Взаимодействие с други лекарства

Употребата на Osigraft в комбинация със синтетичен костозаместител може да доведе до риск от засилване на локалното възпаление, инфекция и случайно мигриране на имплантираните материали и затова не се препоръчва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Основното клинично изпитване, в подкрепа на разрешаването за употреба на Osigraft, не включва употребата на синтетични костозаместители. Данните от постмаркетинговото

наблюдение показват, че употребата на продукта в комбинация със синтетичен костозаместител може да доведе до риск от засилване на локалното възпаление, инфекция и случайно мигриране на имплантираните материали и поради това не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Преди лечение с лекарството, жени с детероден потенциал трябва да информират хирурга си за вероятността за бременност.

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция поне до 12 месеца след лечението.

Бременност

Бяха проведени изследвания върху животни, които не могат да изключат влияние на анти-OP-1 антителата върху ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3). Поради съществуващата неизвестност относно рисковете за фетуса, свързани с потенциалното образуване на неутрализиращи антитела към OP-1 протеина, Osigraft не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за фетуса (вж. точки 4.4 и 5.3).

Кърмене

При проучвания върху животни е показано наличие на екскреция на анти-OP-1 антитела от клас IgG в млякото. Тъй като човешките IgG се секретират в кърмата и потенциалът за увреждане на кърмачето е неизвестен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с Osigraft (вж. точка 5.3). Osigraft трябва да се прилага при жени кърмачки само когато лекуващият лекар реши, че ползите оправдават риска. Препоръчва се кърменето да бъде преустановено след лечението.

Фертилитет

Няма доказателства, които да посочват, че ептитермин алфа предизвиква промени във фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следната таблица с нежелани лекарствени реакции е съставена от реакции, които са наблюдавани и записани по време на клинични изпитания. Подобен модел на нежелани лекарствени реакции е бил записан от спонтанни докладвания с честота на проявяване, значително по-малка от наблюдаваната в клиничните изпитвания. За някои пациенти, лекувани с този продукт, беше също докладвано, че са изпитали различни нежелани ефекти, свързани с неотдавнашни ортопедични операции.

Следните категории са използвани за класифициране на нежеланите лекарствени реакции по честота на проявление: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Повишено формиране на кости (хетеротопична осификация / осифициращ миозит)
Изследвания	Положителен тест за антитела (Формиране на антитела)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Следоперативна еритема на мястото на раната (Еритема)
	Следпроцедурна болезненост (Болезненост)
	Следпроцедурен оток (Оток)

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни болести, костни морфогенетични протеини, АТС код: M05BC02

Osigraft е индуциращ и стимулиращ производството на кост медицински продукт.

Механизъм на действие

Ептитермин алфа, активното вещество, започва костообразуването чрез индуциране на клетъчна диференциация в мезенхимните клетки, които са мобилизирани от костния мозък, периоста и мускула към мястото на имплантата. Веднъж свързано с клетъчната повърхност, активното вещество предизвиква каскада от клетъчни събития, водещи до образуването на хондробласти и остеобласти, които играят ключова роля в процеса на образуване на костта. Колагеновият матрикс е неразтворим и се състои от частици с размер в диапазона 75-425 микрометра. Това осигурява подходящо биорезорбиращо се скеле за зависими от свързването процеси на клетъчна пролиферация и диференциация, индуцирани от активното вещество. Предизвиканите от активното вещество клетъчни събития се случват в рамките на колагеновия матрикс. Същевременно матриксът е и остеогенен и това позволява прорастване на кост в дефектния участък от околната здрава кост.

Фармакодинамични ефекти

Новообразуваната кост е механично и рентгенологично сравнима с нормална кост. Новата кост се ремоделира по естествен начин, оформя се кортекс и се създават костномозъчни елементи. Въпреки всичко, употребата на Osigraft не гарантира костното възстановяване; може да са необходими допълнителни хирургически интервенции.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучването Tibial Nonunion pivotal trial (Основно проучване на незарастването на тибията) сравнява Osigraft с автографт с първична крайна точка на ефикасност 9 месеца след лечението. Клиничните изходи с болка и понасяне на тежестта на тялото са сравними с автографта (81% успех в групата с Osigraft, 77% успех в групата с автографт). Рентгенографските резултати на зарастване в групата на лечение с Osigraft са малко по-инфериорни в сравнение с контролната група с автографт (съответно 68% и 79%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма данни за фармакокинетиката на активното вещество при хора. Но резултати от изследвания на Osigraft имплантация при животни показват, че активното вещество ептотермин алфа не се установява в организма.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са изследвания с единична и многократни дози при различни животински модели (плъхове, кучета и примати). Резултатите от тези изследвания не демонстрират неочаквани или системни токсични ефекти през периода на наблюдение и след приложението на продукта.

В двегодишно проучване с подкожно имплантиране на плъхове е наблюдавано образуване на хетеротопна кост, което е очакван резултат. Продължителното наличие на хетеротопна кост се свързва със сарком. Този ефект, наречен карциногенност на твърдото състояние, е наблюдаван при плъхове с подкожно имплантирани твърди материали (пластмаси или метали).

Хетеротопна осификация възниква често при хора след случайни или хирургически травми. Хетеротопна осификация може да се получи и след употреба на настоящия продукт (вж. точка 4.8). Но съществуват данни, които подсказват, че хетеротопната осификация не е свързана със сарком при хора.

Ефектът на анти-OP-1 антителата върху процеса на зарастване на костите е проучен при кучета след формиране на два дълги костни дефекта, лекувани с многократни импланти. Резултатите от рентгенологичните и хистологичните изследвания в посоченото неклинично проучване показват наличие на костно зарастване при първоначалната и повторната експозиция при едно и също животно. И след двете експозиции се установява наличие на антитела към OP-1 и говежди костен колаген тип 1; пиковата концентрация на антителата е по-висока след втората имплантация. По време на периода на проследяване нивата на антителата спадат до изходното ниво.

Върху модели при зайци са извършени контролирани проучвания на ефектите от експозиция на ептотермин алфа върху пре- и постнаталното развитие. Ептотермин алфа в адювант на Freund е приложен първоначално субкутанно, с бустер дози, на 14-тия и 28-мия ден. Кръвни проби и проби от мляко са вземани през определени интервали и са анализирани с помощта на имуноензимен тест в твърда фаза (ELISA). Откриваеми нива на IgG и IgM антитела към ептотермин алфа се образуват и установяват в серума на всички експозирани възрастни животни. Антитела към ептотермин алфа се установяват в серуми от пул фетална и умбиликална кръв при нива, корелиращи с тези в майчината кръв. Антитела се откриват при възрастни животни и потомството им по време на периодите на гестация и лактация. Значимо повишени титри на анти-OP-1 антителата от клас IgG се откриват в млякото през цялата постнатална фаза на проучването до 28-мия ден от лактацията (вж. точка 4.6).

Статистически значимо нарастване на феталните малформации [патологично разположение на ембрионалните гръдни сегменти (sternabrae)] се установява при малките в OP-1 имунизираната група. При друго проучване се наблюдава разлика в наддаването на телесно тегло при имунизираните възрастни женски животни от 14ти до 21ви ден на лактацията при сравнение с контролните животни. За периода на наблюдение се установява, че теглото на потомството в лекуваната група е по-ниско от това в контролната група. Клиничните изводи от тези наблюдения за употребата на готовия продукт при хора остават неясни. (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Говежди колаген (изсушен с вакуум)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Разтвореният продукт трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)

6.5 Данни за опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Прах в стъклен флакон (боросилициево стъкло, тип 1), затворен със запушалка (бутилова гума) и обкатка (алуминий).

Първичната опаковка се поддържа стерилна в блистерна опаковка, състояща се от две (вътрешно и външно) пластмасови гнезда и капачета.

Съдържание на опаковката: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

Всеки флакон Osigraft се разтваря с 2 до 3 ml стерилен 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9%) преди употреба. Стерилен разтвор на натриев хлорид за инжекции и съдържанието на флакона Osigraft се прехвърлят в стерилна купа и се размесват със стерилна шпатула или кюрета. За да избегнете счупване, не почуквайте по дъното на флакона, докато прехвърляте съдържанието му. След разтварянето, суспензията за имплантиране за еднократна употреба трябва да се използва незабавно.

Приложение

Разтворен, Osigraft притежава консистенция на мокър пясък, което улеснява неговата имплантация и поставяне в мястото на костни дефекти.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street,
Dublin 2
Ирландия

Тел.: +353-87-9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.05.2001

Дата на последно подновяване: 18.05.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО
АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И)
НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ)
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партиди

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

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 1.0 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

Притежателят на разрешението за употреба ще продължи да подава ПДБ на всеки три години.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Osigraft 3,3 mg прах за суспензия за имплантиране.
ептотермин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа 3,3 mg ептотермин алфа*.

* Получен в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Говежди колаген.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за суспензия за имплантиране.
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вътрекостно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Разтвореният продукт трябва да се използва незабавно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ирландия

Тел.: +353-87-9278653

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/179/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ФОЛИО ЗА (ВЪНШНАТА) БЛИСТЕРНА ОПАКОВКА ЗА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Osigraft 3,3 mg, прах за суспензия за имплантиране
ептотермин алфа
За вътрекостно имплантиране

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

3,3 mg ептотермин алфа

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Говежди колаген

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за суспензия за имплантиране
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вътрекостно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Разтвореният продукт трябва да се използва незабавно.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ**

ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материал от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ирландия

Тел.: +353-87-9278653

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/179/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука
--

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Osigraft
eptoterminalfa

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3,3 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Osigraft 3,3 mg прах за суспензия за имплантиране eptoterminal alfa (ептотермин алфа)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

В тази листовка:

1. Какво представлява Osigraft и за какво се използва
2. Преди да използвате Osigraft
3. Как да използвате Osigraft
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Osigraft
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА OSIGRAFT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Osigraft е вид лекарство, известно като костен морфогенетичен протеин (BMP). Тази група лекарства предизвиква израстване на нова кост в мястото, където хирургът ги е поставил (имплантирал).

Osigraft се имплантира при възрастни пациенти със счупвания на тибията, незараствали в продължение на най-малко 9 месеца и в случаи, при които лечението с автографт (трансплантирана кост от вашата бедрена кост) е било неуспешно или не би трябвало да се използва.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ OSIGRAFT

Не използвайте Osigraft

- ако сте алергични към ептотермин алфа или колаген, другата съставка на Osigraft (вж. точка 6).
- ако сте в юношеска възраст и скелетът ви все още не е напълно формиран (все още расте).
- ако сте дете (на възраст под 18 години)
- ако страдате от аутоимунно заболяване (заболяване, възникнало от или насочено срещу собствените Ви тъкани), включително ревматоиден артрит, системен еритематозен лупус, склеродерма, синдром на Съогрен и дерматомиозит/полимиозит.
- ако имате активна инфекция на мястото на незарастване (възпаление и дренаж в мястото на нараняване) или активна системна инфекция.
- ако вашият лекар установи, че нямате достатъчно кожно покритие (на мястото на фрактурата) и кръвоснабдяване в мястото на операцията.
- за прешленни (гръбначни) фрактури.
- за лечение на незарастване в резултат от патологични (свързани със заболяване) фрактури, метаболитно костно заболяване или тумори.
- когато има някакви тумори в областта на незарастващия участък.
- ако сте подложени на химиотерапия, лъчелечение или имуносупресорна терапия.

Обърнете специално внимание с Osigraft

Следните предупреждения за употребата на Osigraft трябва да обсъдите с Вашия лекар:

Osigraft стимулира израстването на нова кост, като част от лечението на незараствналото счупване, и изисква използване на специализирани хирургически приспособления за стабилизиране на счупената кост, докато бъде излекувана.

Употребата на Osigraft не гарантира възстановяване; може да се наложи извършване на допълнителна хирургическа интервенция.

Особено се внимава по време на операция за предотвратяване на изтичане на Osigraft в околната тъкан, за да се избегне възможността за израстване на нова кост извън лекуваното място на незарастващата фрактура.

Съществува възможност за формиране на нови антитела във вашия организъм, след лечение с Osigraft. Антителата са специални протеини, произвеждани от човешкия организъм като част от процеса на излекуване на различни заболявания; едно такова заболяване е вирусната инфекция. Антителата често се формират като част от реакцията на организма към лечение с някои лекарства, едно от които е Osigraft. Не е установено тези новоформирани антитела да причиняват никакви увреждания на пациентите. Вие ще бъдете под наблюдение от Вашия лекар, ако има някакво медицинско съмнение, че са се формирали нови антитела.

Многократно прилагане на Osigraft не се препоръчва, тъй като не са извършени клинични изпитания на многократни хирургически лечения на пациенти по различно време. Лабораторните изследвания са показали, че антителата срещу ептитермин алфа (компонент на това лекарство) могат да реагират с подобни антитела, които се формират в организма по естествен път. Дългосрочното въздействие на тези антитела не е известно.

Употребата на Osigraft в комбинация със синтетичен костозаместител може да доведе до риск от засилване на локалното възпаление, инфекция и случайно мигриране на имплантираните материали и затова не се препоръчва.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Osigraft не трябва да се използва по време на бременност, освен ако се счита, че очакваните ползи за майката надвишават възможните рискове за нероденото дете. Това е нещо, което ще бъде решено от Вашия хирург. Преди предприемане на лечение с Osigraft жените с детероден потенциал трябва да информират хирурга си за възможна бременност. Жените с детероден потенциал са съветвани да използват ефективна контрацепция поне до 12 месеца след лечението.

Възможността за увреждания при кърмачета е неизвестна. Жените не трябва да кърмят през периода, непосредствено след лечение с Osigraft. Ако сте майка-кърмачка, трябва да бъдете лекувана с Osigraft само, ако Вашият лекар или хирург реши, че ползите за Вас надвишават рисковете за Вашето дете.

Важна информация относно някои от съставките на Osigraft

Osigraft съдържа говежди колаген. Ако имате установена свръхчувствителност към колаген, не трябва да Ви лекуват с това лекарство.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ OSIGRAFT

Osigraft се използва само от подходящо квалифициран хирург. Това обикновено се прави под пълна обща упойка, така че Вие няма да бъдете будни по време на операцията. В зависимост от размера на цепнатината на счупената кост, може да се наложи използването на един или два флакона с Osigraft. По време на операцията Osigraft се поставя директно в нараненото място в контакт с увредените

костни повърхности. Околните мускулни тъкани се затварят около имплантираното лекарство, а също така се затваря и кожата, която е отгоре върху мускулните тъкани.

Максималната препоръчана доза за това лекарство е 2 флакона (2 g), защото ефективността при по-високи дози не е установена.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Osigraft може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Честотата на изброените по-долу възможни нежелани реакции е определена чрез използване на следната условна класификация:

- много честа (засяга повече от 1 потребител на 10)
- честа (засяга 1 до 10 потребители на 100)
- нечеста (засяга 1 до 10 потребители на 1 000)
- рядка (засяга 1 до 10 потребители на 10 000)
- много рядка (засяга по-малко от 1 потребител на 10 000)
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

В клинични проучвания, следните нежелани реакции са докладвани.

Често докладваните нежелани реакции включват:

- промяна на цвета на мястото на раната,
- еритема (зачервяване на кожата),
- болезненост и подуване над мястото на имплантата,
- хетеротопна осификация/осифициращ миозит (образуване на кост извън мястото на фрактурата).

Ако някоя от тези нежелани реакции стане сериозна или ако забележите някакви нежелани реакции, които не са изброени в тази листовка, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ OSIGRAFT

Това лекарство се доставя само на болници и специализирани клиники. Болничният фармацевт или хирург е отговорен за правилното съхранение на продукта преди и по време на неговото използване, а също така и за правилното му изхвърляне.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, който е напечатан върху картонената кутия и блистера. Срокът на годност се отнася за последния ден на посочения месец.

Да се съхранява в хладилник при температура 2°C - 8°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Osigraft

Активното вещество е ептитермин алфа, (рекомбинантен човешки остеогенен протеин 1, получен в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна технология. Един флакон Osigraft съдържа 1 g прах, включващ 3,3 mg ептитермин алфа и говежди колаген като помощно вещество.

Как изглежда Osigraft и какво съдържа опаковката

Osigraft се доставя като бял до почти бял прах, опакован в тъмен стъклен флакон (в опаковка по 1) в блистерна опаковка, състояща се от пластмасово гнездо и капак, в картонена кутия.

Притежател на разрешението за употреба и производителПритежател на разрешението за употреба

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ireland

Tel +353-87-9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

Производител

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.