

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Osigraft 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 3,3 mg Eptotermin alfa\*

\* In Zellen aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation

Weißes bis weißliches granulatförmiges Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von traumatisch bedingten Tibiafrakturen mit Pseudarthrosenbildung, die seit mindestens 9 Monaten bestehen, bei Patienten mit ausgewachsenem Skelett, in Fällen, in denen eine Vorbehandlung mit autologer Transplantation fehlschlug oder in denen eine autologe Transplantation nicht durchführbar ist.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### Dosierung

Osigraft darf nur von einem entsprechend qualifizierten Chirurgen angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene ist eine einmalige Anwendung. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Knochendefekts kann mehr als eine 1-g-Durchstechflasche Osigraft zur Behandlung notwendig sein. Die empfohlene Höchstdosis soll 2 Durchstechflaschen nicht überschreiten, weil die Wirksamkeit bei der Behandlung von Pseudarthrosen, für die höhere Dosen erforderlich sind, nicht belegt ist.

#### Kinder und Jugendliche

Osigraft ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) und bei Personen, die eine Unreife des Skeletts aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Intraossäre Anwendung.

Das zubereitete Produkt wird angewendet, indem es durch einen chirurgischen Eingriff an der Stelle mit Pseudarthrosenbildung direkt auf die präparierte Knochenoberfläche aufgetragen wird. Das umgebende Weichteilgewebe wird dann um das Implantat herum geschlossen. Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Prüfungen beschränken sich auf die Stabilisierung der Fraktur mit Hilfe von Marknägeln.

1. Entnehmen Sie die Durchstechflasche unter Einhaltung steriler Techniken aus ihrer Verpackung.

2. Heben Sie den Plastikdeckel an und entfernen Sie den Falz von der Durchstechflasche.  
Gehen Sie sorgfältig mit dem Falz um. Die Ränder des Falzes sind sehr scharf und können in den Handschuh schneiden oder diesen anderweitig beschädigen.
3. Drücken Sie mit dem Daumen den Stöpselrand nach oben. Sobald das Vakuum gebrochen ist, entfernen Sie den Stöpsel der Durchstechflasche. Halten Sie dabei die Durchstechflasche aufrecht, damit kein Pulver verloren geht.  
Führen Sie keine Nadel durch den Stöpsel ein. Durch Punktion des Stöpsels mit einer Nadel kann das Pulver durch Partikel des Stöpselmaterials verunreinigt werden.
4. Abschnitt 6.6 enthält Angaben zur Rekonstitution des Arzneimittels vor dessen Anwendung.
5. Entfernen Sie fibröses, nekrotisches oder sklerotisches Gewebe und entsprechend die Kortikalis der Knochenfragmente, sodass das zubereitete Osigraft in direkten Kontakt mit blutendem Knochen und lebensfähigem Knochengewebe gelangt.
6. Sorgen Sie für ausreichende Hämostase, sodass das implantierte Material nicht von der Stelle des Eingriffs geschwemmt wird. Wenn nötig, spülen Sie vor der Implantation von Osigraft. Alle operativen Maßnahmen an der Eingriffsstelle sollten, sofern möglich, vor der Implantation des Produkts abgeschlossen werden.
7. Tragen Sie das zubereitete Produkt an der präparierten Stelle mittels eines sterilen Instruments wie zum Beispiel eines Spatels oder einer Kürette auf das Knochengewebe auf. Die Menge des verwendeten Osigraft sollte dem Ausmaß des Knochendefekts entsprechen.
8. Saugen oder spülen Sie nicht direkt an der Implantationsstelle, da dadurch Teile des Osigraft entfernt werden könnten. Wenn nötig, entfernen Sie überschüssige Flüssigkeit durch Saugen in der Nähe der Implantationsstelle oder durch vorsichtiges Betupfen mit einem sterilen Tupfer.
9. Verschließen Sie das Weichteilgewebe um den das Produkt enthaltenen Defekt herum mit entsprechendem Nahtmaterial. Das Verschließen ist entscheidend für den Verbleib des Implantats an der Stelle des Knochendefekts.
10. Spülen Sie, wenn nötig das Operationsfeld nach dem Verschließen des Bindegewebes um den Knochendefekt herum, um Teile des Produkts, die möglicherweise während des Verschließens disloziert wurden, zu entfernen.
11. Legen Sie keine Drainage direkt an der Stelle der Implantation. Platzieren Sie sie nötigenfalls subkutan.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Osigraft darf nicht bei Patienten verwendet werden, die:

eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder Kollagen haben;

eine Unreife des Skeletts aufweisen;

eine bekannte Autoimmunkrankheit, einschließlich rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis haben;

eine aktive Infektion an der Stelle der Pseudarthrosenbildung oder eine aktive systemische Infektion haben;

eine unzureichende Hautabdeckung und Vaskularität an der Stelle der Pseudarthrosenbildung haben;

Wirbelfrakturen haben;

eine Pseudarthrosenbildung aufgrund von pathologischen Frakturen, metabolischen Knochenerkrankungen oder Tumoren haben;

Tumoren in der Nähe der Stelle der Pseudarthrosenbildung haben;

unter Chemotherapie, Strahlentherapie oder Immunsuppression stehen.

Osigraft ist bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) und bei Personen, die eine Unreife des Skeletts aufweisen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Osigraft bietet keine biomechanische Stabilität und sollte an Stellen, an denen anfänglich eine mechanische Stabilisierung notwendig ist, zusammen mit internen oder externen Fixatoren verwendet werden. Externe Fixatoren können unter Umständen aber nicht zu ausreichender Immobilisation führen. Bei Bewegung an der Stelle der Pseudarthrosenbildung kann der Frakturheilungsprozess gestört werden. Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Prüfungen beschränken sich auf die Stabilisierung der Pseudarthrose der Tibia unter Zuhilfenahme von Marknägeln. In den meisten Fällen wurden intramedulläre Verriegelungsnägel verwendet.

Es kann nicht garantiert werden, dass der Defekt durch Anwendung von Osigraft behoben wird; es können weitere Operationen erforderlich werden.

Von der Stelle der Pseudarthrosenbildung gelöstes implantiertes Material kann zu ektopischer Ossifikation in den umliegenden Geweben führen und Komplikationen hervorrufen. Osigraft darf daher nur bei ausreichender Sicht und mit größter Sorgfalt auf die Defektstelle aufgebracht werden. Es ist besonders darauf zu achten, dass Osigraft nicht durch Irrigation der Wunde, mangelnden Verschluss des umliegenden Gewebes oder unzureichende Hämostase austritt.

##### Antikörper

In der Studie, in der Tibiafrakturen mit Pseudoarthrosenbildung untersucht wurden, konnten nach Anwendung von Eptotermin alfa bei 66% der Patienten Antikörper gegen das OP-1 Protein nachgewiesen werden. Eine Analyse dieser Antikörper ergab, dass 9% davon eine neutralisierende Wirkung hatten. Die bisher durchgeführten klinischen Studien zeigten keinen Zusammenhang mit dem klinischen Resultat oder mit einem unerwünschten Ereignis. Eine Immunantwort auf Osigraft sollte in Erwägung gezogen werden in Fällen, in denen ein Verdacht auf eine Nebenwirkung mit immunologischem Hintergrund besteht; auch in Fällen, in denen das Produkt unwirksam ist, sollte mit einem entsprechenden Test auf das Vorkommen von Antikörpern im Serum geprüft werden.

##### Wiederholte Anwendung

Die wiederholte Anwendung des Produkts kann nicht empfohlen werden. In Studien mit Anti-OP-1-Antikörpern wurde eine gewisse Kreuzreaktivität mit den eng verwandten BMP-Proteinen BMP-5 und BMP-6 nachgewiesen. Anti-OP-1-Antikörper können die biologische Aktivität *in vitro* zumindest von BMP-6 neutralisieren. Bei wiederholter Verabreichung von Eptotermin alfa kann deshalb ein Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunität gegen die endogenen BMP-Proteine bestehen.

##### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von Osigraft mit einem synthetischen Knochenfüller kann zu dem Risiko einer Zunahme lokaler Entzündungen, Infektionen und der gelegentlichen Migration des implantierten Materials führen und wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die für die Zulassung von Osigraft ausschlaggebende klinische Studie schloss die Anwendung von synthetischen Knochenfüllern nicht ein. Überwachungsdaten nach der Markteinführung deuteten darauf hin, dass die Anwendung des Produkts in Kombination mit einem synthetischen Knochenfüller zu einer Zunahme lokaler Entzündungen, Infektionen und der gelegentlichen Migration des implantierten Materials führen kann. Diese Kombination wird daher nicht empfohlen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten ihren Arzt vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel über die Möglichkeit einer Schwangerschaft informieren.

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie für mindestens 12 Monate nach der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden müssen.

##### Schwangerschaft

Die durchgeführten tierexperimentellen Studien konnten Wirkungen der Anti-OP-1-Protein-Antikörper auf die embryo-fötale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3) nicht ausschließen. Auf Grund der unbekanntem Risiken für den Fötus durch die mögliche Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen das OP-1-Protein soll Osigraft während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt die potenziellen Risiken für den Fötus (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

##### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Anti-OP-1-Antikörper der IgG-Klasse in die Milch der Muttertiere ausgeschieden werden. Da humane IgG in die Muttermilch sezerniert werden und nicht bekannt ist, welche möglichen Schäden dadurch bei dem Säugling auftreten können, sollten Frauen während der Behandlung mit Osigraft nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3). Osigraft darf bei stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der Nutzen die Risiken übersteigt. Es wird empfohlen, nach der Behandlung nicht mehr zu stillen.

##### Fertilität

Es liegen keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Fertilität durch Eptotermin alfa vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkung**

Die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet und dokumentiert. Ähnliche Nebenwirkungen wurden in Spontanberichten beschrieben und dokumentiert, wobei deren Häufigkeit im Vergleich zu den klinischen Studien erheblich geringer war. Bei einigen Patienten, die mit diesem Produkt behandelt wurden, traten Berichten zufolge eine Reihe Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem kürzlich erfolgten orthopädischen Eingriff auf.

Zur Einstufung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit des Auftretens wurden folgende Kategorien verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen gemäß	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Verstärkte Knochenbildung ( <i>Heterotope Ossifikation / Myositis ossificans</i> )
Untersuchungen	Positiver Antikörpertest ( <i>Bildung von Antikörpern</i> )
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Postoperatives Erythem an der Wundstelle ( <i>Erythem</i> )
	Postprozedurale Druckempfindlichkeit ( <i>Druckempfindlichkeit</i> )
	Postprozedurale Schwellungen ( <i>Schwellungen</i> )

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, knochenmorphogene Proteine, ATC-Code: M05BC02.

Osigraft ist ein osteoinduktives und osteokonduktives Arzneimittel.

##### Wirksmechanismus

Eptoterminalfa, der Wirkstoff, induziert die Ausdifferenzierung mesenchymaler Zellen aus Knochenmark, Periost und Muskel an der Implantationsstelle und initiiert somit die Knochenbildung. Nach der Bindung an die Zelloberfläche induziert der Wirkstoff eine Kaskade zellulärer Vorgänge, die zur Bildung von Chondroblasten und Osteoblasten führen. Diese Zelltypen spielen eine Schlüsselrolle im Knochenbildungsprozess. Die Kollagenmatrix ist unlöslich und besteht aus Partikeln in einer Größe von 75-425 µm. Sie liefert ein geeignetes biologisch resorbierbares Gerüst für die auf Verankerung angewiesenen Zellproliferations- und -differenzierungsprozesse, die durch den Wirkstoff induziert werden. Die durch den Wirkstoff induzierten zellulären Vorgänge spielen sich in dieser Kollagenmatrix ab. Die Matrix wirkt auch osteokonduktiv und ermöglicht dem Knochen ein Einwachsen aus dem umliegenden gesunden Knochengewebe in das Gebiet des Defekts.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Der neu gebildete Knochen ist röntgenographisch und von seinen mechanischen Eigenschaften her mit normalem Knochen vergleichbar. Der neue Knochen wächst in seine natürliche Form und Kortikalis und Knochenmark bilden sich aus. Es kann aber nicht garantiert werden, dass der Defekt durch Anwendung von Osigraft behoben wird; es können weitere Operationen erforderlich werden.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der Hauptstudie über Pseudarthrosenbildung bei Tibiafrakturen wurde Osigraft mit einem autologen Transplantat verglichen, wobei der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit 9 Monate nach der Behandlung gemessen wurde. Die klinischen Resultate in Bezug auf Schmerzen und Gewichtsbelastung waren mit denen der autologen Transplantate vergleichbar (81% Erfolg in der Osigraft-Gruppe, 77% Erfolg in der mit autologem Transplantat behandelten Gruppe). Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen in der Osigraft-Gruppe waren etwas schlechter als in der mit autologem Transplantat behandelten Kontrollgruppe (68% vs. 79%).

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik des Wirkstoffes beim Menschen vor. Ergebnisse aus Osigraft-Implantationsstudien an Tieren zeigen aber, dass der Wirkstoff Eptotermin alfa systemisch größtenteils nicht verfügbar ist.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden Einzeldosis- und Mehrfachdosisstudien an einer Reihe von Tiermodellen (Ratten, Hunde und Primaten) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten keine unerwarteten oder systemischen toxischen Effekte nach der Verabreichung und während des Beobachtungszeitraums.

In einer zwei Jahre dauernden Studie mit subkutaner Implantation an Ratten war erwartungsgemäß heterotope Knochenbildung zu beobachten. Bei längerfristigem Bestehen von heterotopen Knochen kam es zu Sarkomen. Diese Wirkung, die als „Solid-State-Karzinogenität“ bezeichnet wird, wurde schon häufig bei Ratten beobachtet, wenn feste Materialien (Kunststoffe oder Metalle) subkutan implantiert wurden.

Nach einem unfallbedingten oder chirurgischen Trauma kommt es beim Menschen häufig zu heterotoper Ossifikation. Heterotope Ossifikation kann auch nach der Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen). Es gibt jedoch Hinweise, dass beim Menschen kein Zusammenhang zwischen heterotoper Ossifikation und Sarkomen besteht.

Die Wirkung von Anti-OP-1-Antikörpern auf den Knochenheilungsprozess wurde an Hunden untersucht, bei denen zwei Defekte an langen Röhrenknochen mit wiederholten Implantationen behandelt wurden. Die Ergebnisse der radiologischen und histologischen Untersuchungen in dieser nicht-klinischen Studie zeigten Knochenheilung bei erster und bei wiederholter Exposition im selben Tier. Antikörper gegen OP-1 und gegen Rinderkollagen vom Typ I wurden nach beiden Expositionen festgestellt. Die Spitzenkonzentration der Antikörper war nach der zweiten Implantation höher. Die Antikörperspiegel nahmen im Nachbeobachtungszeitraum wieder in Richtung Ausgangswert ab.

An Kaninchen-Modellen wurden kontrollierte Studien zu den Wirkungen der Exposition gegenüber Eptotermin alfa auf die prä- und postnatale Entwicklung durchgeführt. Eptotermin alfa in Freund'schem Adjuvans wurde zunächst subkutan verabreicht und nach 14 und 28 Tagen wurden Booster-Dosen gegeben. In regelmäßigen Abständen wurden Blut- und Milchproben gesammelt und mithilfe eines Festphasen-ELISA (Enzyme-linked Immunoassay) ausgewertet. Es bildeten sich nachweisbare Konzentrationen von IgG- und IgM-Antikörpern gegen Eptotermin alfa, die im Serum aller exponierten adulten Tiere nachgewiesen wurden. Antikörper gegen Eptotermin alfa wurden in Seren von gepooltem Fötal- und Nabelschnurblut in Konzentrationen nachgewiesen, die mit denen des maternalen Blutes korrelierten. In der Trächtigkeits- und in der Laktationsphase wurden bei adulten Tieren und bei den Nachkommen Antikörper nachgewiesen. Signifikant hohe Titer von Anti-OP-1-Antikörpern der IgG-Klasse wurden in der Milch in der gesamten Studie zur postnatalen Phase bis zum Tag 28 der Laktation nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.6).

Ein statistisch signifikanter Anstieg von fötalen Missbildungen (Fehlstellung der Sternebrae) wurde in den Würfen der OP-1-immunisierten Gruppe festgestellt. In einer anderen Studie wurde bei immunisierten adulten weiblichen Tieren ein Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen dem 14. und dem 21. Tag der Laktation im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet. Das Körpergewicht der Nachkommen in der behandelten Gruppe war im Beobachtungszeitraum geringer als das der Kontrollgruppe. Die klinischen Schlussfolgerungen dieser Beobachtungen für die Anwendung des fertigen Produktes am Menschen bleiben ungewiss (siehe Abschnitt 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Rinderkollagen (vakuumgetrocknet)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Das zubereitete Produkt muss unverzüglich verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C) .

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation**

Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1, Borsilikat), die mit einem Stöpsel (Butyl-Gummi) und einem Deckel (Aluminium) verschlossen ist.

Die Primärverpackung wird mittels einer Blisterpackung bestehend aus zwei (inneren und äußeren) Plastikschaalen mit Deckeln steril gehalten.

Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Zubereitung

Jede Durchstechflasche Osigraft wird vor dem Gebrauch mit 2 bis 3 ml steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion zubereitet. Sterile isotonische Natriumchloridlösung zur Injektion und der Inhalt der Osigraft Durchstechflasche werden in eine sterile Schüssel gegeben und mit einem sterilen Spatel oder einer Kürette vermischt. Zur Vermeidung von Bruch beim Umfüllen des Inhalts nicht gegen den Boden des Fläschchens klopfen. Nach der Zubereitung muss die zum einmaligen Gebrauch bestimmte Suspension zur Implantation unverzüglich verwendet werden.

#### Anwendung

Nach der Zubereitung hat Osigraft die Konsistenz nassen Sandes, was seine Implantation und die Platzierung an den Knochendefekten erleichtert.

#### Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Irland

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/179/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 18.05. 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.05.2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF (S) (E)  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER  
HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF (S) (E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

Olympus Biotech Corporation  
9 Technology Drive  
West Lebanon  
NH 03784  
USA

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 1.0 des Risikomanagement-Plans (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weiterhin alle drei Jahre regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (PSUR) vorlegen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Osigraft 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation.  
Eptotermin alfa

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 3,3 mg Eptotermin alfa\*.  
\* In Zellen aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Rinderkollagen

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation  
1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intraossäre Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.  
Das zubereitete Produkt muss unverzüglich verwendet werden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Irland

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/179/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**FOLIE FÜR DIE (ÄUSSERE) BLISTERPACKUNG DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Osigraft 3,3 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation  
Eptotermin alfa.  
Intraossäre Anwendung.

**2. WIRKSTOFF(E)**

3,3 mg Eptotermin alfa

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Rinderkollagen

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation  
1 Durchstechflasche

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intraossäre Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE BESONDERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.  
Das zubereitete Produkt muss unverzüglich verwendet werden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Irland

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/179/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Osigraft  
eptotermin alfa

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3,3 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Osigraft 3,3 mg, Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation Eptotermin alfa

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt .
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet**

1. Was ist Osigraft und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Osigraft beachten?
3. Wie ist Osigraft anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Osigraft aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST OSIGRAFT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Osigraft ist ein Arzneimittel, das als knochenmorphogenetisches Protein (BMP) bezeichnete wird. Diese Arzneimittelgruppe regt am vom Chirurgen ausgewählten Implantationsort neues Knochenwachstum an.

Osigraft wird erwachsenen Patienten mit über mindestens 9 Monate lang nicht verheilten Tibiafrakturen implantiert, wenn eine Behandlung mit autologer Transplantation (transplantiertes Knochen aus Ihrer Hüfte) fehlgeschlagen ist oder nicht durchführbar ist.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON OSIGRAFT BEACHTEN?**

##### **Osigraft darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Eptotermin alfa oder Kollagen, den sonstigen Bestandteile von Osigraft sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie ein Jugendlicher sind und Ihr Skelett noch nicht ausgewachsen ist (sich noch im Wachstum befindet).
- wenn Sie ein Kind (unter 18 Jahren) sind
- wenn Sie eine Autoimmunkrankheit (Krankheit, die sich aus Ihren körpereigenen Geweben ergibt - oder die sich gegen Ihre körpereigenen Gewebe richtet) haben, einschließlich rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/ Polymyositis.
- wenn Sie eine aktive Infektion an der nicht verheilenden Frakturstelle (Entzündung und Drainage an der Verletzungsstelle) oder eine aktive systemische Infektion haben.
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass die Hautabdeckung (an der Frakturstelle) und die Blutversorgung am Ort Ihres Eingriffs unzureichend sind.
- bei Wirbelsäulenfrakturen.
- zur Behandlung von Pseudarthrosen, die auf pathologische (d.h. krankheitsbedingte) Frakturen, metabolische Knochenerkrankungen oder Tumoren zurückzuführen ist.
- bei Vorliegen von Tumoren im Bereich der Pseudarthrose.
- wenn Sie mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder Immunsuppressiva behandelt werden.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Osigraft ist erforderlich**

Folgende Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Osigraft müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen.

Osigraft stimuliert die Bildung von neuem Knochen als Teil der Behandlung einer Tibiafraktur mit Pseudoarthrosenbildung und muss mit Hilfe von speziellen chirurgischen Instrumenten gestützt werden, um den Knochen während der Heilung zu stabilisieren.

Es kann nicht garantiert werden, dass der Defekt durch die Anwendung von Osigraft behoben wird; es können weitere Operationen erforderlich werden.

Während des Eingriffs ist sorgfältig vorzugehen und darauf zu achten, dass Osigraft nicht in das umliegende Gewebe austritt, um neues Knochenwachstum außerhalb der behandelten Pseudoarthrose zu verhindern.

Es ist möglich, dass sich in Ihrem Körper nach der Behandlung mit Osigraft neue Antikörper bilden. Antikörper sind spezielle Proteine, die der menschliche Körper bei einer Reihe von Krankheiten während des Heilungsprozesses produziert. Eine solche Krankheit ist z. B. eine Virusinfektion. Die Bildung von Antikörpern ist häufig eine Antwort des menschlichen Körpers auf die Behandlung mit einem bestimmten Arzneimittel wie z. B. Osigraft. Bislang haben sich diese neu gebildeten Antikörper als unschädlich für den Patienten erwiesen. Falls ein medizinischer Verdacht besteht, dass sich bei Ihnen neue Antikörper gebildet haben, wird Ihr Arzt Sie darauf hin beobachten.

Die wiederholte Anwendung von Osigraft wird nicht empfohlen, weil bislang keine klinischen Studien am Menschen über mehrfache chirurgische Behandlungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden. Laborstudien konnten zeigen, dass gegen die Eptoterminal- $\alpha$ -Komponente dieses Arzneimittels gerichtete Antikörper mit ähnlichen, vom Körper produzierten Antikörpern reagieren könnten. Informationen über Langzeitauswirkungen derartiger Antikörper liegen nicht vor.

Die Anwendung von Osigraft mit einem synthetischen Knochenfüller kann zu dem Risiko einer Zunahme lokaler Entzündungen, Infektionen und der gelegentlichen Migration des implantierten Materials führen und wird deshalb nicht empfohlen.

#### **Bei Anwendung von Osigraft mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Osigraft soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, man geht davon aus, dass der erwartete Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das ungeborene Kind überwiegt. Diese Entscheidung wird Ihr Arzt treffen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten Ihren Arzt über die Möglichkeit einer Schwangerschaft informieren, bevor sie sich einer Behandlung mit Osigraft unterziehen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie für mindestens 12 Monate nach der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden müssen.

Die möglichen Schäden für den gestillten Säugling sind nicht bekannt. Frauen sollten unmittelbar nach der Behandlung mit Osigraft nicht stillen. Falls Sie stillen, dürfen Sie nur dann mit Osigraft behandelt werden, wenn Ihr behandelnder Arzt oder der Chirurg der Meinung ist, dass der Nutzen für Sie gegenüber den Risiken für Ihr Kind überwiegt.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Osigraft**

Osigraft enthält Rinderkollagen. Falls bei Ihnen eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Kollagen vorliegt, dürfen Sie mit diesem Arzneimittel nicht behandelt werden.

### **3. WIE IST OSIGRAFT ANZUWENDEN?**

Osigraft darf nur von einem entsprechend qualifizierten Chirurgen angewendet werden. Der Eingriff wird üblicherweise unter Vollnarkose vorgenommen, d.h. Sie werden während des Eingriffs nicht wach sein. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Lücke im gebrochenen Knochen werden eine oder zwei Durchstechflaschen verwendet. Während des Eingriffs wird Osigraft an der verletzten Stelle direkt auf die geschädigte Knochenoberfläche aufgetragen. Das umgebende Muskelgewebe sowie die darüberliegende Haut wird um den implantierten Wirkstoff herum geschlossen.

Die empfohlene Höchstdosis dieses Arzneimittels beträgt 2 Durchstechflaschen (2 g), weil keine Daten zur Wirksamkeit höherer Dosierungen vorliegen.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Osigraft Nebenwirkung haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Häufigkeit der unten aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen wird wie folgt kategorisiert:

- sehr häufig (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10)
- häufig (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100)
- gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000)
- selten (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000)
- sehr selten (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000)
- nicht bekannt (Häufigkeit aus den verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien wurde über folgende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Osigraft berichtet: Häufig berichteten Nebenwirkungen sind:

- Verfärbung der Wundstelle
- Erythem (Rötung der Haut)
- Druckempfindlichkeit und Schwellungen über der Implantationsstelle
- heterotope Ossifikation/Myositis ossificans (Knochenbildung außerhalb des Frakturbereichs).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

#### **5. WIE IST OSIGRAFT AUFZUBEWAHREN ?**

Dieses Arzneimittel wird nur an Krankenhäuser und Spezialkliniken geliefert. Der Krankenhausapotheker oder der Chirurg ist für die korrekte Lagerung des Arzneimittels sowohl vor als auch während dessen Anwendung sowie für die korrekte Entsorgung verantwortlich.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

#### **6. WEITERE INFORMATIONEN**

##### **Was Osigraft enthält**

Der Wirkstoff ist Eptotermin alfa (rekombinantes humanes osteogenes Protein-1, das in einer rekombinanten Zelllinie aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird) . Eine

Durchstechflasche Osigraft enthält 1 g Pulver, das 3.3 mg Eptotermin alfa und den sonstigen Bestandteil Rinderkollagen.

**Wie Osigraft aussieht und Inhalt der Packung**

Osigraft wird als weißes bis weißliches Pulver in Durchstechflaschen aus Braunglas (Packungsgröße 1) in einer Blisterpackung bestehend aus einer Plastikschaale mit Deckel in einem Karton geliefert.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Inhaber der Zulassung

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Irland

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

Hersteller

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen