

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Osigraft 3,3 mg implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin pullo sisältää 3,3 mg eptotermin alfaa*

*Tuotettu kiinanhamsterin munasarja(CHO)-soluissa rekombinantti-DNA-teknologialla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten.

Valkoinen tai kellertävä rakeinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lääkevalmiste on tarkoitettu vamman seurauksena syntyneiden, vähintään 9 kuukauden ajan luutumattomina olleiden sääriluun murtumien hoitoon potilaille, joiden luusto on täysin kehittynyt, tapauksissa joissa aikaisempi omaluusiirrehoito on epäonnistunut tai tapauksissa, joihin omaluusiirteen käyttö ei sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Osigraftia saa käyttää vain asianmukaisen koulutuksen saanut kirurgi.

Annossuositus aikuisille on yksi kerta-annos. Luudefektin koosta riippuen saatetaan tarvita useampia kuin yksi 1 g:n Osigraft-pullo. Suositeltu suurin annos on kaksi kerta-annosta, jota ei saa ylittää, sillä valmisteen tehoa, suurempia annoksia vaativien, luutumattomien murtumien, hoidossa ei ole osoitettu.

Pediatriset potilaat

Osigraft on vasta-aiheinen lapsilla, nuorilla (alle 18-vuotiailla) **sekä** henkilöillä, joilla on kypsytymättömän luusto (ks. kohta 4.3).

Antotapa:

Luunsisäinen käyttö.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste asetetaan kirurgisesti suoraan luutumattomaan kohtaan valmisteltujen luupintojen päälle. Tämän jälkeen implantaattia ympäröivät pehmytkudokset suljetaan. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset rajoittuvat murtuman stabiloimiseen ydinnaulauksella.

1. Poista pullo pakkauksestaan steriiliä tekniikkaa noudattaen.
2. Napsauta muovikorkki auki ja poista alumiinireunus pullon suusta. Käsittele alumiinireunusta varoen, sillä sen reunat ovat terävät ja saattavat puhkaista käsi- tai vahingoittaa niitä.

3. Nosta tulpan reunaa peukalolla. Vapautettuasi alipaineen, poista tulppa pullosta. Pidä pulloa pystyasennossa estääksesi jauhetta joutumasta hukkaan.

Älä pistä neulaa tulpan läpi. Jos tulppa lävistetään neulalla, saattaa seurauksena olla, että tulpasta irronneet hiukkaset kontaminoivat jauheen.
4. Katso lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamista koskevat ohjeet kohdasta 6.6.
5. Poista fibroottiset, nekroottiset tai skleroottiset kudokset ja dekortikoidut luunsirut tarkoituksenmukaisella tavalla, niin että käyttövalmiiksi saatettu Osigraft tulee suoraan kosketuksiin verestävän luun ja elävän luukudoksen kanssa.
6. Huolehdi riittävästä hemostaasista, jotta istutettu materiaali ei siirtyisi istutuskohdaltaan. Huuhtelee tarpeen mukaan ennen Osigraft istutusta. Kaikki tarvittavat istutuskohtaan kohdistuvat toimenpiteet tulisi mahdollisuuksien mukaan suorittaa ennen valmisteen istutusta.
7. Levitä käyttövalmiiksi saatettu tuote valmisteltuun luukohtaan steriilillä instrumentilla, esim. lastaimella tai kyretillä. Käytettävän Osigraftin tulee määrältään vastata suunnilleen luudefektin kokoa.
8. Älä kohdistaa imua tai huuhtelunestettä suoraan implantaattikohtaan, sillä Osigraft-hiukkaset saattavat irrota. Poista tarvittaessa ylimääräinen neste kohdistamalla imu istutuskohdan viereen tai imeyttämällä neste varovasti steriiliin sieneen.
9. Sulje valmistetta sisältävää defektiä ympäröivät pehmytkudokset käyttämällä sopivaa ommelainetta. Kudosten sulkua on ensiarvoisen tärkeää, jotta implantaatti pysyisi luudefektin kohdalla.
10. Suljettuasi luudefektin ympäröivät pehmytkudokset huuhtelee leikkausalue tarpeen mukaan pehmytkudosta suljettaessa mahdollisesti irtaantuneen valmisteen poistamiseksi.
11. Älä aseta dreeniä suoraan implantaattikohtaan. Jos dreeniä tarvitaan, se on sijoitettava subkutaanisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Osigraftia ei saa käyttää potilailla:

- jotka ovat tunnetusti yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kollageenille
- joilla on kypsymätön luusto
- joilla on tunnettu autoimmuunisairaus, kuten nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus skleroderma, Sjögrenin oireyhtymä tai dermatomyosiitti/polymyosiitti
- joilla on aktiivinen infektio luutumattomassa murtumakohdassa tai aktiivinen yleisinfektio
- joilla on riittämätön ihopeite ja verisuonitus luutumattomassa murtumakohdassa
- joilla on nikamamurtumia
- joilla on patologinen murtuma, metabolisen luusairauden tai tumorien aiheuttama luutumaton murtuma
- joilla on mikä tahansa tumori luutumattoman murtuman lähistöllä
- jotka saavat kemoterapiaa, sädehoitoa tai immunosuppressiohoitoa.

Osigraftia ei saa käyttää lapsilla, nuorilla (alle 18-vuotiailla) eikä henkilöillä, joilla on kypsytymätön luusto (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttöön liittyvät varotoimet

Osigraft ei aikaansaa biomekaanista lujuutta. Siksi on syytä käyttää sisäistä tai ulkoista kiinnitystä, kun primaarinen mekaaninen stabilisaatio on tarpeen. On kuitenkin mahdollista, ettei ulkoisen kiinnityksen avulla aikaansaadakaan riittävää immobilisaatiota. Liike murtumakohdassa saattaa häiritä parantumisprosessia. Kontrolloiduista kliinisistä kokeista saadut kokemukset rajoittuvat säärimurtuman stabiloimiseen samanaikaisella ydinnaulauksella. Useimmissa tapauksissa käytettiin luuytimensisäisiä lukkonaukoja.

Osigraftin käyttö ei takaa parantumista; kirurgiset lisätoimenpiteet saattavat olla tarpeen.

Luutumattomasta murtumakohdasta mahdollisesti irtaantunut istutettu valmiste saattaa aiheuttaa ektooppista luutumista ympäröivissä kudoksissa ja niin ollen myös mahdollisia komplikaatioita. Tästä syystä Osigraftia saa laittaa defektikohtaan ainoastaan näkyvyyden ollessa riittävä sekä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen. Erityisesti on varottava päästämästä Osigraftia vuotamaan haavan huuhtelun, ympäröivän ihokudoksen puutteellisen sulkemisen tai riittämättömän hemostaasin vuoksi.

Vasta-aineet

Eptotermin alfan annon jälkeen havaittiin 66 %:lla potilaista vasta-aineita OP-1-proteiinia vastaan sääriluun yhteenliittymättömyystutkimuksessa. Näiden vasta-aineiden analyysi osoitti, että 9 %:lla vasta-aineista oli neutralointikyky. Yhteyttä kliiniseen tulokseen tai haittavaikutuksiin ei voitu havaita kliinisissä tutkimuksissa. Immuunivaste Osigraftille on otettava huomioon ja sopivia testejä seerumin vasta-aineille tulee suorittaa tapauksissa, joissa epäillään immuunivälitteistä ei-toivottua vaikutusta, sekä tapauksissa, joissa valmiste on tehoton.

Toistuva käyttö

Valmisteen toistuvaa käyttöä ei voida suositella. Tutkimukset anti-OP-1-vasta-aineilla osoittivat ristireaktiota läheisille BMP-proteiineille BMP-5 ja BMP-6. Anti-OP-1-vasta-aineilla on kyky neutraloida ainakin BMP-6:n biologinen aktiivisuus *in vitro* -olosuhteissa. Siksi eptotermin alfan uudelleen annostelussa on olemassa autoimmunitietin kehittymisen vaara endogeenistä BMP-proteiinia vastaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Osigraftin käyttö yhdessä synteettisen luuontelon täyteaineen kanssa voi lisätä paikallisen tulehduksen, infektion ja implantoitujen materiaalien satunnaista siirtymisen riskiä ja siksi sitä ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliininen pivotaalitutkimus Osigraftin myyntilupahakemusta varten ei sisältänyt synteettisten luuontelon täyttöaineiden käyttöä. Myyntiluvan jälkeisissä seurantatiedoissa on ilmennyt, että valmisteen käyttö yhdessä synteettisen luuontelon täyttöaineen kanssa voi lisätä paikallisen tulehduksen, infektion ja implantoitujen materiaalien satunnaista siirtymisen riskiä, minkä vuoksi sitä ei suositella.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee ilmoittaa kirurgille raskauden mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä.

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee ohjata käyttämään tehokasta ehkäisyä ainakin 12 kuukautta hoidon jälkeen.

Raskaus

Suoritettujen eläintutkimukset eivät voi sulkea pois anti-OP-1-vasta-aineiden vaikutusta sikiönkehitykseen (katso kohta 5.3). Koska mahdollisiin OP-1-proteiinien vastaan kehitettyihin neutraloiviin vasta-aineisiin liittyvät riskit sikiölle ovat tuntemattomia, Osigraftia ei tule käyttää raskauden aikana, jollei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin riski sikiölle (katso kohtia 4.4. ja 5.3).

Imetys

Eläintutkimuksissa on osoitettu IgG-luokan OP-1-vasta-aineiden erittyminen maitoon. Koska ihmisen IgG erittyy äidinmaitoon ja mahdollista haittaa lapselle ei tunneta, naisten ei tule imettää Osigraft-hoidon aikana (katso kohta 5.3). Osigraftia tulisi antaa imettäville naisille ainoastaan, mikäli hoitava lääkäri katsoo siitä saatavan hyödyn olevan suurempi kuin siitä aiheutuvat riskit. Suositeltavaa on, että imetys keskeytetään hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa todisteita siitä, että eptotermin alfa vaikuttaisi hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaan taulukkoon on koottu kliinisten lääketutkimusten aikana havaitut ja kirjatut haittavaikutukset. Spontaanien ilmoitusten perusteella saatu kuva haittavaikutuksista on samanlainen, mutta esiintymistiheys oli merkittävästi pienempi. Joillakin potilailla, esiintyi lisäksi vastatehtyyn ortopediseen leikkaukseen liittyviä haittavaikutuksia.

Haittavaikutusten esiintyvyyden luokituksessa käytetään seuraavia kategorioita: erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), epätavallinen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
	Yleiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lisääntynyt luunmuodostus (heterotooppinen luutumisen / lihaksen luutumismuutos)
Tutkimukset	Vasta-ainekoe positiivinen (vasta-aineiden muodostuminen)
Vammat ja myrkytykset	Leikkauksen jälkeinen haavakohdan punoitus (punoitus)
	Toimenpiteen jälkeinen kosketusarkuus (kosketusarkuus)
	Toimenpiteen jälkeinen turvotus (turvotus)

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luutautien hoitolääkkeet, luun morfogeneettiset proteiinit, ATC-koodi: M05BC02.

Osigraft on osteoinduktiivinen ja osteokonduktiivinen lääkevalmiste.

Vaikutustapa

Eptotermin alfa, vaikuttava aine, käynnistää luun muodostumisen indusoimalla luuytimestä, periostista ja lihaskudoksesta implantaatiokohtaan kulkeutuneiden mesenkyymisolujen erilaistumista. Tartuttuaan solun pinnalle, vaikuttava aine käynnistää sarjan solureaktioita, jotka aiheuttavat kondro- ja osteoblastien muodostumisen. Mainituilla soluilla on oleellinen merkitys luun muodostuksessa. Kollageenimatriksi on liukenematonta; se koostuu hiukkasista, joiden koko on 75–425 µm. Tämä muodostaa bioresorboituvan tukirakenteen kiinnittymisalustasta riippuvaisille vaikuttavan aineen käynnistämille solunlisäytymis- ja erilaistumisprosesseille; vaikuttavan aineen käynnistämät solureaktiot tapahtuvat kollageenimatriksin sisällä. Matriksi on myös osteokonduktiivinen, ja se mahdollistaa luun kasvun defektialueelle ympäriävästä terveestä luukudoksesta käsin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Uudisluu on mekaanisesti ja radiologisesti normaalin luun kaltaista. Uusi luu muotoutuu luonnollisella tavalla, luuhun muodostuu kuorikerroksia ja luuytimen solukko kehittyy. Osigraftin käyttö ei kuitenkaan takaa parantumista; kirurginen lisätoimenpide saattaa olla tarpeen.

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

Tibian luutumattomia murtumia koskevassa avaintutkimuksessa (Tibial Nonunion pivotal trial) verrattiin Osigraftia autograftiin, ja siinä tehon ensisijainen päätepiste oli 9 kuukautta hoidon jälkeen. Kipua ja varaamista koskevat kliiniset tulokset olivat verrattavissa omasiirrettä koskeviin (81% onnistuminen Osigraft-ryhmässä, 77% onnistuminen omasiirteryhmässä). Osigraft-hoitoa saaneessa ryhmässä radiologinen parantumistulos oli jonkin verran huonompi kuin omasiirrekontrolliryhmässä (68% ja vastaavasti 79%).

5.2 Farmakokinetiikka

Tietoja vaikuttavan aineen farmakokinetiikasta ihmisessä ei ole. Osigraftilla suoritetuista eläinkokeista saadut tulokset kuitenkin osoittavat, että vaikuttava aine, eptotermin alfa, ei juuri lainkaan siirry elimistöön.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä (rotilla, koirilla ja kädellisillä) on suoritettu kokeita yhdellä annoksella sekä toistetuilla annoksilla. Näistä kokeista saadut tulokset eivät osoittaneet odottamattomia eikä systeemisiä toksisia vaikutuksia seuranta-aikana tai sen jälkeen.

Kaksi vuotta kestäneissä rotilla suoritetuissa subkutaanista implantaatiota koskevissa tutkimuksissa havaittiin odotetusti heterotooppista luunmuodostusta. Heterotooppisen luun pitkäaikaiseen läsnäoloon liittyi sarkoomaa. Tämän vaikutuksen, jota kutsutaan kiinteänkappaleen aiheuttamaksi karsinogeenisuudeksi (solid-state carcinogenicity), on usein havaittu esiintyneen rotilla kiinteiden materiaalien (muovin tai metallin) subkutaanisen istutuksen yhteydessä.

Heterotooppista luutumista esiintyy ihmisellä yleisesti tapaturmaisen tai kirurgisen vamman seurauksena. Heterotooppista luutumista saattaa myös esiintyä käytön seurauksena (katso kohta 4.8). Olemassaoleva tieto kuitenkin viittaa siihen, ettei heterotooppinen luutuminen ole yhteydessä sarkoomaan ihmisellä.

Anti-OP-1-vasta-aineiden vaikutusta luun paranemisprosessiin tutkittiin koirilla, joilla kaksi pitkää luuvammaa hoidettiin toistetuilla implantaatioilla. Radiologiset ja histologiset tutkimustulokset tässä nonkliinisessä tutkimuksessa osoittivat luun paranemisen kerta-altistuksen ja toistetun altistuksen jälkeen samassa eläimessä. Vasta-aineita OP-1:tä ja naudan luun tyyppi-1-kollageenia vastaan

löydettiin molempien altistusten jälkeen: vasta-aineen huippupitoisuus oli korkeampi toisen implantaation jälkeen. Vasta-ainetasot laskivat perustasoa kohti seuranta-ajan aikana.

Kontrolloidut tutkimukset eptotermin alfa-altistuksen vaikutuksista pre- ja postnataalikehitykseen suoritettiin kanimallissa. Eptotermin alfa Freundin adjuvantissa annettiin ensin subkutaanisesti ja tehosteannokset annettiin 14 ja 28 päivän jälkeen. Veri- ja maitonäytteet kerättiin säännöllisin välein ja analysoitiin käyttäen kiinteäfaasin entsyymilinkattua immunomääritystestiä (ELISA). Havaittavia tasoja IgG- ja IgM-vasta-aineita kehittyi eptotermin alfaa vastaan ja niitä löytyi kaikkien altistuneiden eläinten seerumista. Vasta-aineita eptotermin alfaa vastaan löydettiin poolatusta sikiö- ja napaveriseerumista tasoina, jotka korreloivat emon veritasoihin. Vasta-aineita oli havaittavissa aikuisissa ja jälkeläisissä tiineyden ja imetyksen aikana. Merkitsevästi korkeita tiittereitä IgG-luokan anti-OP-1-vasta-aineita havaittiin maidossa koko postnataalitutkimuksen ajan aina imetyspäivään 28 asti (katso kohta 4.6).

Tilastollisesti merkitsevä nousu sikiöepämuodostumissa (sternebraalinen kohdistusvirhe) nähtiin OP-1-immunisoidun ryhmän pesueissa. Toisessa tutkimuksessa nähtiin ero painonkehityksessä immunisoiduissa aikuisissa naaraissa imetyspäivien 14 ja 21 välillä verrattuna verrokkieläimiin. Jälkeläisten painon huomattiin olevan hoitoryhmässä pienempi kuin verrokkiryhmässä havaintoaikana. Näiden havaintojen kliininen merkitys lopputuotteen ihmiskäytössä jää epävarmaksi (katso kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Naudan kollageeni (kylmäkuivattu).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste tulee käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai implantaatiota varten

Jauhe on lasipullossa (1-tyyppi, borosilikaatti), joka on suljettu tulpalla (butyylikumi) ja puristusreunuskannella (alumiini).

Pakkaus säilyy steriilinä läpipainopakkauksessa, joka muodostuu kahdesta (sisemmästä ja ulommasta) muovialustasta ja kannesta.

Pakkauskoko 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

Jokaisen Osigraft-lasipullon sisältö liuotetaan ennen käyttöä 2 - 3 ml:a steriiliä 9 mg/ml keittosuolaliuosta (0,9 % w/v). Steriili keittosuolainjektionesteliuos ja Osigraft-pullon sisältö siirretään

steriiliin maljaan ja sekoitetaan steriilillä lastaimella tai kyretillä. Älä naputa pullon pohjaa sisältöä siirtäessäsi, jotta pullo ei rikkoudu. Käyttövalmis implantaatti tulee käyttää välittömästi.

Annostelu

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Osigraft muistuttaa koostumukseltaan märkää hiekkaa, mikä helpottaa sen istutusta ja sijoittamista luun vaurioituneisiin kohtiin.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanti

Puh. +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/179/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 18.05.2001
Viimeisin uudistamispäivämäärä 18.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN)
HALTIJA(T)**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJALLE ASETETUT TOIMITUSTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja muut lääketurvatoimet kuten myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.2. esitetystä riskinhallintasuunnitelmasta (Risk Management Plan, RMP), versio 1.0, sekä kaikissa myöhemmissä CHMP:n hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (Periodic Safety Update Report, PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

Myyntiluvan haltija jatkaa PSUR:ien jättämistä kolmen vuoden välein.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSESSA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Osigraft 3,3 mg implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten.
eptotermi alfa.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pullo sisältää 3,3 mg eptotermi alfaa*.

*Valmistettu kiinanhamsterin munasarja(CHO)-soluissa rekombinantti-DNA-tekniikalla.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Naudan kollageeni.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten.
1 pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Luunsisäinen käyttö.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

KÄYT. VIIM.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Käyttövalmiiksi saatettu tuote tulee käyttää välittömästi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanti

Puh +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/179/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Perustelut pistekirjoituksen poisjättämiselle hyväksytty

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAKKAUSKÄÄRÖ (ULOMPI) INJEKTIOPULLOA VARTEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Osigraft 3,3 mg implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten.
eptotermin alfa.
Luunsisäiseen käyttöön.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3,3 mg eptotermin alfaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Naudan kollageeni.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten.
1 pullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Luunsisäinen käyttö.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. VIIM.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Käyttövalmiiksi saatettu tuote tulee käyttää välittömästi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount
Dublin 2
Irlanti

Puh. +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/179/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Perustelut pistekirjoituksen poisjättämiselle hyväksytty

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Osigraft
eptotermin alfa

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3,3 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
Osigraft 3,3 mg, implantaatiokuiva-aine, suspensiota varten
eptotermin alfa

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

Tässä ohjeessa esitetään:

1. Mitä Osigraft on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Osigraftia
3. Miten Osigraftia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten Osigraftia säilytetään
6. Muuta tietoa

1. MITÄ OSIGRAFT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Osigraft kuuluu lääkeryhmään nimeltä luun morfogeneettiset proteiinit (BMP). Tämän ryhmän lääkkeet saavat aikaan uuden luun muodostumista kohdassa, johon kirurgi on lääkkeen asettanut (istuttanut).

Osigraft istutetaan aikuispotilaille, joilla on sääriluun murtumia, jotka eivät ole parantuneet vähintään 9 kuukauden kuluessa, tapauksissa, joissa omaluusiirrehoito (lonkasta siirretty luu) on epäonnistunut tai sitä ei voida käyttää.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT OSIGRAFTIA

Älä käyttää Osigraftia

- jos olet allerginen eptotermin alfalle tai kollageenille tai Osigraftin jollekin muulle aineelle (katso kohta 6)
- jos olet nuori eikä luustosi ole vielä täysin muotounut (kasvaa yhä)
- jos olet lapsi (alle 18-vuotias)
- jos sinulla on autoimmuunisairaus (omista kudoksistasi johtuva tai omiin kudoksiisi kohdistuva sairaus), kuten esim. nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus (punahukka), skleroderma, Sjögrenin oireyhtymä tai dermatomyosiitti/polymyosiitti
- jos sinulla on aktiivinen infektio luutumattomassa murtumakohdassa (tulehdus, märkävuoto) tai aktiivinen yleisinfektio
- jos lääkärisi määrittelee, että sinulla on riittämätön ihopeite (murtumakohdassa) sekä riittämätön verenkierto leikkauskohdassa
- selkänikamamurtumiin
- tautiperäisten (patologisten) murtumien, aineenvaihdunnallisen luusairauden tai kasvainten aiheuttamien luutumattomien murtumien hoitoon
- jos luutumattoman murtuman alueella on mikä tahansa kasvain
- jos saat syövästä lääkettä, sädehoitoa tai immuniteettia heikentävää hoitoa.

Ole erityisen varovainen Osigraftin suhteen

Seuraavassa on Osigraftin käyttöä koskevat varotoimet, joista sinun on keskusteltava lääkärisi kanssa.

Osigraft stimuloi uuden luun kasvua osana luutumattoman murtuman hoitoa, ja valmistetta käytettäessä murtunut luu täytyy stabiloida kirurgisten erityisvälineiden avulla luun parantumisen ajaksi.

Osigraftin käyttö ei takaa parantumista; kirurgiset lisätoimenpiteet saattavat olla tarpeen.

Leikkauksen aikana on erityisesti varottava, että Osigraftia ei joudu ympäröivään kudokseen. Näin vältetään mahdollinen uuden luun kasvu hoidettavan luutumattoman murtumakohdan ulkopuolella.

On mahdollista, että kehossasi voi muodostua uusia vasta-aineita Osigraft-hoidon jälkeen. Vasta-aineet ovat erityisiä valkuaisaineita, joita ihmisen elimistö tuottaa osana eri tautien (mm. virusinfektion) paranemisprosessia. Vasta-aineita voi muodostua myös lääkehoitoa, kuten Osigraft hoitoa vastaan. Näiden uusien vasta-aineiden ei ole todettu aiheuttavan haittaa potilaille. Lääkärisi tarkkailee sinua, jos herää lääketieteellinen epäily uusien vasta-aineiden muodostumisesta.

Osigraftin toistuvaa käyttöä ei suositella, koska potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi tutkittu eri aikoihin tapahtuvia toistuvia kirurgisia hoitoja.

Laboratoriokokeissa on osoitettu, että tämän lääkkeen vaikuttavaa ainetta (eptotermin alfa) vastaan kehittyneet vasta-aineet voivat reagoida samankaltaisten, elimistössä luonnollisesti muodostuvien vasta-aineiden kanssa. Näiden vasta-aineiden pitkäaikaisvaikutusta ei tunneta.

Osigraftin käyttö yhdessä synteettisen luuontelon täyteaineen kanssa voi lisätä paikallisen tulehduksen, infektion ja implantoitujen materiaalien satunnaisen siirtymisen riskiä ja siksi sitä ei suositella.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Osigraftia ei tule käyttää raskauden aikana, jollei odotettu hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen riski syntymättömälle lapselle. Tämä on asia, josta kirurgisi päättää. Lapsensaantikykyisten naisten tulee ilmoittaa kirurgille raskauden mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista Osigraftilla. Lapsensaantikykyisiä naisia neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ainakin 12 kuukautta hoidon jälkeen.

Mahdollista haittaa imetetylle lapselle ei tunneta. Naisten ei pidä imettää välittömästi Osigraft-hoidon jälkeisenä aikana. Jos imetät, sinua saa hoitaa Osigraftilla vain, jos hoitava lääkäri tai kirurgi katsoo siitä saatavan hyödyn sinulle olevan suurempi kuin siitä lapsellesi aiheutuvat riskit.

Tärkeää tietoa Osigraftin sisältämistä aineista

Osigraft sisältää naudan kollageenia. Jos tiedät olevasi yliherkkä kollageenille, sinua ei tule hoitaa tällä lääkkeellä.

3. MITEN OSIGRAFTIA KÄYTETÄÄN

Osigraftia käyttää ainoastaan asianmukaisen koulutuksen saanut kirurgi. Toimenpide tehdään yleensä täydessä yleisanestesiassa, joten et ole hereillä leikkauksen aikana. Murtuneessa luussa olevan välin koosta riippuen saatetaan käyttää yksi tai kaksi pullollista Osigraftia. Leikkauksen aikana Osigraft asetetaan suoraan vauriokohtaan kosketukseen vahingoittuneiden luupintojen kanssa. Ympäröivät lihaskudokset suljetaan istutetun lääkkeen päälle kuten myös lihaksen päällä oleva iho.

Lääkkeen suurin suositeltu annos on 2 pulloa (2 g), koska sen tehokkuutta suuremmilla annoksilla ei ole osoitettu.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Osigraftkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavan yleisen käytännön

mukaan:

- erittäin yleinen (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)
- yleinen (esiintyy 1 – 10 käyttäjällä 100:sta)
- epätavallinen (esiintyy 1 – 10 käyttäjällä 1 000:sta)
- harvinainen (esiintyy 1 – 10 käyttäjällä 10 000:sta)
- erittäin harvinainen (esiintyy harvemmalla kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta)
- ei tiedetä (yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia. Yleisesti raportoituja haittavaikutuksia ovat mm. seuraavat:

- värinmuutos haavakohdassa
- eryteema (ihon punoitus)
- arkuus, turvotus implantaatioalueella
- heterotooppinen luutuminen/myositis ossificans (murtuman ulkopuolinen luun muodostuminen).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

5. OSIGRAFTIN SÄILYTTÄMINEN

Tätä lääkettä toimitetaan ainoastaan sairaaloille ja erikoisklinikoille. Sairaalan farmaseutti tai kirurgi on vastuussa valmisteen oikeasta säilytyksestä ennen käyttöä ja käytön aikana sekä sen asianmukaisesta hävittämisestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tätä lääkettä ei saa käyttää laatikkoon ja kuplapakkaukseen painetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä viittaa kyseisen kuun viimeiseen päivään.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C)

Lääkevalmisteita ei saa hävittää jätevesien tai kotitalousjätteiden mukana. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Osigraft sisältää

Vaikuttava aine on eptotermin alfa, kiinanhamsterin munasarja(CHO)-soluissa tuotettu rekombinantti humaanin osteogeenin proteiini 1. Ostigraft sisältää 1 g jauhetta, jossa on 3,3 mg eptotermin alfaa ja apuaineena naudan kollageenia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Osigraft toimitetaan valkoisena tai puhtaan valkoisena kuiva-aineena kullanruskeassa lasipullossa (pakkauskoko 1) pahviseen ulkopakkaukseen pakatussa läpipainopakkauksessa, jonka muodostaa muovialusta ja kansi.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanti

Puh. +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

Valmistaja

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa