

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Osigraft 3,3 mg κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,3 mg επτοτερμίνη άλφα *

* Παράγεται στα κύτταρα της ωοθήκης Σινικού κρικητού (Chinese Hamster Ovary - CHO) με τεχνολογία ανασυνδυαζομένου DNA.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης.

Λευκή-υπόλευκη κοκκιώδης σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η Οστεογενής Πρωτεΐνη 1 ενδείκνυται για την αντιμετώπιση μη-ένωσης της κνήμης με διάρκεια τουλάχιστον 9 μηνών, δευτερεύουσας του τραύματος, σε σκελετικά ώριμους ασθενείς, σε περιπτώσεις όπου η χρήση αυτομοσχεύματος είτε έχει αποτύχει είτε είναι ανέφικτη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Osigraft πρέπει να χρησιμοποιείται από κατάλληλα καταρτισμένο χειρουργό.

Η συνιστώμενη δόση είναι μία μοναδική χορήγηση σε ενήλικες. Ανάλογα με το μέγεθος της οστικής βλάβης, ίσως χρειαστούν περισσότερες από μία δόση φιαλιδίου Osigraft 1 g. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 φιαλίδια καθώς η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία μη-ενώσεων που απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις δεν έχει διαπιστωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Osigraft αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) και σε σκελετικά ανώριμα άτομα (βλ. παράγραφο 4.3).

Μέθοδος χορήγησης:

Ενδοοστική χρήση.

Το ανασυσταθέν προϊόν χορηγείται με άμεση χειρουργική τοποθέτηση στο σημείο μη-ένωσης σε επαφή με την κατάλληλα προετοιμασμένη οστική επιφάνεια. Κατόπιν, οι γειτονικοί μαλακοί ιστοί κλείνονται γύρω από το μόσχευμα. Η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές περιορίζεται στη σταθεροποίηση του κατάγματος μέσω συνοδού ενδομυελικής ήλωσης.

1. Χρησιμοποιώντας στείρα τεχνική, αφαιρέστε το φιαλίδιο από τη συσκευασία.

2. Σηκώστε το καπάκι αποσφράγισης και αφαιρέστε το περίβλημα από το φιαλίδιο. Χειριστείτε το περίβλημα με προσοχή. Οι άκρες του είναι αιχμηρές και ενδέχεται να σχίσουν ή να προκαλέσουν ζημιά στα γάντια.
3. Χρησιμοποιώντας τον αντίχειρά σας, ανασηκώστε την άκρη του πώματος. Από τη στιγμή που το κενό έχει παραβιαστεί, αφαιρέστε το πώμα του φιαλιδίου κρατώντας το φιαλίδιο όρθιο ώστε να αποφευχθεί απώλεια σκόνης.

Μην εισάγετε βελόνα στο πώμα. Τυχόν διάτρηση του πώματος με βελόνα ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα επιμόλυνση της σκόνης από σωματίδια του υλικού του πώματος.
4. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.
5. Αφαιρέστε τον ινώδη, νεκρωτικό ή σκληρωτικό ιστό και αποφλοιώστε κατάλληλα τα οστικά κατάγματα ώστε το ανασυσταθέν Osigraft να έρθει σε άμεση επαφή με το οστό που αιμορραγεί και το βιώσιμο οστικό ιστό.
6. Εξασφαλίστε την απαιτούμενη αιμόσταση ώστε να σιγουρευτείτε ότι το εμφυτευμένο υλικό δεν έχει μετατοπιστεί από το σημείο τοποθέτησης. Πριν από την εμφύτευση του Osigraft προβείτε σε όσο καταιονισμό χρειαστεί. Όπου αυτό είναι εφικτό, οι επεμβατικοί χειρισμοί στην περιοχή θα πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί πριν από την εμφύτευση του προϊόντος.
7. Επιθέστε το ανασυσταθέν προϊόν στην προετοιμασμένη οστική περιοχή χρησιμοποιώντας ένα στείρο εργαλείο όπως μια σπάτουλα ή ένα ξέστρο. Η ποσότητα του χρησιμοποιηθέντος Osigraft θα πρέπει να έχει ίδιο κατά προσέγγιση μέγεθος με τη βλάβη του οστού.
8. Μην προβαίνετε σε απευθείας αναρρόφηση ή καταιονισμό στην περιοχή εμφύτευσης διότι τα σωματίδια του Osigraft ενδέχεται να μετατοπιστούν. Σε περίπτωση που χρειαστεί να απομακρύνετε το πλεονάζον υγρό προβείτε σε παράπλευρη αναρρόφηση ή σε προσεκτικό σκούπισμα της περιοχής με τη βοήθεια στείρου σπόγγου.
9. Περικλείστε τους μαλακούς ιστούς γύρω από τη βλάβη που περιέχει το προϊόν χρησιμοποιώντας υλικό σύγκλισης της επιλογής σας. Η περικύλιση έχει πρωταρχική σημασία για τη συγκράτηση της διάταξης του εμφυτεύματος στην περιοχή της οστικής βλάβης.
10. Έπειτα από την περικύλιση των μαλακών ιστών γύρω από την οστική βλάβη, και στην περίπτωση που χρειαστεί να απομακρύνετε τυχόν προϊόν αποκόλλησης έχει τυχόν προκύψει κατά την περικύλιση, προβείτε σε καταιονισμό του πεδίου.
11. Μην τοποθετείτε συσκευή παροχέτευσης στην περιοχή εμφύτευσης. Αν αυτό απαιτείται, τοποθετείστε τη υποδόρια.

4.3 Αντενδείξεις

Το Osigraft δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις:

γνωστής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή στο κολλαγόνο;

σκελετικής ανωριμότητας;

διαπιστωμένης αυτοάνοσης νόσου, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληροδερμία, σύνδρομο Sjögren και δερματομυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα;

λοίμωξης στην περιοχή της μη-ένωσης ή ενεργούς συστηματικής λοίμωξης;

μη κατάλληλης κάλυψης του δέρματος ή αγγειοβρίθειας στην περιοχή της μη-ένωσης;

κατάγματος της σπονδυλικής στήλης;

μη-ένωσης οφειλόμενης σε παθολογικά κατάγματα, μεταβολική οστική ασθένεια ή όγκους;

οιουδήποτε όγκου σε γειτνίαση με την περιοχή της μη-ένωσης,

ασθενών που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ανοσοκαταστολή.

Το Osigraft αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) και σε σκελετικά ανώριμα άτομα (βλ. παράγραφο 4.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Osigraft δεν παρέχει βιο-μηχανική σταθερότητα και όπου απαιτείται αρχική μηχανική σταθεροποίηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εσωτερική ή εξωτερική οστεοσύνθεση. Η εξωτερική οστεοσύνθεση, ωστόσο, ενδέχεται να μην παράσχει επαρκή ακινητοποίηση. Τυχόν μετακίνηση της περιοχής της μη-ένωσης ενδέχεται να διακόψει τη διαδικασία επούλωσης του κατάγματος. Η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές περιορίζεται στη σταθεροποίηση του κατάγματος μέσω συνοδού ενδομυελικής ήλωσης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων χρησιμοποιήθηκαν ράβδοι ενδομυελικής ασφάλισης.

Η χρησιμοποίηση του Osigraft δεν εγγυάται αποκατάσταση, για την οποία ενδέχεται να απαιτηθεί περαιτέρω χειρουργική επέμβαση.

Εμφυτευμένο υλικό που έχει αποσπαστεί από την περιοχή της μη-ένωσης μπορεί να προκαλέσει έκτοπη οστεοποίηση στους παρακείμενους ιστούς με ενδεχόμενες επιπλοκές. Κατά συνέπεια, η χορήγηση του Osigraft στην περιοχή της οστικής βλάβης πρέπει να γίνεται υπό κατάλληλη οπτική επισκόπηση και με τη μέγιστη προσοχή. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται για την πρόληψη διαφυγής οιασδήποτε ποσότητας του Osigraft λόγω καταιονισμού τραύματος, πλημμελούς σύγκλησης του περιβάλλοντος ιστού ή ανεπαρκούς αιμόστασης.

Αντισώματα

Αντισώματα στην πρωτεΐνη OP-1 ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 66% των ασθενών στη μελέτη κνημιαίας μη ένωσης έπειτα από τη χορήγηση επτοτερίνης άλφα. Ανάλυση αυτών των αντισωμάτων έδειξε ότι ποσοστό 9% είχαν ικανότητα αδρανοποίησης. Δεν μπόρεσε να παρατηρηθεί συσχετισμός με κλινικό αποτέλεσμα ή ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές μελέτες. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανοσολογικής αντίδρασης στο Osigraft και θα πρέπει να διεξάγονται κατάλληλες δοκιμασίες για την παρουσία αντισωμάτων στον ορό σε περιπτώσεις ανεπιθύμητης ενέργειας όπου υπάρχει υποψία για ανοσολογικό υπόβαθρο, περιλαμβανομένων των περιπτώσεων αναποτελεσματικότητας του προϊόντος.

Επαναλαμβανόμενη χρήση

Επαναλαμβανόμενη χρήση του προϊόντος δεν συνιστάται. Μελέτες με αντισώματα στην πρωτεΐνη OP-1 κατέδειξαν κάποια διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με στενά συνδεδεμένες πρωτεΐνες BMP BMP-5 και BMP-6. Τα αντισώματα στην πρωτεΐνη OP-1 έχουν την ικανότητα να εξουδετερώνουν τη βιολογική δραστηριότητα τουλάχιστον της BMP-6 *in vitro*. Συνεπώς, με την επαναχορήγηση της επτοτερίνης άλφα, πιθανό να υπάρχει κάποιος κίνδυνος ανάπτυξης αυτοάμυνας προς τις ενδογενείς πρωτεΐνες BMP.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η χρήση του Osigraft μαζί με ένα συνθετικό κονίαμα πλήρωσης ελλειμμάτων σε οστά μπορεί να οδηγήσει σε κίνδυνο αύξησης τοπικής φλεγμονής, λοίμωξης και περιστασιακής μετατόπισης του

εμφυτευθέντος υλικού και ως εκ τούτου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η κεντρική κλινική δοκιμή που υποστηρίζει την έγκριση του Osigraft δεν περιελάμβανε τη χρήση συνθετικών κονιαμάτων πλήρωσης ελλειμμάτων οστών. Δεδομένα επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν σηματοδοτήσει ότι η χρήση του προϊόντος σε συνδυασμό με ένα συνθετικό κονίαμα πλήρωσης ελλειμμάτων σε οστά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της τοπικής φλεγμονής, λοίμωξη και περιστασιακά μετατόπιση του εμφυτευθέντος υλικού, και συνεπώς δεν συνιστάται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνουν το χειρουργό τους για το ενδεχόμενο κύησης πριν από τη θεραπεία με το φάρμακο.

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να συμβουλευονται να εφαρμόζουν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα που δεν μπορούν να αποκλείσουν τις επιδράσεις των αντισωμάτων στην πρωτεΐνη OP-1 στην ανάπτυξη του εμβρύου (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω των αγνώστων κινδύνων στο έμβρυο που σχετίζονται με τη δυνητική ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων στην πρωτεΐνη OP-1, το Osigraft δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους στο έμβρυο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Θηλασμός

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, έχει αποδειχθεί η έκκριση αντισωμάτων της τάξης ανοσοσφαιρίνης G (IgG) κατά της πρωτεΐνης OP-1 στο μητρικό γάλα. Καθώς η ανθρώπινη IgG εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, και η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στο βρέφος είναι άγνωστη, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Osigraft (βλ. παράγραφο 5.3). Το Osigraft θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες γυναίκες μόνο όταν ο θεράπων γιατρός κρίνει ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Έπειτα από τη θεραπεία συνιστάται διακοπή του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που υποδεικνύουν ότι η επτοτερμίνη άλφα τροποποιεί τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο ακόλουθος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών συντάχθηκε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν και καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Καταγράφηκε παρόμοιο πρότυπο ανεπιθύμητων ενεργειών από την αυθόρμητη αναφορά, με συχνότητα εμφάνισης σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται στις κλινικές δοκιμές. Για μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αυτό το προϊόν αναφέρθηκε επίσης ότι βίωσαν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με την πρόσφατη ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση.

Οι παρακάτω κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά συχνότητα εμφάνισης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστο (δεν μπορεί να γίνει εκτίμηση από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες Συχνές
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού	Αυξημένος σχηματισμός οστού (Ετερότοπη οστεοποίηση/Οστεοποιός μυοσίτιδα)
Παρακλινικές εξετάσεις	Θετικό τεστ αντισωμάτων (Δημιουργία αντισωμάτων)
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και εγχειρητικές διαταραχές	Μετεγχειρητικό ερύθημα στην περιοχή του τραύματος (Ερύθημα)
	Μετεγχειρητική ευαισθησία (Ευαισθησία)
	Μετεγχειρητικό οίδημα (Οίδημα)

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία των οστικών παθήσεων, οστεομορφογενετικές πρωτεΐνες, κωδικός ATC: M05BC02

Το Osigraft αποτελεί ένα οστεοεπαγωγικό και οστεοαγωγίμο φαρμακευτικό προϊόν.

Μηχανισμός δράσης

Η επτοτερμίνη άλφα, η δραστική ουσία, δίνει το έναυσμα για τον σχηματισμό του οστού μέσω της επαγωγής κυτταρικής διαφοροποίησης στα μεσεγχευματικά κύτταρα, τα οποία “στρατολογούνται” στην περιοχή της εμφύτευσης από τον μυελό, το περίοστεο και τους μύες. Από τη στιγμή που κατευθύνεται προς την επιφάνεια του κυττάρου, η δραστική ουσία ενεργοποιεί μια αλληλουχία κυτταρικών διεργασιών που οδηγούν στο σχηματισμό χονδροβλαστών και οστεοβλαστών, που διαδραματίζουν νευραλγικό ρόλο στη διαδικασία οστεοσχηματισμού. Η μεσοκυττάρια ουσία του κολλαγόνου είναι αδιάλυτη και αποτελείται από σωματίδια μεγέθους μεταξύ 75 και 425μm. Παρέχει ένα είδος βιοεπαναφομιώσιμης “σκαλωσιάς” απαραίτητης για τις χρήζουσες στηρίγματος διαδικασίες κυτταρικής υπερπλασίας και διαφοροποίησης που προκαλεί η δραστική ουσία. Οι κυτταρικές διεργασίες που έχουν προκληθεί από τη δραστική ουσία λαμβάνουν χώρα εντός της μεσοκυττάριας ουσίας του κολλαγόνου. Η μεσοκυττάρια ουσία είναι επίσης οστεοαγωγική και επιτρέπει την ενδο-ανάπτυξη του οστού στην περιοχή της βλάβης από το περιβάλλον υγιές οστό.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το νεο-σχηματισθέν οστό είναι μηχανικά και ακτινογραφικά συγκρίσιμο με ένα φυσιολογικό οστό. Το νέο οστό ανακατασκευάζεται φυσικά, σχηματίζονται φλοιοί και παράγονται μυελικά στοιχεία. Η χρησιμοποίηση του Osigraft, ωστόσο, δεν εγγυάται αποκατάσταση, για την οποία ενδέχεται να απαιτηθεί περαιτέρω χειρουργική επέμβαση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική δοκιμασία σε μη-ένωση της Κνήμης σύγκρινε το Osigraft με αυτομόσχευμα, με τελικό σημείο πρωτογενούς αποτελεσματικότητας στους 9 μήνες μετά τη θεραπεία. Τα κλινικά αποτελέσματα αναφορικά με το άλγος και την ανθεκτικότητα σε βάρος ήταν συγκρίσιμα με αυτά του αυτομοσχεύματος (81% επιτυχία στην ομάδα του Osigraft, 77% επιτυχία στην ομάδα που έλαβε το

αυτομόσχευμα). Τα ακτινογραφικά αποτελέσματα της ομάδας που έλαβε το Osigraft ήταν ελαφρώς μειωμένα σε σχέση με τα αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου αυτομοσχεύματος (68% έναντι 79%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά της δραστικής ουσίας στον άνθρωπο. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, από μελέτες εμφύτευσης του Osigraft σε ζώα καταδεικνύουν ότι η δραστική ουσία επιοτερμίνη άλφα δεν διατίθεται ευρέως στον οργανισμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μοναδικής και επαναληπτικής δόσης σε ένα εύρος διαφορετικών ζώων (επίμυες, σκύλους και πρωτεύοντα). Τα αποτελέσματα αυτών δεν κατέδειξαν μη προσδοκώμενες ή επενέργειες τοξικότητας στο σύστημα κατά την περίοδο παρατήρησης και έπειτα από τη χορήγηση.

Σε μελέτη υποδόριας εμφύτευσης σε επίμυες, η οποία διήρκεσε δύο έτη, παρατηρήθηκε, όπως ήταν αναμενόμενο, ετερότοπος σχηματισμός οστού. Η μακροχρόνια παρουσία του ετερότοπου οστού συσχετίστηκε με το σχηματισμό σαρκόματος. Η ενέργεια αυτή, που της απονέμουσε την ονομασία καρκινογένεση στερεάς κατάστασης, έχει παρατηρηθεί συχνά σε επίμυες που υποβλήθηκαν σε υποδόρια εμφύτευση στερεού υλικού (πλαστικού ή μετάλλου).

Η ετερότοπη οστεοποίηση παρουσιάζεται συχνά στους ανθρώπους έπειτα από τυχαίο ή χειρουργικό τραύμα. Η ετερότοπη οστεοποίηση ενδέχεται επίσης να παρουσιαστεί έπειτα από τη χρήση. (βλ. παράγραφο 4.8) Η ετερότοπη οστεοποίηση, ωστόσο, δεν συνδέεται με το σχηματισμό σαρκόματος στους ανθρώπους.

Η επίδραση αντισωμάτων της πρωτεΐνης OP-1 στη διαδικασία επούλωσης οστού μελετήθηκε σε σκύλους κατόπιν θεραπείας δύο ατελειών σε μακρά οστά με επαναλαμβανόμενες εμφυτεύσεις. Τα αποτελέσματα των ακτινολογικών και ιστολογικών εξετάσεων σε αυτή τη μη-κλινική μελέτη έδειξαν επούλωση οστού με αρχική και επαναλαμβανόμενη έκθεση στο ίδιο ζώο. Μετά και από τις δύο εκθέσεις ανευρέθηκαν αντισώματα στην OP-1 καθώς και κολλαγόνο βόειου οστού τύπου I. Η μέγιστη συγκέντρωση αντισωμάτων ήταν υψηλότερη μετά από τη δεύτερη εμφύτευση. Τα επίπεδα αντισωμάτων μειώθηκαν προς τη γραμμή βάσης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (follow-up).

Ελεγχόμενες μελέτες στις επιδράσεις της έκθεσης στην επιοτερμίνη άλφα στην προ- και μετα-γεννητική ανάπτυξη διενεργήθηκαν σε μοντέλα κονίκλων. Η επιοτερμίνη άλφα στο ενισχυτικό Freund χορηγήθηκε πρώτα υποδορίως με επαναληπτικές ενισχυτικές δόσεις που χορηγήθηκαν μετά από 14 και 28 μέρες. Λαμβάνονταν δείγματα αίματος και γάλακτος σε τακτά διαστήματα και αναλύονταν χρησιμοποιώντας δοκιμή ενζυματικής ανοσοαπορρόφησης (ELISA). Αναπτύχθηκαν ανιχνεύσιμα επίπεδα αντισωμάτων IgG και IgM στην επιοτερμίνη άλφα και ανευρέθηκαν στον ορό όλων των εκτεθειμένων ενήλικων ζώων. Αντισώματα στην επιοτερμίνη άλφα ανευρέθηκαν σε ορούς συγκεντρωμένου εμβρυϊκού ή ομφάλιου αίματος σε επίπεδα τα οποία συσχετίζονταν με το μητρικό αίμα. Τα αντισώματα ήταν ανιχνεύσιμα σε ενήλικες και απογόνους κατά τη διάρκεια της περιόδου κύησης και γαλουχίας. Σημαντικά υψηλότεροι τίτλοι τάξης IgG αντι-OP-1 αντισωμάτων ανιχνεύθηκαν στο γάλα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης μεταγεννητικής φάσης μέχρι την ημέρα 28 της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6).

Παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική αύξηση εμβρυϊκών δυσμορφιών (μη-ευθυγραμμισμένα στερνίδια), σε απογόνους της ομάδας των εμβολιασμένων με OP-1. Σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε διαφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους στα εμβολιασμένα ενήλικα θηλυκά ανάμεσα στις μέρες 14 και 21 της γαλουχίας σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων. Το σωματικό βάρος των απογόνων στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία σημειώθηκε μικρότερο από εκείνο της ομάδας μαρτύρων κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των παρατηρήσεων για ανθρώπινη χρήση του τελικού προϊόντος παραμένουν αβέβαιες (βλ. παράγραφο

4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βόειο κολλαγόνο (αποξηραμένο σε κενό).

6.2 Ασυμβατότητες

Εφόσον δεν έχουν γίνει μελέτες συγκρισιμότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Η σκόνη παρέχεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο (Τύπου 1, βορίου-πυριτίου) και σφραγίζεται με πώμα (βουτυλικό καουτσούκ) και περίβλημα (αλουμινίου).

Η πρωτογενής συσκευασία διατηρείται στείρα εντός συσκευασίας κυψέλης (blister) που περιλαμβάνει δύο (εσωτερικό και εξωτερικό) πλαστικά δισκάρια και καπάκια.

Μέγεθος συσκευασίας για 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλου χειρισμού

Ανασύσταση

Κάθε φιαλίδιο Osigraft ανασυστάται με 2-3 ml στείρο ενέσιμο διάλυμα 9 mg/ml χλωριούχου νατρίου (περιεκτικότητας 0,9% w/v) πριν από τη χρήση. Το στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και το περιεχόμενο του φιαλιδίου Osigraft μεταφέρονται σε στείρο κύπελλο και αναμειγνύονται με αποστειρωμένη σπάτουλα ή ξέστρο. Προς αποφυγή θραύσης του, μη χτυπάτε τον πυθμένα του φιαλιδίου κατά τη μεταφορά του περιεχομένου. Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα μίας χρήσης για εμφύτευση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Χορήγηση

Αφού ανασυσταθεί, το Osigraft έχει τη συνεκτικότητα υγρής άμμου, πράγμα που διευκολύνει την εμφύτευσή του και την τοποθέτησή του σε σημεία οστικών βλαβών.

Απόρριψη

Κάθε μη-χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street

Dublin 2
Ιρλανδία

Τηλέφωνο +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/179/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18.05.2001
Τελευταίας ανανέωσης της άδειας: 18.05.2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ)ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) της (των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH03784
USA - ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού (ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 1.0 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ), που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα συνεχίσει να υποβάλλει Περιοδικές Εκθέσεις Ενημέρωσης Ασφάλειας (PSUR) κάθε τρία χρόνια.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Osigraft 3,3 mg κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης.
επτοτερμίνη άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,3 mg επτοτερμίνη άλφα*

* Παράγεται στα κύτταρα της ωοθήκης Σινικού κρικητού (Chinese Hamster Ovary - CHO) με τεχνολογία ανασυνδυαζομένου DNA.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Βόειο κολλαγόνο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοοστική χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε μη-χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ιρλανδία

Τηλέφωνο +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/179/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Το δικαιολογητικό για τη μη-συμπερίληψη Braille έχει γίνει αποδεκτό.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΥΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) [ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ] ΓΙΑ ΤΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Osigraft 3,3 mg κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης.
επτοτερμίνη άλφα.
Για ενδοοστική χρήση.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3,3 mg επτοτερμίνη άλφα

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Βόειο κολλαγόνο

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοοστική χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε μη-χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ιρλανδία

Τηλέφωνο +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/179/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Το δικαιολογητικό για τη μη-συμπερίληψη Braille έχει γίνει αποδεκτό.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Osigraft
eptotermín alfa

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3,3 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Osigraft 3,3 mg κόνις για εναιώρημα εμφύτευσης επτοτερίνη άλφα

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Osigraft και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Osigraft
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Osigraft
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Osigraft
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ OSIGRAFT ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Osigraft είναι ένα είδος φαρμάκου που είναι γνωστό ως οστεομορφογενετική πρωτεΐνη (BMP). Αυτή η ομάδα φαρμάκων προκαλεί το σχηματισμό νέου οστού στη θέση τοποθέτησης (εμφύτευσης) από το χειρουργό.

Το Osigraft εμφυτεύεται σε ενήλικες ασθενείς με κατάγματα της κνήμης που δεν έχουν επουλωθεί για διάρκεια τουλάχιστον 9 μηνών σε περιπτώσεις όπου η χρήση αυτομοσχεύματος (οστό που μεταμοσχεύτηκε από το ισχίο σας) είτε έχει αποτύχει ή δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ OSIGRAFT

Μην χρησιμοποιήσετε το Osigraft

- σε περίπτωση αλλεργίας στην επτομερίνη άλφα ή στο κολλαγόνο, το άλλο συστατικό του Osigraft (βλ. παράγραφο 6).
- εάν είστε έφηβος και ο σκελετός σας δεν έχει ακόμη διαμορφωθεί πλήρως (ο σκελετός σας δεν έχει παύσει να αναπτύσσεται).
- εάν είστε παιδί (ηλικία κάτω των 18 ετών).
- εάν πάσχετε από αυτοάνοση νόσο (νόσος που προέρχεται ή κατευθύνεται προς τους ιστούς του ίδιου σας του οργανισμού), συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληροδερμία, σύνδρομο Sjögren και δερματομυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα.
- εάν έχετε υποστεί ενεργή λοίμωξη στο σημείο της μη-ένωσης (λοίμωξη και παροχέτευση στο σημείο του τραύματος) ή ενεργή συστηματική λοίμωξη.
- εάν ο γιατρός σας αποφανθεί ότι η κάλυψη του δέρματος είναι ανεπαρκής (στο σημείο του κατάγματος) και η παροχή του αίματος ακατάλληλη στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης
- εάν πρόκειται περί καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης.
- εάν πρόκειται για την αντιμετώπιση μη-ένωσης οφειλόμενης σε παθολογικά (σχετιζόμενα με ασθένεια) κατάγματα, μεταβολική οστική ασθένεια ή όγκους.
- εάν υφίσταται οιοσδήποτε όγκος σε γειτνίαση με την περιοχή της μη-ένωσης.
- εάν λαμβάνετε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ανοσοκαταστολή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Osigraft

Ακολουθούν προφυλάξεις αναφορικά με τη χρήση του Osigraft που θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας.

Το Osigraft διεγείρει το σχηματισμό νέου οστού ως μέρος της θεραπείας μη-ένωσης κατάγματος και απαιτεί την υποστήριξη ειδικευμένων χειρουργικών συσκευών για τη σταθεροποίηση του σπασμένου οστού όσο επουλώνει.

Η χρησιμοποίηση του Osigraft δεν εγγυάται αποκατάσταση, για την οποία ενδέχεται να απαιτηθούν περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις.

Ιδιαίτερη προσοχή επιδεικνύεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης για την πρόληψη διαφυγής του Osigraft στο γειτονικό ιστό προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα σχηματισμού νέου οστού έξω από την περιοχή μη-ένωσης που υποβάλλεται σε θεραπεία.

Υπάρχει η πιθανότητα να δημιουργηθούν νέα αντισώματα στο σώμα σας μετά τη θεραπεία με Osigraft. Τα αντισώματα είναι ειδικές πρωτεΐνες που παράγει ο ανθρώπινος οργανισμός ως μέρος της διαδικασίας επώλωσης σε διάφορες ασθένειες. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας ασθένειας είναι η λοίμωξη από ιό. Τα αντισώματα συχνά δημιουργούνται ως μέρος της ανταπόκρισης του οργανισμού σε μια θεραπεία με μερικά φάρμακα, όπου ένα από αυτά τα φάρμακα είναι το Osigraft. Αυτά τα νεοδημιουργηθέντα αντισώματα δεν έχει βρεθεί ότι προκαλούν βλάβη στους ασθενείς. Θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας εάν υπάρχει οποιαδήποτε ιατρική υποψία ότι έχουν δημιουργηθεί νέα αντισώματα.

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του Osigraft δεν συνιστάται επειδή δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες πολλαπλών χειρουργικών θεραπειών σε διαφορετικές χρονικές στιγμές σε ασθενείς. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντισώματα στο συστατικό της επιοτερμίνης άλφα αυτού του φαρμάκου μπορούν να αντιδράσουν με παρόμοια αντισώματα που φτιάχνει ο οργανισμός σας φυσιολογικά. Η μακροχρόνια επίδραση αυτών των αντισωμάτων δεν είναι γνωστή.

Η χρήση του Osigraft μαζί με ένα συνθετικό κονίαμα πλήρωσης ελλειμμάτων σε οστά μπορεί να οδηγήσει σε κίνδυνο αύξησης τοπικής φλεγμονής, λοίμωξης και περιστασιακής μετατόπισης του εμφυτευθέντος υλικού και ως εκ τούτου δεν συνιστάται.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Το Osigraft δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν τα αναμενόμενα οφέλη για τη μητέρα θεωρείται ότι υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το αγέννητο παιδί. Αυτό είναι κάτι που θα αποφασίσει ο χειρουργός. Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνουν το χειρουργό τους για το ενδεχόμενο κύησης πριν υποβληθούν σε θεραπεία με το Osigraft. Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης συμβουλευούνται να εφαρμόζουν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη θεραπεία.

Η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στο βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστη. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της περιόδου αμέσως μετά τη θεραπεία με Osigraft. Εάν είστε μητέρα που θηλάζει, θα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Osigraft μόνο εάν ο γιατρός ή χειρουργός σας κρίνει ότι τα οφέλη για εσάς υπερτερούν των κινδύνων για το παιδί σας.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Osigraft

Το Osigraft περιέχει βόειο κολλαγόνο. Εάν έχετε γνωστή υπερευαισθησία στο κολλαγόνο δεν θα πρέπει να λάβετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ OSIGRAFT

Το Osigraft χρησιμοποιείται μόνο από κατάλληλα ειδικευμένο χειρουργό. Συνήθως αυτό πραγματοποιείται υπό πλήρη γενική αναισθησία προκειμένου να μην ξυπνήσετε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ανάλογα με το μέγεθος του κενού στο σπασμένο οστό ενδεχομένως να χορηγηθούν ένα ή δύο φιαλίδια Osigraft. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης το Osigraft τοποθετείται απευθείας στο σημείο του τραυματισμού σε επαφή με τις επιφάνειες του οστού που έχουν υποστεί βλάβη. Οι γειτονικοί μαλακοί ιστοί περικλείονται γύρω από το εμφυτευμένο φάρμακο όπως και το δέρμα επάνω από το μυϊκό ιστό.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου είναι 2 φιαλίδια (2g) καθώς η αποτελεσματικότητά του σε μεγαλύτερες δόσεις δεν έχει διαπιστωθεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Osigraft μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω καθορίζεται ως εξής:

- πολύ συχνές (επηρεάζουν πάνω από 1 χρήστη στους 10)
- συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)
- όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)
- σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)
- πολύ σπάνιες (επηρεάζουν κάτω από 1 χρήστη στους 10.000)
- άγνωστο (δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σε κλινικές μελέτες, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Στις συχνά αναφερόμενες παρενέργειες περιλαμβάνονται οι εξής:

- αποχρωματισμός της περιοχής του τραύματος,
- ερύθημα (ερυθρότητα του δέρματος),
- ευαισθησία, και οίδημα στην περιοχή εμφύτευσης,
- ετερότοπη οστεοποίηση/οστεοποίησης μυοσίτιδα (σχηματισμός οστού εκτός της περιοχής του κατάγματος.)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ OSIGRAFT

Αυτό το φάρμακο παρέχεται μόνο σε νοσοκομεία και ειδικευμένες κλινικές. Ο φαρμακοποιός ή ο χειρουργός του νοσοκομείου είναι υπεύθυνος για τη σωστή φύλαξη του προϊόντος πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης του, καθώς και για τη σωστή απόρριψη.

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και στη συσκευασία κυψέλης (blister). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Osigraft

Η δραστική ουσία είναι η επτοτερμίνη άλφα [ανασυνδυασμένη ανθρώπινη οστεογενή πρωτεΐνη 1 που παράγεται σε καλλιέργεια ανασυνδυασμένων κυττάρων της ωοθήκης Σινικού κρικήτου (Chinese Hamster Ovary – CHO)]. Ένα φιαλίδιο Osigraft περιέχει 1 g σκόνη περιλαμβάνοντας 3,3 mg επτοτερμίνη άλφα και το έκδοχο, βόειο κολλαγόνο.

Εμφάνιση του Osigraft και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Osigraft παρέχεται σε μορφή ξηρής στείρας λευκής-υπόλευκης σκόνης σε γυάλινο φιαλίδιο κεχριμπαρένιου χρώματος (μέγεθος συσκευασίας 1 g) εντός συσκευασίας blister που αποτελείται από ένα πλαστικό δισκάριο και ένα καπάκι, σε χάρτινο κουτί.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ιρλανδία

Τηλέφωνο +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>