

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Osigraft 3,3 mg, por csontimplantációhoz való szuszpenzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként 3,3 mg eptotermín alfa\*

\* Rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekből előállítva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por csontimplantációhoz való szuszpenzióhoz.

Fehér, csaknem fehér granulált por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A traumát követően legalább 9 hónapig össze nem forrt sípcsont kezelésére, érett csontrendszerű betegek esetében, ha a saját csontpótlással folytatott korábbi kezelés sikertelen volt, vagy a saját csontpótlás nem megoldható.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Az Osigraft-ot megfelelő képzettséggel rendelkező sebésznek kell alkalmaznia.

Az ajánlott adag felnőtteknek egy egyszeri alkalmazás. A csonthiány mértékétől függően egynél több 1 g-os injekciós üvegni Osigraft-ra lehet szükség. Az ajánlott maximális dózis nem haladhatja meg a 2 injekciós üveget, mivel a nagyobb dózisokat igénylő csonthiányok kezelésében a hatásosságot nem állapították meg.

#### Gyermekepopuláció

Az Osigraft alkalmazása gyermekek, (18 évnél fiatalabb) kamaszok és fejletlen csontszerkezetű egyének esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Az alkalmazás módja:

Intraosseális használat.

Az elkészített készítményt az előkészített csontfelszínnel érintkeztetve, a csonthiány helyén, közvetlen sebészeti beültetéssel alkalmazzák, majd a környező lágy szöveteket visszazárják az implantáció körül. Az ellenőrzött klinikai vizsgálatokból nyert tapasztalat a fraktúra helyének stabilizációjára korlátozódik az egyidejű intramedulláris szegecselés alkalmazásával.

1. Steril technika alkalmazásával vegye ki az injekciós üveget a csomagolásból.
2. Nyissa fel a műanyag kupakot és vegye ki a hullámlapot az injekciós üvegből.

Bánjon óvatosan a hullámlappal. A hullámlap szélei élesek, elvághatják vagy megsérthetik a kesztyűt.

3. Hüvelykujjával nyissa fel a kupak szélét. Amint a vákuum megszűnik, vegye le a kupakot, miközben az injekciós üveget függőlegesen tartja, hogy a por ne vesszen kárba.  
  
Ne vezessen be tűt a kupakon keresztül. Ha a kupakot tűvel átlyukasztja, a kupak anyagszemcséi beszennyezhetik a port.
4. Az orvosi készítmény alkalmazás előtti elkészítéséhez szükséges utasításokat lásd a 6.6 pontban.
5. Tisztítsa le a fibrózis, elhalt vagy sclerotikus szöveteket és megfelelően metssze le a csonttöréseket, hogy az elkészített Osigraft közvetlenül a vérző csonttal és az élő csontszövettel érintkezzen.
6. Biztosítson megfelelő haemostazist, hogy a beültetett anyag ne mozduljon el a műtési területről. Az Osigraft beültetése előtt szükség szerint végezzen öblítést. Amennyiben lehetséges, a műtési területen a sebési műveleteket a készítmény beültetése előtt kell elvégezni.
7. Steril eszközzel, például spatulával vagy Volkmann-kanállal helyezze az elkészített anyagot a csontos területre. Az felhasznált Osigraft mennyisége megközelítőleg feleljen meg a csonthiányos terület méretének.
8. Közvetlenül a beültetési területen ne alkalmazzon szívást vagy irrigációt, mivel ezzel eltávolíthatja az Osigraft részecskéit is. Amennyiben szükséges, a fölös folyadékot a beültetési terület mellett alkalmazott leszívással vagy óvatosan, steril szivaccsal történő felitatással távolítsa el.
9. A lágy szöveteket tetszőleges varróanyaggal zárja a készítményt tartalmazó csonthiány körül. A zárás meghatározó, hogy az implantátum rögzüljön a csonthiányos területen.
10. Miután a lágy szöveteket összezárta a csonthiány körül, szükség szerint végezzen irrigációt a területen, hogy eltávolítsa a szövetek zárása során elmozdult készítményt.
11. Ne helyezzen drént közvetlenül az implantáció területére. Ha szükséges, helyezzen el drént subcutan.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

Az Osigraft-ot tilos olyan betegek esetében használni, akiknél:

ismert a hatóanyaggal vagy a kollagénnel szembeni túlérzékenység;

fejletlen a csontrendszere;

ismert autoimmunbetegség áll fenn, ideértve a rheumatoid arthritist, a szisztémás lupus erythematosust, a sclerodermát, a Sjögren-szindrómát és a dermatomyositist/polymyositist;

aktív infekció lépett fel az össze nem forrt csontok területén vagy aktív szisztémás infekció áll fenn;

nem megfelelő a bőrrel való fedettség és az érképződés az össze nem forrt csontok területén;

csigolyatörés áll fenn;

résgyógyulások csontok találhatók patológiás törések, metabolikus csontbetegségek vagy daganatok következtében;

bármilyen daganat található a résgyógyulások csonttörések közelében;

kemoterápiás kezelést, sugárkezelést vagy immunszuppressziós kezelést alkalmaztak.

Az Osigraft alkalmazása gyermekek, (18 évnél fiatalabb) kamaszok és fejletlen csontszerkezetű egyének esetében ellenjavallt (lásd 4.2 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Osigraft semmilyen biomechanikai szilárdságot sem biztosít; amennyiben mechanikai stabilizáció szükséges, belső vagy külső rögzítéssel együtt kell alkalmazni. A külső rögzítés azonban esetleg nem biztosít elegendő immobilizációt. A résgyógyulások csontok elmozdulása hátráltathatja a törés gyógyulási folyamatát. Az ellenőrzött klinikai vizsgálatokból nyert tapasztalat a résgyógyulások sípcsont stabilizációjára korlátozódik intrameduláris szegecseles egyidejű alkalmazásával. A legtöbb esetben intrameduláris rögzítőket használtak.

Az Osigraft alkalmazása nem garantálja a gyógyulást, további beavatkozásra is szükség lehet.

A résgyógyulások területén beépített elmozdult anyag rendellenes csontképződést (ektópiás csontosodást) okozhat a környező szövetekben, esetleges komplikációkkal. Éppen ezért az Osigraft-ot csak megfelelő látási viszonyok és a legnagyobb körültekintés mellett lehet elhelyezni a csonthiányos területen. Különleges körültekintés szükséges az Osigraft bármilyen – sebírrigáció, a környező szövetek hibás zárása vagy a nem megfelelő haemostasis miatti – elszívargásának megakadályozására.

##### Antitestek

A nem gyógyuló sípcsonttörések vizsgálata során, az eptotermin alfa alkalmazását követően a betegek 66%-ában mutatták ki az OP-1 fehérjére reagáló antitestek jelenlétét. Az antitestek elemzése azt mutatta, hogy 9% rendelkezett semlegesítő hatással. A klinikai vizsgálatok során a klinikai eredménnyel, illetve nem kívánatos hatással nem lehetett asszociációt megfigyelni. Gondolni kell az Osigraftra adott immunválaszra és el kell végezni a megfelelő teszteket a szérum antitestek kimutatására azokban az esetekben, amikor immunológia hátterű nem kívánatos hatásra gyanakodnak, és amikor a készítmény hatástalan.

##### Ismételt alkalmazás

A készítmény ismételt alkalmazása nem javasolható. Az anti-OP-1 antitestek vizsgálata során bizonyos mértékű kereszt-reaktivitást mutattak ki a közeli rokon BMP-5 és BMP-6 csontépítő fehérjékkel. Az anti-OP-1 antitestek képesek legalább a BMP-6 *in vitro* biológiai aktivitásának a semlegesítésére. Ezért az eptotermin alfa ismételt alkalmazása esetén fennáll az endogén BMP fehérjékkel szembeni autoimmun válasz kialakulásának a veszélye.

##### Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás

Az Osigraft együttes alkalmazása egy szintetikus csontpótlóval növelheti a helyi gyulladás, a fertőzés, valamint a beültetett anyagok esetleges migrációjának veszélyét, ezért nem javasolt (lásd 4.5 pont).

#### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Az Osigraft jóváhagyását alátámasztó döntő fontosságú vizsgálat nem terjedt ki a szintetikus csontpótlók alkalmazására. A forgalomba hozatal utáni ellenőrzések adatai azt jelezték, hogy a készítmény együttes alkalmazása egy szintetikus csontpótlóval növelheti a helyi gyulladás, a fertőzés, valamint a beültetett anyagok esetleges migrációjának veszélyét, ezért ez nem javasolt.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a gyógyszerrel való kezelést megelőzően tájékoztatniuk kell sebészorvosukat a terhesség lehetőségéről.

### Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőknek javasolni kell egy hatékony fogamzásgátló módszer használatát a kezelést követő legalább 12 hónapig.

### Terhesség

Az állatkísérletekkel nem lehetett kizárni az anti-OP-1 antitesteknek az embrionális-magzati fejlődésre gyakorolt hatását (lásd 5.3 pont). Az OP-1 fehérjét semlegesítő antitestek potenciális megjelenésével kapcsolatban a magzatot érintő ismeretlen kockázatok miatt tilos az Osigraft terhesség alatti alkalmazása, kivéve, ha a potenciális előnyök kiegyenlítik a magzatot fenyegető potenciális kockázatokat (lásd 4.4 és 5.3 pont).

### Szoptatás

Állatkísérletekben kimutatták az IgG típusú anti-OP-1 antitestek anyatejbe történő kiválasztódását. Miután a humán IgG kiválasztódik az anyatejbe, és nem ismert a csecsemőket fenyegető potenciális ártalom, a nők az Osigraft-kezelés alatt nem szoptathatnak (lásd 5.3 pont). Szoptató anyák esetében csak akkor szabad az Osigraft-ot alkalmazni, ha a kezelőorvos úgy dönt, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat. Javallott a kezelést követően a szoptatás felfüggesztése.

### Termékenység

Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az eptotermin alfa hatással van a termékenységre.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

Nem értelmezhető.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az alábbi, mellékhatásokat leíró táblázat a klinikai vizsgálatok alatt megfigyelt és rögzített mellékhatások alapján került összeállításra. Spontán jelentések alapján hasonló mellékhatás spektrum került megállapításra, a klinikai vizsgálatok során megfigyeltnél szignifikánsan alacsonyabb előfordulási gyakorisággal. Néhány ezzel a készítménnyel kezelt beteg továbbá különböző nem kívánatos hatásokat tapasztalt, amelyek nemrégén történt ortopédiai beavatkozással hozhatóak kapcsolatba.

A mellékhatások besorolására a következő kategóriákat használjuk: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

| Szervrendszer kategória                                               | Mellékhatások                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | <b>Gyakori</b>                                                                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Csontképződés fokozódott<br>( <i>Heterotóp csontosodás / Myositis ossificans</i> ) |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Antitest teszt pozitív<br>( <i>Antitest képződés</i> )                             |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        | Műtétet követő erythema a seb helyén<br>( <i>Erythema</i> )                        |
|                                                                       | A beavatkozást követő érzékenység<br>( <i>Érzékenység</i> )                        |
|                                                                       | A beavatkozást követő duzzadás<br>( <i>Duzzadás</i> )                              |

## **4.9 Túladagolás**

Túladagolásról nem számoltak be.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésére való gyógyszerek, csont morfogenetikai fehérjék, ATC kód: M05BC02

Az Osigraft osteoinduktív és osteokonduktív gyógyszerkészítmény.

#### Hatásmechanizmus

A hatóanyag, az eptotermin alfa a csontvelőből, a periosteumból és az izomzatból az implantáció helyére vándorló alapszöveti sejtek differenciálódásának indukciója révén beindítja a csontképződést. Amint a sejtek felületéhez kapcsolódik, a hatóanyag sejtszintű események sorozatát indukálja, ami kondroblasztok és osteoblasztok képződéséhez vezet, amelyek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a csontképződés folyamatában. A kollagén mátrix oldhatatlan, és 75 – 425 µm mérettartományba tartozó részecskékből áll. Ez megfelelő biológiai kötőfelületet biztosít a hatóanyag által indukált, lehorgonyzást igénylő sejtproliferáció és differenciálódás folyamatához. A hatóanyag által indukált sejtszintű események a kollagén mátrixban zajlanak. A mátrix szintén osteokonduktív és lehetővé teszi, hogy a környező egészséges csont belenőjön a csonthiányos területbe.

#### Farmakodinámiás hatások

Az újonnan keletkezett csont mechanikailag és radiográfiásan a normál csonthoz hasonló. Az új csont újraépülése természetes módon zajlik, kialakul a kéreg és létrejönnek a velő elemei. Az Osigraft alkalmazása azonban nem garantálja a gyógyulást, további műtétre is szükség lehet.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A résagyógyulások sípcsont meghatározó vizsgálatában az Osigraft-ot a saját csontpótlással vetették össze; a primér hatásossági végpont a kezelés után 9 hónappal volt. A fájdalom és a teherbírás klinikai eredményei összehasonlíthatóak voltak a saját csontpótlással elértekkel (81% siker az Osigraft csoportban, és 77% siker a saját csontpótlásos csoportban). A radiografiás gyógyulási eredmények az Osigraft-tal kezelt csoportban kissé gyengébb volt a saját csontpótlásos kontrolcsoportéhoz képest (68%, illetve 79%).

### 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Emberben nem állnak rendelkezésre adatok a hatóanyag farmakokinetikájáról. Az Osigraft beültetésével végzett állatkísérletek eredményei azonban azt mutatják, hogy az eptotermin alfa hatóanyag szisztémásan nagyjából kimutathatatlan.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatmodellekben (patkányokkal, kutyákkal és főemlősökkel) egyszeri és ismételt dózissal folytatott vizsgálatokat. A vizsgálatok eredményei nem mutattak váratlan vagy szisztémás toxicitást a megfigyelési időszak alatt és az alkalmazást követően.

A patkányokkal folytatott kétéves subcutan implantációs vizsgálatban heterotóp csontfejlődést figyeltek meg, amint várható volt. A heterotóp csont hosszú távú jelenlétéhez sarcoma társult. Ez a hatás, amit szilárd anyag által kiváltott karcinogenezisnek neveznek, gyakran megfigyelhető volt patkányokban, amikor szilárd anyagokat (műanyagokat vagy fémeket) ültettek be subcutan.

Baleseti vagy sebészeti traumát követően emberekben általános a heterotóp csontképződés. Heterotóp csontképződés az Osigraft alkalmazását követően is előfordulhat (lásd 4.8 pont). A bizonyítékok azonban arra utalnak, hogy emberekben a heterotóp csontképződéshez nem társul sarcoma.

Az anti-OP-1 antitesteknek a csontok gyógyulására gyakorolt hatását kutyákon tanulmányozták, két hosszú csont sérülésének ismételt implantációval való kezelését követően. E nem klinikai vizsgálat

során a radiológiai és hisztológiai vizsgálatok eredményei a csontok gyógyulását mutatták egyazon állatnál mind az első, mind az ismételt expozíció esetében. Mindkét expozíciót követően kimutatták az OP-1 és az 1. típusú szarvasmarhacsont-kollagén elleni antitesteket. Az antitestek csúcskoncentrációja a második implantációt követően magasabb volt. Az utánkövetéses időszakban az antitestek szintjei a kiindulásiértékhez közelítve csökkentek.

Az eptotermin alfa expozíciónak a pre- és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásaival foglalkozó kontrollos vizsgálatokat nyúlmodellen végezték. Az eptotermin alfát Freund-adjuvánsban először subcutan alkalmazták, 14 és 28 nap elteltével adott emlékeztető dózissal. Rendszeres időközönként vér- és tejmintákat vettek, amelyeket ELISA (solid phase enzyme-linked immunoassay) módszerrel elemezték. Az eptotermin alfával szembeni, kimutatható IgG és IgM antitest-szintek alakultak ki, és azt minden érintett felnőtt állat plazmájában megtalálták. Az összegyűjtött magzati és köldökzsinórvér szérumában talált eptotermin alfával szembeni antitestek szintje megfelelt az anya vérében kimutatható szintnek. A terhesség és a szoptatás ideje alatt a felnőtt állatokban és az utódokban is kimutathatók voltak az antitestek. A posztnatális fázisú vizsgálatban a 28. laktációs napig kimutatható volt a tejben az IgG osztályú anti-OP-1 antitestek szignifikánsan magas titerre (lásd 4.6 pont).

Az OP-1 immunizált csoport alomjaiban a magzati fejlődési rendellenességek statisztikailag szignifikáns növekedése (a szegycsont és a bordák szabálytalan ízesülése) volt látható. Egy másik vizsgálatban az immunizált felnőtt nőstények esetében a 14.-21. laktációs nap között – a kontroll állatokkal összevetve – a testtömegnövekedés eltérése volt megfigyelhető. A megfigyelési időszak alatt a kezelt csoportban az utódok tömege kisebbnek bizonyult, mint a kontrollcsoportban. A késztermék humán alkalmazásával kapcsolatban ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége továbbra is bizonytalan (lásd 4.6 pont).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Szarvasmarha kollagén (vákuumban szárított).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

Az elkészített gyógyszert azonnal fel kell használni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszközök a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz**

Por injekciós üvegben (I. Típusú, boroszilikát), dugóval (butilgumi) és kupakkal (alumínium) lezárva.

Az elsődleges csomag sterilitását buborékfóliával lezárt, két (belső és külső) műanyag tálcából és fedélből álló csomagolás biztosítja.

A csomag 1 injekciós üveg adagot tartalmaz.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### Elkészítés

Felhasználás előtt minden injekciós üvegnyi Osigraft-ot 2-3 ml steril 9 mg/ml nátrium-klorid oldatban (0,9 m/v%) kell feloldani. A steril nátrium-klorid oldatos injekciót valamint az Osigraft injekciós üveg tartalmát egy steril tálban kell önteni, és egy steril spatula vagy Volkmann-kanál segítségével összekeverni. Amikor az injekciós üveg tartalmát kiüríti, ne ütögesse meg az alját, nehogy eltörjön az üveg. Elkészítés után a csontimplantációhoz való egyszer alkalmazható szuszpenziót azonnal fel kell használni.

### Alkalmazás

Az elkészítés után az Osigraft állaga a nedves homokéra hasonlít, ami lehetővé teszi implantációját és a csonthiányos területen való elhelyezését.

### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Írország

Tel +353 87 9278653  
[medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/01/179/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001/05/18  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011/05/18

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI  
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT FELTÉTELEK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Olympus Biotech Corporation  
9 Technology Drive  
West Lebanon  
NH 03784  
USA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK, ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (ld. I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2 1.0 verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelési Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítést.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet a jelenleg érvényes Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel, ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a továbbiakban is köteles három évente időszakos naprakész biztonsági jelentéseket (PSUR) benyújtani.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

#### **A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. GYÓGYSZER NEVE

Osigraft 3,3 mg, por csontimplantációhoz való szuszpenzióhoz.  
eptotermín alfa.

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 3,3 mg eptotermín alfa\*.

\* Rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekből előállított fehérje.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szarvasmarha kollagén.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por implantációhoz való szuszpenzióhoz.  
1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Csontimplantációhoz.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó!

Az elkészített gyógyszert azonnal fel kell használni.

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

A fel nem használt készítményt vagy hulladékot a helyi előírásokkal összhangban kell megsemmisíteni.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Írország

Tel +353 87 9278653  
[medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/01/179/001

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|-----------------------------------|

Gy.sz.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| Braille-írás feltüntetése alól felmentve. |
|-------------------------------------------|

|          |                                                                                                                 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK<br/>FÓLIA AZ INJEKCIÓS ÜVEG (KÜLSŐ) BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁHOZ</b> |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|           |                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------|
| <b>1.</b> | <b>A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)</b> |
|-----------|---------------------------------------------------|

Osigraft 3,3 mg por csontimplantációhoz való szuszpenzióhoz.  
eptotermín alfa.  
Csontban történő alkalmazás.

|           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| <b>2.</b> | <b>HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE</b> |
|-----------|----------------------------------|

3,3 mg eptotermín alfa

|           |                                 |
|-----------|---------------------------------|
| <b>3.</b> | <b>SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA</b> |
|-----------|---------------------------------|

Szarvasmarha kollagén

|           |                                   |
|-----------|-----------------------------------|
| <b>4.</b> | <b>GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM</b> |
|-----------|-----------------------------------|

Por csontimplantációhoz való szuszpenzióhoz  
1 injekciós üveg

|           |                                                                              |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5.</b> | <b>AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS<br/>MÓDJA(I)</b> |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|

Csontimplantációhoz.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

|           |                                                                                              |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6.</b> | <b>KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT<br/>GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI</b> |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|           |                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>7.</b> | <b>TOVABBI KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES</b> |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|

|           |                     |
|-----------|---------------------|
| <b>8.</b> | <b>LEJÁRATI IDŐ</b> |
|-----------|---------------------|

EXP

|           |                                      |
|-----------|--------------------------------------|
| <b>9.</b> | <b>KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK</b> |
|-----------|--------------------------------------|

Hűtőszekrényben tárolandó!  
Az elkészített gyógyszert azonnal fel kell használni.

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Írország

Tel +353 87 9278653  
[medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/01/179/001

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|-----------------------------------|

Gy.sz.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Osigraft  
eptotermin alfa

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

3,3 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Osigraft 3,3 mg, por csontimplantációhoz való szuszpenzióhoz eptotermín alfa

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Osigraft és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Osigraft alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Osigraft-ot
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Osigraft-ot tárolni?
6. További információk

#### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER OSIGRAFT ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

Az Osigraft egy ún. morfogenetikai csontfehérje (morphogenic protein, BMP) gyógyszer. Az ilyen típusú gyógyszer az orvos által alkalmazott (beépített) területen új csont képződését teszi lehetővé.

Az Osigraft felnőtt betegekben legalább 9 hónapig nem gyógyuló sípcsonttörések kezelésére használható olyan esetekben, amikor a saját csontpótlással (a csípőcsontból vett pótlás) folytatott kezelés eredménytelen volt, illetve az nem alkalmazható.

#### **2. TUDNIVALÓK AZ OSIGRAFT ALKALMAZÁSA ELŐTT**

##### **Ne alkalmazza az Osigraft-ot**

- ha allergiás az eptotermín alfára vagy a kollagénra, vagy az Osigraft egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).
- ha az Ön kamasz, és csontozata még nem teljes mértékben kifejlett (még növekedésben van).
- ha Ön gyermek (18 év alatti)
- ha autoimmun betegsége van (a saját szövetei által indukált vagy azokat támadó betegség), ideértve a rheumatoid arthritist, a szisztémás lupus erythematosust, sclerodermát, a Sjögren-szindrómát és a dermatomyositist/ polymyositist.
- ha a részgyógyulós területen aktív infekciója (gyulladás és váladékozás a sérült területen) vagy aktív szisztémás infekciója van.
- ha orvosa azt állapítja meg, hogy (a törés területén) nem elégséges a bőrfedés és a beavatkozás területén nem kielégítő a vérrellátás.
- csigolyatörés (gerinctörés) esetén.
- patológiás (betegség miatti) törések után, metabolikus csontbetegségek vagy daganatok következtében össze nem forrt csontok kezelésére.
- ha bármilyen daganat van az össze nem forrt csontok közelében.
- ha ön kemoterápiás kezelést, sugárkezelést vagy immunszuppressziós kezelést kap.

##### **Az Osigraft fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

Az Osigraft alkalmazásával kapcsolatos alábbi óvintézkedéseket meg kell beszélnie orvosával.

Az Osigraft, a kezelés részeként, elősegíti az új csont képződését részgyógyulások törés területén, és ehhez speciális orvosi eszközökre van szükség, amelyek a gyógyulási folyamat alatt stabilizálják a törött csontot.

Az Osigraft alkalmazása nem garantálja a gyógyulást, további műtetre is szükség lehet.

A műtét során különös figyelmet fordítanak arra, hogy az Osigraft ne szivárogon be a környező szövetekbe, nehogy a kezelt területen kívül máshol is új csontszövet fejlődjön.

Előfordulhat, hogy az Osigraft-tal való kezelést követően új antitestek képződnek az Ön testében. Az antitestek különféle betegségek, pl. vírusfertőzések gyógyulási folyamatának részeként az emberi testben termelődő speciális fehérjék. Az antitestek gyakran képződnek egyes gyógyszerekkel történő kezelés hatására, a test reakciójaként. Az Osigraft ezen gyógyszerek egyike. Nem bizonyított, hogy ezek az újonnan képződött antitestek bármilyen káros hatással volnának a betegekre. Orvosa figyelemmel kíséri Önt, ha bármilyen orvosi gyanú merül fel új antitestek képződésére.

Az Osigraft ismételt alkalmazása nem javasolt, mert különböző időszakokban történő több orvosi beavatkozást vizsgáló klinikai kísérletet nem végeztek. Laboratóriumi vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyógyszer eptotermis alfa komponense hatására képződő antitestek reakcióba tudtak lépni hasonló antitestekkel, amelyeket a test természetes módon képez. Ezeknek az antitesteknek a hosszú távú hatása nem ismert.

Az Osigraft együttes alkalmazása egy szintetikus csontpótlóval növelheti a helyi gyulladás, a fertőzés, valamint a beültetett anyagok esetleges migrációjának veszélyét, ezért nem javasolt.

#### **A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

#### **Terhesség és szoptatás**

Terhesség alatt az Osigraft csak akkor alkalmazható, ha ennek várt előnyei az anya részére várhatóan meghaladják a meg nem született gyermeket fenyegető lehetséges kockázatokat. Ezt az Ön sebészorvosa dönti el. Fogamzóképes nők az Osigraft-tal folytatott kezelést megelőzően tájékoztassák orvosukat a terhesség lehetőségéről. A fogamzóképes nőknek azt tanácsoljuk, hogy a kezelést követően legalább 12 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást.

A gyógyszernek a szoptatott csecsemőkre kifejtett lehetséges káros hatása nem ismert. Az Osigraft-tal történő kezelést közvetlenül követő időszakban nem szoptathat. Ha Ön szoptató anya, csak akkor szabad az Osigraft-ot alkalmazni, ha orvosa úgy dönt, hogy az Önt érintő előnyök felülmúlják a gyermekét érintő kockázatokat.

#### **Fontos információk az Osigraft egyes összetevőiről**

Az Osigraft szarvasmarha kollagént tartalmaz. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha tudja, hogy túlérzékeny a kollagénnel.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ OSIGRAFT-OT**

Az Osigraft-ot csak megfelelően képzett sebész alkalmazza. Ez általában teljes altatás alatt történik, hogy Ön ne legyen ébren a műtét alatt. A csonthiány (a törött csontban lévő rés) mértékétől függően egy vagy két injekciós üvegnyi Osigraft alkalmazására lehet szükség. A beavatkozás során az Osigraft közvetlenül a sérülés helyére, a sérült csont felszínén kerül alkalmazásra. A csontot körülvevő izomszövetek és az izmon lévő bőr lezárásra kerül a beépített gyógyszer körül.

Ezen gyógyszer maximális ajánlott dózisa 2 injekciós üveg (2g), mivel a nagyobb dózisok hatásossága nem került megállapításra.

#### 4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Osigraft is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alább felsorolt lehetséges mellékhatások gyakorisága a következő rendszer szerint került besorolásra:

- nagyon gyakori (10-ből több, mint 1 embernél jelentkezik)
- gyakori (100-ból 1-10 embernél jelentkezik)
- nem gyakori (1000-ból 1-10 embernél jelentkezik)
- ritka (10 000-ből 1-10 embernél jelentkezik)
- nagyon ritka (10 000-ből kevesebb, mint 1 embernél jelentkezik)
- nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Klinikai vizsgálatokban az alábbi nemkívánatos hatásokról számoltak be.

A gyakran előforduló mellékhatások többek között az alábbiak voltak:

- a sebhely elszíneződése,
- erythema (bőrpír),
- érzékenység és a beültetési terület duzzanata,
- heterotóp csontképződés / myositis ossificans (csontképződés a törés területén kívül).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

#### 5. HOGYAN KELL AZ OSIGRAFT-OT TÁROLNI?

Ezt a gyógyszert kizárólag kórházak és speciális klinikák kapják. A kórházi gyógyszerész vagy sebész felelős a termék megfelelő tárolásáért, mind a felhasználást megelőzően mind a kezelés során, valamint a megmaradt termék megfelelő megsemmisítéséért.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C).

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

#### 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

##### Mit tartalmaz az Osigraft

A készítmény hatóanyaga az eptotermin alfa, rekombináns humán oszteogén fehérje 1, amelyet rekombináns kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekben állítanak elő. Egy üvegcske Osigraft 1 g port tartalmaz, amelyben 3.3 mg eptotermin alfa és szarvasmarha kollagén segédanyag található.

##### Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Osigraft fehér-törtfehér színű por, amit (csomagonként 1 db) borostyánsárga injekciós üvegben, műanyag tálcából és tetőből álló buboréksomagolásban és külső csomagolásban szállítanak.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja  
Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Írország

Tel +353 87 9278653  
[medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

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

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt