ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osigraft 3,3 mg, polvere per sospensione per impianto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna fiala contiene 3,3 mg di eptotermin alfa*

* Prodotta nelle cellule ovariche di Criceto Cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione per impianto.

Polvere granulare bianca o quasi biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle fratture tibiali conseguenti a trauma che non si siano consolidate a distanza di almeno 9 mesi, in pazienti dallo scheletro formato, nei casi in cui il trattamento con innesto autologo non abbia funzionato o non sia stato possibile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso di Osigraft deve essere riservato ad un chirurgo adeguatamente preparato al suo utilizzo.

La dose raccomandata è un'unica somministrazione in pazienti adulti. A seconda delle dimensioni del difetto osseo potrà essere necessaria più di una fiala da 1 g di Osigraft. La dose massima raccomandata non deve superare le 2 fiale, dato che non è ancora stata stabilita l'efficacia del trattamento delle mancate consolidazioni che richiedano dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

Osigraft è controindicato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) e nelle persone con struttura ossea non completamente sviluppata (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione:

Uso intraosseo

Il prodotto ricostituito è somministrato tramite posizionamento chirurgico diretto presso il sito non consolidato in contatto con la superficie ossea preparata. I tessuti molli circostanti vengono quindi chiusi attorno all'impianto. L'esperienza di trial clinici controllati è limitata alla stabilizzazione della frattura tramite inchiodamento intramidollare.

1. Usando una tecnica sterile, togliere la fiala dalla confezione.
2. Sollevare il coperchio in plastica e togliere la protezione dalla fiala. Maneggiare con cura la protezione della fiala, i cui bordi sono affilati e possono tagliare o danneggiare i guanti.

3. Fare leva col pollice sul bordo del tappo per sollevarlo. Una volta eliminato il sottovuoto, togliere il tappo della fiala tenendo quest'ultima diritta, per evitare perdite della polvere.

Non inserire un ago attraverso il tappo. Perforando il tappo si rischia la contaminazione della polvere con le particelle del materiale del tappo.
4. Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.
5. Sbrigliare il tessuto fibroso, necrotico o sclerotico e decorticare i frammenti ossei in maniera appropriata affinché Osigraft, ricostituito, si trovi a diretto contatto con l'osso sanguinante e con tessuto osseo vitale.
6. Accertarsi che vi sia adeguata emostasi affinché il materiale impiantato non si distacchi dalla sede chirurgica. Irrigare secondo necessità prima di impiantare Osigraft. Se possibile, completare tutte le manipolazioni chirurgiche della sede prima di impiantare il prodotto.
7. Applicare il prodotto ricostituito al sito osseo debitamente preparato utilizzando uno strumento sterile come una spatola o una curette. La quantità di Osigraft usata deve approssimarsi alle dimensioni del difetto osseo.
8. Non ricorrere ad aspirazione od irrigazione diretta presso la sede dell'impianto, altrimenti si rischia il distacco delle particelle di Osigraft. Asportare il fluido in eccesso, se necessario, aspirando accanto alla sede dell'impianto, oppure tamponando con attenzione l'area interessata con l'ausilio di una spugna sterile.
9. Richiudere i tessuti molli che circondano il difetto ora contenente il prodotto, usando il materiale di sutura di preferenza. La chiusura si rivela critica per l'ottimale contenimento dell'impianto entro l'area del difetto osseo.
10. Dopo aver richiuso i tessuti molli attorno al difetto osseo, irrigare il campo se ciò risulta necessario per asportare eventuali residui del prodotto che possono essersi staccati nel corso della chiusura dei tessuti molli.
11. Non collocare alcun drenaggio presso la sede dell'impianto. Se si rende necessario il drenaggio, applicarlo in sede sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Osigraft non deve essere usato nei pazienti:

con nota ipersensibilità al principio attivo o al collagene;

dallo scheletro non ancora completamente formato;

con disturbi autoimmuni accertati, compresi l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la sindrome di Sjögren e la dermatomiosite/polimiosite;

con infezione in corso presso la sede di mancata consolidazione o infezione sistemica in corso;

con insufficiente copertura cutanea e vascolarizzazione della sede di mancata consolidazione;

che presentano fratture della colonna vertebrale;

con mancata consolidazione dovuta a fratture patologiche, osteopatia metabolica o tumori;

con un tumore in prossimità della sede di mancata consolidazione;

sottoposti a chemioterapia, radioterapia o immunosoppressione.

Osigraft è controindicato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) e nelle persone con struttura ossea non completamente sviluppata (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Precauzioni per l'uso

Osigraft non fornisce alcuna resistenza biomeccanica e pertanto deve essere usato insieme a dispositivi per la fissazione interna od esterna, ove si richieda un iniziale meccanismo di stabilizzazione.

Tuttavia, la fissazione esterna può non fornire immobilizzazione sufficiente. Il movimento nella sede della mancata consolidazione può interrompere la guarigione. L'esperienza tratta da studi clinici controllati è limitata alla stabilizzazione della frattura tibiale non consolidata mediante concomitante osteosintesi endomidollare. Nella maggior parte dei casi, sono stati utilizzati chiodi endomidollari bloccati.

L'uso di Osigraft non garantisce il risanamento né esclude la possibilità di ulteriore intervento chirurgico.

Il materiale impiantato dislocatosi dal sito di mancata consolidazione può causare l'ossificazione ectopica nei tessuti circostanti, con possibili complicanze. Pertanto, Osigraft può solo essere somministrato nella sede del difetto sotto adeguato controllo visivo e prestando la massima attenzione. Si deve prestare particolare attenzione ad evitare qualsiasi tipo di spandimento di Osigraft dovuto ad irrigazione della ferita, chiusura inadeguata dei tessuti circostanti o emostasi insufficiente.

Anticorpi

Nello studio sulla non-unione (pseudoartrosi) tibiale, effettuato dopo la somministrazione di eptotermin alfa, sono stati evidenziati anticorpi contro la proteina OP-1 nel 66% dei pazienti. L'analisi di questi anticorpi ha mostrato che il 9% aveva proprietà neutralizzanti. Negli studi clinici non si è osservata alcuna associazione con gli esiti clinici o con gli eventi avversi. Qualora si sospettasse un effetto indesiderato di origine immunologica o l'impianto risultasse inefficace, verificare l'eventuale presenza di una reazione immunitaria verso il prodotto effettuando le analisi atte ad evidenziare la presenza di anticorpi nel siero.

Uso ripetuto

Si sconsiglia l'uso ripetuto del prodotto. Gli studi effettuati con gli anticorpi anti-OP-1 hanno dimostrato un certo grado di reattività crociata con le proteine BMP strettamente correlate BMP-5 e BMP-6. Gli anticorpi anti-OP-1 hanno la capacità di neutralizzare l'attività biologica *in vitro* almeno di BMP-6. Quindi, la ripetuta somministrazione di eptotermin alfa potrebbe comportare il rischio di sviluppare un'autoimmunità nei confronti delle proteine BMP endogene.

Interazioni con altri medicinali

L'impiego di Osigraft con un riempitivo osseo sintetico potrebbe provocare un aumento del rischio di infiammazione e infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati, pertanto è sconsigliabile (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lo studio clinico che ha portato all'approvazione di Osigraft non includeva l'impiego di riempitivi ossei sintetici. I risultati di farmacovigilanza postmarketing hanno indicato che l'uso combinato del prodotto con un riempitivo osseo sintetico potrebbe provocare un aumento del rischio di infiammazione, infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati, e non è quindi raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono informare il chirurgo della possibilità di una gravidanza prima di sottoporsi al trattamento con il medicinale.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Alle donne in età fertile deve essere consigliato l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci per almeno 12 mesi dalla fine del trattamento.

Gravidanza

Sono stati condotti studi sugli animali che non possono escludere un'influenza degli anticorpi anti-OP-1 sullo sviluppo dell'embrione e del feto (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sui rischi a carico del feto associati allo sviluppo potenziale di anticorpi ad azione neutralizzante nei confronti della proteina OP-1, Osigraft non deve essere utilizzato in gravidanza ad eccezione dei casi in cui il potenziale beneficio giustifichi i rischi potenziali per il feto (vedere i paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento al seno

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato l'escrezione nel latte di anticorpi anti-OP-1 di classe IgG. Dal momento che l'IgG umana viene escreta nel latte materno e il rischio potenziale per il nascituro non è noto, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con Osigraft (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati sull'escrezione dell'eptotermin alfa nel latte materno. Di conseguenza, Osigraft andrà somministrato in fase di allattamento solo se secondo il medico curante i benefici giustificano i rischi. Si consiglia di sospendere l'allattamento dopo il trattamento.

Fertilità

Non esiste alcuna prova indicante che l'eptotermin alfa altera la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente riportante le reazioni avverse è stata redatta sulla base delle reazioni osservate e registrate durante studi clinici. Una tipologia simile di reazioni avverse è stata registrata dalle segnalazioni spontanee, con un'incidenza significativamente minore rispetto a quella rilevata negli studi clinici. Alcuni pazienti trattati con questo prodotto hanno inoltre riportato di aver riscontrato diversi effetti indesiderati associati al recente intervento di chirurgia ortopedica.

Le categorie seguenti sono usate per classificare le reazioni avverse per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non è possibile determinarla sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse Comuni
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Maggiore formazione ossea (<i>Ossificazione eterotopica/Miosite ossificante</i>)
Esami diagnostici	Positivo al test degli anticorpi (<i>Formazione di anticorpi</i>)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni della procedura	Eritema postoperatorio nella zona della ferita (<i>Eritema</i>)
	Dolorabilità post-procedurale (<i>Dolorabilità</i>)
	Gonfiore post-procedurale (<i>Gonfiore</i>)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle patologie ossee, proteine ossee morfogenetiche, codice ATC: M05BC02.

Osigraft è un prodotto medicinale osteoinduttivo ed osteoconduttivo.

Meccanismo di azione

Eptotermin alfa, il principio attivo, avvia la formazione ossea mediante l'induzione della differenziazione cellulare delle cellule mesenchimali, attratte verso la sede dell'impianto dal midollo osseo, dal periostio e dal muscolo. Una volta legatosi alla superficie cellulare, il principio attivo induce una cascata di eventi cellulari che portano alla formazione di condroblasti ed osteoblasti, i quali assolvono una funzione cruciale nel processo di formazione ossea. La matrice di collagene è insolubile e consiste di particelle con dimensioni fra 75 e 425µm. In tal modo si fornisce un'appropriata impalcatura biorassorbibile per i processi, indotti dal principio attivo, di proliferazione e differenziazione delle cellule che necessitano di un ancoraggio, e per gli eventi cellulari, sempre indotti dal principio attivo, che avvengono all'interno della matrice di collagene. La matrice è inoltre osteoconduttiva e consente la crescita ossea dal tessuto osseo sano circostante verso l'area interna che ne difetta.

Effetti farmacodinamici

Il nuovo osso così formatosi risulta meccanicamente e radiograficamente paragonabile al normale tessuto osseo. Il nuovo osso si rimodella in modo naturale con la formazione dell'osso corticale e la generazione degli elementi midollari. Tuttavia, l'uso di Osigraft non è garanzia di risanamento e potranno risultare necessari ulteriori interventi chirurgici.

Efficacia e sicurezza cliniche

Lo studio clinico registrativo sulla mancata consolidazione tibiale ha paragonato Osigraft all'innesto di osso autologo con un parametro primario di efficacia a 9 mesi post-trattamento. Gli esiti clinici relativi al dolore ed alla capacità di sostenere il carico erano simili al gruppo di controllo con l'innesto di osso autologo (successo dell'81% nel gruppo Osigraft, successo del 77% nel gruppo dell'innesto di osso autologo). I risultati radiografici nel gruppo trattato con Osigraft erano leggermente inferiori a quelli del gruppo di controllo con innesto di osso autologo (rispettivamente il 68% e il 79%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non vi sono dati sulla farmacocinetica del principio attivo nell'uomo. Tuttavia, i risultati degli studi condotti su animali utilizzando Osigraft dimostrano come il principio attivo eptotermin alfa quasi non sia rilevabile a livello sistemico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Si sono eseguiti studi monodose e con somministrazione ripetuta su svariati modelli animali (ratti, cani, primati). I risultati di questi studi non hanno portato ad effetti inattesi o sistemici di tossicità durante il periodo di osservazione e dopo la somministrazione.

In uno studio a 2 anni con impianto sottocutaneo praticato nei ratti è stata osservata, come previsto, la formazione di osso eterotopico. Il sarcoma pure osservato è stato associato alla prolungata presenza dell'osso eterotopico. Questo effetto, conosciuto come carcinogenicità allo stato solido, è stato osservato frequentemente nei ratti in cui si sono impiantati materiali solidi (plastica o metallo) in sede sottocutanea.

L'ossificazione eterotopica avviene frequentemente nell'uomo dopo trauma accidentale o chirurgico. Può anche insorgere dopo l'uso (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, l'ossificazione eterotopica non è associata a sarcoma nell'uomo.

L'effetto degli anticorpi anti-OP-1 sul processo di guarigione ossea è stato studiato nei cani nel caso di due difetti ossei delle ossa lunghe trattate con ripetuti impianti. I risultati degli esami radiologici ed istologici di questo studio non clinico hanno dimostrato una guarigione ossea con l'esposizione iniziale e ripetuta nello stesso animale. Sono stati evidenziati anticorpi contro la proteina OP-1 e collagene osseo bovino di tipo 1 dopo entrambe le esposizioni; il picco di concentrazione di anticorpi era più alto dopo il secondo impianto. I livelli anticorpali sono diminuiti verso il livello base durante il periodo di follow-up.

Sono stati effettuati degli studi controllati sugli effetti dell'esposizione all'epitoterminali alfa sullo sviluppo pre- e postnatale su modelli di coniglio. Dapprima è stata somministrata epitoterminali alfa con adiuvante di Freund per via sottocutanea con dosi di richiamo dopo 14 e 28 giorni. Si sono prelevati campioni di sangue e di latte a intervalli regolari, che sono stati analizzati utilizzando un test di immunoassorbimento enzimatico in fase solida (ELISA). Si sono sviluppati livelli rilevabili di anticorpi IgG e IgM nei confronti dell'epitoterminali alfa che sono stati evidenziati nel siero di tutti gli animali adulti esposti. I livelli degli anticorpi sviluppati nei confronti dell'epitoterminali alfa rilevati nel siero ricavato da sangue prelevato dal feto e dal cordone ombelicale corrispondevano a quelli del sangue materno. Sono stati rilevati anticorpi negli adulti e nella prole durante la gestazione e l'allattamento. Sono stati riscontrati titoli significativamente elevati di anticorpi anti-OP-1 di classe IgG nel latte per tutta la durata dello studio effettuato nella fase post-natale fino al giorno 28 di allattamento (vedere paragrafo 4.6).

È stato osservato un aumento statisticamente significativo di malformazioni fetali (malallineamento delle sternebre) nella cucciolata del gruppo OP-1-immunizzato. In un altro studio si è osservata una differenza nell'aumento del peso corporeo nelle femmine adulte immunizzate tra il giorno 14 e il giorno 21 di allattamento rispetto agli animali del gruppo di controllo. Il peso della prole nel gruppo trattato risultava inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo durante il periodo di osservazione. Le implicazioni cliniche di tali osservazioni per l'uso nell'uomo del prodotto finito restano incerte (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Collagene bovino (essiccato a vuoto).

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di comparabilità, questo prodotto non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare immediatamente il prodotto una volta ricostituito.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Polvere in una fiala di vetro (Tipo 1, borosilicato), sigillata con un tappo (gomma butile) e una protezione in alluminio.

La confezione primaria viene mantenuta sterile all'interno di una vaschetta blister che comprende due vassoi di plastica e due coperchi (uno interno ed uno esterno).

1 flaconcino per confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

Ciascuna fiala di Osigraft, prima dell'uso, va ricostituita con 2-3 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio alla concentrazione di 9mg/ml (0,9% p/v). Una soluzione sterile di cloruro di sodio per iniezione e il contenuto della fiala di Osigraft vanno trasferiti in una vaschetta sterile e miscelati con l'ausilio di una spatola o una curette sterili. Per evitare rotture, non picchiare sul fondo della fiala quando si trasferisce il contenuto. Dopo la ricostituzione, la sospensione monouso per l'impianto dovrebbe essere utilizzata immediatamente.

Somministrazione

Una volta ricostituito, Osigraft ha la consistenza di sabbia bagnata, il che facilita il suo impianto e la collocazione nella sede di difetto osseo.

Smaltimento

Qualsiasi prodotto non utilizzato o di rifiuto va smaltito in conformità alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanda

Tel ++353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/179/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 18 05 2001
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione 18.05.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
USA

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.0 del Piano di gestione del rischio (RMP) incluso nel Modulo 1.8.2 della autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento dell'RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento dell'RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, deve essere presentato un RPM aggiornato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio continuerà a fornire i Rapporti Periodici di aggiornamento sulla Sicurezza (PSURs) ogni tre anni.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Osigraft 3,3 mg, polvere per sospensione per impianto.
eptotermin alfa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 3,3 mg di eptotermin alfa*.
*Prodotta nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Collagene bovino.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per sospensione per impianto
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intraosseo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi prodotto non utilizzato o di rifiuto deve essere smaltito in conformità alle disposizioni locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Irlanda

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/179/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per l'assenza della dicitura in Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PELLICOLA PER IL BLISTER (ESTERNO) PER il flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Osigraft 3,3 mg, polvere per sospensione per impianto.
eptotermin alfa.
Usa intraosseo.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

3,3 mg di eptotermin alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Collagene bovino.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per sospensione per impianto.
1 flaoncino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usa intraosseo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi prodotto non utilizzato o di rifiuto deve essere smaltito in conformità alle disposizioni locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanda

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/179/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per l'assenza della dicitura in Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Osigraft
eptotermin alfa

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3,3 mg

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTENTE

Osigraft 3,3 mg, polvere per sospensione per impianto eptotermin alfa

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Osigraft e a che cosa serve
2. Prima di usare Osigraft
3. Come usare Osigraft
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Osigraft
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È OSIGRAFT E A CHE COSA SERVE

Osigraft è un tipo di medicina nota come proteina morfogenetica dell'osso (BMP). Questo gruppo di medicine induce la crescita di nuovo tessuto osseo nel punto in cui vengono collocate (posizionate) dal chirurgo.

Osigraft è impiantato in pazienti adulti con fratture della tibia che non si siano consolidate a distanza di almeno 9 mesi, nei casi in cui il trattamento con innesto di osso autologo (trapianto di osso dall'anca del paziente stesso) non abbia funzionato o non sia idoneo.

2. PRIMA DI USARE OSIGRAFT

Non usi Osigraft

- in caso di allergia all'eptotermin alfa o al collagene, eccipiente di Osigraft (vedere paragrafo 6).
- in adolescenti con scheletro non ancora completamente formato (ancora in fase di crescita).
- in bambini (di età inferiore a 18 anni).
- se si è affetti da un disordine autoimmune (malattia derivante da o che affligge i tessuti), compresi artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, sindrome di Sjögren e dermatomiosite/polimiosite.
- se vi è un'infezione in corso nella zona di mancata consolidazione (infiammazione e drenaggio nella sede della ferita) oppure se sussiste un'infezione sistemica.
- se il medico ritiene che vi sia insufficiente cute per ricoprire la sede della frattura o insufficiente apporto di sangue al sito dell'intervento chirurgico.
- per fratture della colonna vertebrale.
- nel trattamento di mancata consolidazione dovuta a fratture patologiche (associate a malattia), malattie ossee metaboliche o tumori.
- in presenza di tumori in prossimità del luogo di mancata consolidazione.
- se sono in corso trattamenti di chemioterapia, radioterapia o immunosoppressione.

Faccia attenzione con Osigraft soprattutto

Le seguenti precauzioni circa l'uso di Osigraft andranno discusse con il medico.

Osigraft stimola la crescita di nuovo tessuto osseo come parte del trattamento di una frattura con mancata consolidamento e necessita del supporto di dispositivi chirurgici specializzati per stabilizzare l'osso fratturato durante la guarigione.

L'uso di Osigraft non garantisce il risanamento né esclude la possibilità di ulteriore intervento chirurgico.

Si deve prestare particolare attenzione durante l'intervento chirurgico, per evitare qualsiasi tipo di spandimento di Osigraft nei tessuti circostanti al fine di evitare la possibilità che il nuovo tessuto osseo cresca all'esterno della posizione non consolidata trattata.

C'è la possibilità che si formino nuovi anticorpi nell'organismo in seguito al trattamento con Osigraft. Gli anticorpi sono proteine speciali prodotte dal corpo umano come parte del processo di guarigione in varie patologie, come ad esempio le infezioni virali. Spesso, gli anticorpi si formano nell'ambito della risposta dell'organismo al trattamento con determinati medicinali, tra cui Osigraft. Questi anticorpi sono risultati innocui per i pazienti. Il paziente sarà tuttavia monitorato dal proprio medico nel caso in cui ci sia il sospetto della formazione di nuovi anticorpi.

Si sconsiglia l'uso ripetuto di Osigraft, poiché non sono stati eseguiti su pazienti studi clinici di più trattamenti chirurgici in periodi diversi. Studi di laboratorio hanno mostrato che gli anticorpi anti-εptotermin alfa, componente di questo medicinale, potrebbero reagire con anticorpi simili prodotti naturalmente dall'organismo. L'impatto a lungo termine di questi anticorpi non è noto.

L'impiego di Osigraft con un riempitivo osseo sintetico potrebbe provocare un aumento del rischio di infiammazione e infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati, pertanto è sconsigliabile.

Uso di Osigraft con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Osigraft non deve essere impiegato in gravidanza ad eccezione dei casi in cui si ritiene che i benefici previsti per la madre superino i rischi possibili per il feto. Questa decisione sarà presa dal chirurgo. Le donne in età fertile devono informare il medico dell'eventualità di una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Osigraft. Le donne in età fertile devono utilizzare dei metodi contraccettivi efficaci per almeno 12 mesi dalla fine del trattamento.

Il danno potenzialmente provocato a neonati allattati al seno non è noto. Non allatti al seno durante il periodo immediatamente successivo al trattamento con Osigraft. Se sta allattando, dovrebbe utilizzare Osigraft solo nel caso in cui il medico o il chirurgo ritenga che i benefici che ne trarrebbe superino i rischi corsi dal bambino.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Osigraft

Osigraft contiene collagene bovino. Non utilizzi questo medicinale in caso di ipersensibilità accertata verso il collagene.

3. COME USARE OSIGRAFT

Osigraft è usato solo da chirurghi adeguatamente qualificati. L'intervento viene generalmente eseguito in anestesia generale, quindi non sarà vigile durante l'operazione. A seconda delle dimensioni della fenditura nell'osso fratturato, possono essere usate una o due fiale di Osigraft. Durante l'intervento chirurgico, Osigraft viene collocato direttamente sul sito della lesione, a contatto con le superfici ossee danneggiate. I tessuti muscolari circostanti sono chiusi attorno al medicinale impiantato, così come la pelle sulla parte superiore del muscolo.

La dose massima raccomandata per questo medicinale è 2 fiale (2 g) perché l'efficacia a dosi più elevate non è stata provata.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Osigraft può avere effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencata di seguito è definita usando la convenzione seguente:

- molto comune (interessa più di 1 paziente su 10)
- comune (interessa da 1 a 10 pazienti su 100)
- non comune (interessa da 1 a 10 pazienti su 1.000)
- rara (interessa da 1 a 10 pazienti su 10.000)
- molto rara (interessa meno di 1 paziente su 10.000)
- non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

I seguenti eventi indesiderati sono stati riscontrati negli studi clinici. Gli effetti indesiderati comuni riportati comprendono:

- scolorimento della ferita,
- eritema (rossore cutaneo),
- sensibilità e gonfiore nella sede dell'impianto,
- ossificazione eterotopica e miosite ossificante (formazione ossea all'esterno dell'area della frattura).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico

5. COME CONSERVARE OSIGRAFT

Questo medicinale è fornito solo a ospedali e cliniche specializzate. Il farmacista dell'ospedale o il chirurgo è responsabile della corretta conservazione del prodotto prima e durante l'uso, nonché del suo corretto smaltimento.

Tenere Osigraft fuori della portata e della vista dei bambini.

Questo medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza stampata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2° - 8°C).

I medicinali non devono essere smaltiti con i rifiuti casalinghi né tramite le acque di scarico. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Osigraft

Il principio attivo è eptotermin alfa, una proteina osteogenica umana 1 ricombinante prodotta nella linea cellulare ovarica del Criceto Cinese (CHO). Una fiala di Osigraft contiene 1 g di polvere contenente 3,3 mg di eptotermin alfa e l'eccipiente collagene bovino.

Descrizione dell'aspetto di Osigraft e contenuto della confezione

Osigraft viene fornito come polvere di colore variabile dal bianco al bianco avorio, in flaconcino di vetro color ambra (1 per confezione), all'interno di una vaschetta blister comprendente un contenitore ed un coperchio di plastica, contenuta a sua volta in una scatola di cartone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlanda

Tel ++353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

Produttore

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: : <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato