

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Osigraft 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 3,3 mg eptotermīnu alfa* (*eptotermīn alfa*)

* Iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts granulēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Lielā lielakaula (tibia) nesaaugšana vismaz 9 mēnešu laikā pēc traumas pacientiem ar nobriedušu skeletu gadījumos, kad iepriekšējā ārstēšana ar autotransplantu ir bijusi nesekmīga vai autotransplanta lietošana nav iespējama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Osigraft lietošana jāveic atbilstoši kvalificētam ķirurgam.

Ieteicamā deva ir vienreizēja ievadīšana pieaugušajiem. Atkarībā no kaula traumas lieluma, var būt nepieciešams vairāk par vienu 1 g flakonu Osigraft. Maksimālā ieteicamā deva nedrīkst pārsniegt 2 flakonus, tā kā nav pamatota nesaaugšanas ārstēšanas efektivitāte, kad nepieciešama lielāka deva.

Pediatriskā populācija

Osigraft ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam) un pacientiem ar nenobriedušu skeletu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ievadīšanas veids:

Intraosālai lietošanai.

Atšķaidītais produkts tiek ievadīts ar tiešu ķirurģisku ievietošanu nesaaugšanas vietā, nodrošinot saskarši ar sagatavoto kaula virsmu. Pēc tam implantāts tiek visapkārt noslēgts ar apkārtējiem mīkstajiem audiem. Kontrolētos klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze sniedz informāciju tikai par lūzumu stabilizāciju ar intramedulārajām naglām.

1. Ievērojot sterilitāti, izņemiet flakonu no iepakojuma.
2. Paceliet plastmasas vāciņu un noņemiet gredzenu no flakona.

Ar gredzenu rīkojieties uzmanīgi. Gredzena malas ir asas un var sagriezt vai sabojāt cimdus.

3. Ar īkšķi izspiediet aizbāžņa malu uz augšu. Kad vakuums ir likvidēts, izņemiet flakona aizbāzni, vienlaikus turot flakonu vertikāli, lai novērstu pulvera zudumu.

Neievadiet adatu cauri aizbāžnim! Pārdurot aizbāzni ar adatu, aizbāžņa materiāla daļiņas var nokļūt pulverī, to piesārņojot.
4. Instrukcijas zāļu izšķīdināšanai pirms ievadīšanas skatiet apakšpunktā 6.6.
5. Attīriet fibrozus, nekrotiskus vai sklerotiskus audus un pienācīgi nolobiet kaula fragmentus, lai apstrādātais Osigraft nonāktu tiešā kontaktā ar asiņojošu kaulu un dzīvotspējīgiem kaulaudiem.
6. Nodrošiniet adekvātu hemostāzi, lai nepieļautu implantētā materiāla nokļūšanu ārpus ķirurģiskās manipulācijas vietas. Pirms Osigraft implantēšanas veiciet irigāciju, cik tas ir nepieciešams. Ja praktiski iespējams, lokālās ķirurģiskās manipulācijas jāpabeidz pirms produkta implantēšanas.
7. Apstrādājiet sagatavoto kaula vietu ar atšķaidīto produktu, šim nolūkam izmantojot sterilu instrumentu, piemēram, špāteli vai kireti. Osigraft jālieto tādā daudzumā, kas atbilst kaula bojājuma apmēram.
8. Nelietot atsūkšanu vai irigāciju tieši implanta vietā, jo tādējādi var tikt aizvadītas Osigraft daļiņas. Ja nepieciešams, aizvadiet lieko šķidrumu, veicot atsūkšanu blakus implanta vietai vai rūpīgi nosusinot apvidu ar sterilu sūkli.
9. Traumas vietu, kas apstrādāta ar produktu, nosedziet ar mīkstajiem audiem, izmantojot šuvju materiālu pēc izvēles. Nostiprināšana ir absolūti nepieciešama, lai implants noturētos kaula defekta vietā.
10. Pēc kaula defekta vietas noseģšanas ar mīkstajiem audiem veiciet irigāciju, ja nepieciešams, lai aizvadītu jebkādu produktu, kas varētu būt pārvietojies mīksto audu nostiprināšanas laikā.
11. Neievietojiet drenu tieši implanta vietā. Ja nepieciešams, ievietojiet to zem ādas.

4.3 Kontrindikācijas

Osigraft nedrīkst lietot pacientiem:

ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai kolagēnu;

ar nenobriedušu skeletu;

ar kādu zināmu autoimūnu slimību, tai skaitā reimatoīdu artrītu, sistēmisku sarkano vilkēdi, sklerodermiju, Šegrena sindromu un dermatomiozītu/polimiozītu;

ar aktīvu infekciju nesaaugšanas vietā vai aktīvu sistēmisku infekciju;

ar neadekvātu ādas segumu un vaskularizāciju nesaaugšanas vietā;

ar skriemeļu lūzumiem;

ar nesaaugušu patoloģisku lūzumu metabolisku kaulu slimību vai audzēju rezultātā;

ar jebkādu audzēju nesaaugšanas vietas tuvumā;

kuri tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, staru terapiju vai imūnsupresiju.

Osigraft ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam) un pacientiem ar nenobriedušu skeletu (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Piesardzība lietošanā

Osigraft nenodrošina biomehānisku stiprību un ir lietojams kopā ar iekšēju vai ārēju fiksāciju, ja ir nepieciešama sākotnēja mehāniskā stabilizācija. Tomēr ārēja fiksācija var nenodrošināt pietiekamu imobilizāciju. Kustīgums nesaaugšanas vietā var traucēt lūzuma sadzīšanas procesam. Kontrolētu klīnisko pētījumu pieredze aprobežojas ar lielā lielakaula nesaaugšanas vietas stabilizāciju, izmantojot vienlaikus intramedulāru nostiprināšanu ar naglām. Vairumā gadījumu pielietota intramedulāro stiprinājumu saslēgšana.

Osigraft lietošana negarantē izārstēšanu, var būt nepieciešama papildu ķirurģiska iejaukšanās.

Implantētais materiāls, kas pārvietojies no nesaaugšanas vietas, var radīt ekstopisku pārkaulošanos apkārtējos audos ar potenciālām komplikācijām. Tādēļ Osigraft drīkst pielietot defekta vietā tikai pietiekamas redzamības gadījumā un ar maksimālu rūpību. Sevišķa uzmanība jāpievērš tam, lai novērstu jebkādu Osigraft noplūdi brūces irigācijas, nepilnīgas apkārtējo audu nostiprināšanas vai neadekvātas hemostāzes rezultātā.

Antivielas

Antivielas pret OP-1 proteīniem pēc eptotermīna alfa lietošanas tika konstatētas 66% apsekoto pacientu ar nesaaugušu lielā lielakaula lūzumu. Šo antivielu analīze parādīja, ka neitralizējošas spējas piemīt 9% antivielu. Klīniskajos pētījumos nav novērota nepārprotama saistība ar klīnisko iznākumu vai nevēlamu efektu. Būtu jāapsver imūnreakcija uz Osigraft un jāveic attiecīgi testi antivielu klātbūtnes serumā konstatēšanai gadījumos, kad pastāv aizdomas par imunoloģiskas izcelsmes nevēlamu efektu, ieskaitot gadījumus, kad produkts ir neefektīvs.

Atkārtota lietošana

Produkta atkārtota lietošana nebūtu ieteicama. Anti-OP-1 antivielu pētījumos tika konstatēta zināma savstarpēja reaktivitāte ar ļoti līdzīgajiem BMP proteīniem BMP-5 un BMP-6. Anti-OP-1 antivielas spēj neitralizēt vismaz BMP-6 *in vitro* bioloģisko aktivitāti. Tādēļ, atkārtoti ievadot eptotermīnu alfa, var veidoties autoimūna reakcija pret endogēnajiem BMP proteīniem.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Osigraft lietošana kopā ar sintētisku kaulaudus nesaturošu pildvielu nav ieteicama, jo tas var pastiprināt vietējo iekaisumu, veicināt infekcijas attīstību, kā arī palielināt implantēto materiālu migrācijas iespēju (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pivotālā Osigraft apstiprināšanu atbalstošajā klīniskajā pētījumā nebija iekļauta sintētisku kaulus nesaturošu pildvielu izmantošana. Saskaņā ar pēc reģistrācijas veikto apsekošanu produkta lietošana kopā ar sintētisku kaulaudus nesaturošu pildvielu var pastiprināt vietējo iekaisumu, veicināt infekciju, kā arī palielināt implantēto materiālu migrācijas iespēju, tādēļ tas nav ieteikts.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms šo zāļu lietošanas ir jāinformē savs ķirurgs par grūtniecības iespējamību.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju vismaz 12 mēnešus pēc ārstēšanas.

Grūtniecība

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neļauj izslēgt anti-OP-1 antivielu ietekmi uz embrija un augļa attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3). Tā kā nav zināms, kā neitralizējošās antivielas pret OP-1 proteīnu, ja tādas attīstīsies, ietekmēs augli, Osigraft grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno augļa potenciālo apdraudējumu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.3).

Zīdīšanas periods

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta IgG klases anti-OP-1 antivielu izdalīšanās pienā. Tā kā cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā un potenciālais kaitējums bērnam nav zināms, sievietes Osigraft terapijas laikā barot bērnus ar krūti nedrīkst (skatīt apakšpunktu 5.3). Sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, Osigraft lietojams tikai tad, ja ārstējošais ārsts nolemj, ka ieguvums ir lielāks par risku. Pēc ārstēšanas zīdīšanu ar krūti ieteicams pārtraukt.

Fertilitāte

Nav pierādījumu, kas liecinātu par eptotermīna alfa ietekmi uz fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu laikā novērotās un reģistrētās nelabvēlīgās reakcijas ir apkopotas turpmākajā tabulā. Līdzīgs nelabvēlīgo reakciju biežums ir reģistrēts spontānos ziņojumos ar incidenci, kas ir ievērojami zemāka par novēroto klīniskajos pētījumos. Dažiem ar zālēm ārstētajiem pacientiem tika arī ziņots par vairākām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar nesenu ortopēdisko operāciju.

Nelabvēlīgo reakciju iedalīšanā pēc atkārtotības biežuma ir izmantotas šādas kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); un ļoti reti ($< 1/10\,000$); nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas klase	Nelabvēlīgās reakcijas Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Palielināta kaulu veidošanās (<i>Heterotopiskā pārkaulošanās / Myositis ossificans</i>)
Izmeklējumi	Pozitīvs antivielu tests (<i>Antivielu veidošanās</i>)
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Pēcoperācijas rētas vietas apsārtums (<i>Eritēma</i>)
	Pēcmanipulāciju sāpīgums (<i>Tenderness</i>)
	Pēcmanipulāciju pietūkums (<i>Pietūkums</i>)

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles kaulu slimību ārstēšanai, kaulu morfoģenētiskas olbaltumvielas, ATĶ kods: M05BC02

Osigraft ir osteoinduktīvas un osteokonduktīvas zāles.

Darbības mehānisms

Aktīvā viela – eptotermin alfa rada kaulu veidošanos, inducējot šūnu diferenciāciju mezenhimālajās šūnās, kuras tiek piesaistītas implanta vietai no kaulu smadzenēm, periosta un muskuļiem.

Piesaistoties šūnas virsmai, aktīvā viela inducē celulāro procesu kaskādi, kuru rezultātā veidojas hondroblasti un osteoblasti, kam ir izšķiroša nozīme kaulu veidošanās procesā. Kolagēna matrica ir nešķīstoša un sastāv no daļiņām, kuru izmērs ir 75-425 μm robežās. Tas nodrošina bioresorbējamu bāzi nostiprināmo šūnu proliferācijai un piesaistīšanai, un aktīvās vielas ierosinātajam diferenciācijas procesam. Aktīvās vielas ierosinātie celulārie procesi noris kolagēna matricā. Arī matrica ir osteokonduktīva un ļauj ieaudzēt kaulu defekta vietā no apkārtējā veselā kaula.

Farmakodinamiskie efekti Jaunizveidotais kauls ir mehāniski un radioloģiski salīdzināms ar normālo kaulu. Jaunizveidotais kauls pārveidojas dabiskā veidā, izveidojas garozas un rodas kaulu smadzeņu elementi. Tomēr Osigraft lietošana negarantē izārstēšanu; var būt nepieciešama papildu ķirurģiska iejaukšanās.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Lielā lielakaula nesaaugšanas pīvotālā pētījumā Osigraft salīdzināja ar autotransplantu, ar primārās efektivitātes mērķa kritēriju 9 mēnešus pēc ārstēšanas. Klīniskie iznākumi sāpju un slodzes uz kāju ziņā bija salīdzināmi ar autotransplantu (81% sekmīgi Osigraft grupā, 77% sekmīgi autotransplanta grupā). Radiogrāfiskie ārstēšanas rezultāti Osigraft grupā bija nedaudz sliktāki salīdzinājumā ar autotransplanta kontrolgrupu (attieciģi 68% un 79%).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav datu par aktīvās vielas farmakokinētisko iedarbību uz cilvēku. Tomēr rezultāti, kas gūti, implantējot Osigraft dzīvniekiem, liecina, ka aktīvā viela eptotermin alfa nav pielietojama sistemātiski.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tika veikti pētījumi ar vienreizējām un atkārtotām devām ar dažādu dzīvnieku sugu modeļiem (žurkas, suņi un primāti). To rezultāti neuzrādīja negaidītus vai sistēmiskus toksicitātes efektus novērošanas periodā pirms un pēc pielietošanas.

2 gadu zemādas implantācijas pētījumā ar žurkām tika novērota heterotopiska kaulu veidošanās, kā tika paredzēts. Sarkoma bija asociēta ar ilglaicīgu heterotopiskā kaula esamību. Šis efekts, ko sauc par cietvielas kancerogenicitāti, ir bieži novērots žurkām, implantējot zem ādas cietus materiālus (plastmasas vai metāla).

Heterotopiskā pārkaulošanās bieži rodas cilvēkiem pēc nejaušām vai ķirurģiskām traumām. Heterotopiskā pārkaulošanās var rasties arī pēc lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.8). Tomēr ir pazīmes, kas liecina, ka heterotopiskā pārkaulošanās nav saistīta ar sarkomu cilvēkiem.

Anti-OP-1 antivielu loma kaulu dzīšanas procesā tika pētīta suņiem ar diviem garo kaulu defektiem, kuriem tika atkārtoti ievadīti implantanti. Šajā neklīniskajā pētījumā veikto radioloģisko un histoloģisko izmeklējumu rezultāti parādīja, ka kauli šiem dzīvniekiem dzīst gan pēc pirmās, gan arī pēc atkārtotas implantēšanas. Antivielas pret OP-1 un liellopu kolagēna 1. tipu tika konstatētas pēc abām ievadīšanas reizēm, turklāt antivielu maksimālā koncentrācija bija lielāka pēc otrās ievadīšanas. Apsekošanas laikā antivielu līmenis samazinājās līdz izejas daudzumam.

Kontrolēti pētījumi par eptotermin alfa ietekmi uz prenatalo un postnatalo attīstību tika veikti, izmantojot trušus. Eptotermin alfa Froinda (Freund) palīg līdzekli pirmo reizi ievadīja zem ādas, un tā iedarbību uz organismu uzturēja ar injekcijām pēc 14 un 28 dienām. Ar regulāriem starplaikiem tika ņemti asins un piena paraugi, kurus analizēja, izmantojot cietfāzes enzīmu imunoloģisko (ELISA) testu. IgG un IgM antivielu pret eptotermin alfa nosakāmais līmenis tika konstatēts visu preparātu saņēmušo pieaugušo dzīvnieku serumā. Antivielas pret eptotermin alfa tika konstatētas arī apkopotajos

augļa un nabas saites asins paraugos, un šo antivielu līmenis atbilda mātēm konstatētajam līmenim. Antivielas pieaugušajiem dzīvniekiem un pēcnācējiem tika konstatētas grūtniecības un laktācijas laikā. Būtiski lieli IgG klases anti-OP-1 antivielu titri pienā tika konstatēti visu postnatālās fāzes pētījuma laiku līdz 28 laktācijas dienai (skatīt apakšpunktu 4.6).

OP-1 imunizēto dzīvnieku grupas metienos tika konstatēts statistiski nozīmīgs augļa malformāciju (nesaaudzis krūšu kauls) pieaugums. Citā pētījumā tika konstatētas atšķirības imunizētu mātīšu ķermeņu masas pieaugumā laikā no 14.-21. laktācijas dienai, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem. Preparātu saņēmušo dzīvnieku pēcnācēju ķermeņa masa novērošanas periodā bija mazāka nekā kontroles grupas dzīvnieku pēcnācēju masa. Tas, kāda ir gatavā preparāta lietošanas klīniskā nozīme cilvēkiem, nav skaidrs (skatīt apakšpunktu 4.6).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Liellopu kolagēns (žāvēts vakuumā)

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pagatavotais produkts jāizlieto nekavējoties.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Pulveri piegādā stikla flakonā (1. klase, borsilikāts), kas ir noslēgts ar aizbāzni (butilgumija) un vāciņu (alumīnijs).

Primārais iepakojums tiek uzturēts sterils blisteriekpakojumā, kas sastāv no divām (iekšējās un ārējās) plastmasas pamatnēm un vāciņiem. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Atšķaidīšana

Katram Osigraft flakonam pirms lietošanas pievieno 2 līdz 3 ml sterila 9 mg/ml nātrija hlorīda injekciju šķīduma (0,9%). Sterils nātrija hlorīda šķīdums injekcijām un Osigraft flakona saturs ir jāpārlej sterilā traukā un jā sajauc, šim nolūkam izmantojot sterilu špāteli vai kireti. Lai nepieļautu flakona saplīšanu, pārlejot šķidrumus, nesietiet pa flakona apakšpusi. Vienreizējās lietošanas implantējamā suspensija ir jāizlieto nekavējoties pēc pagatavošanas.

Ievadīšana

Pēc pagatavošanas Osigraft piemīt mitru smilšu konsistence, kas atvieglo tā implantēšanu un ievietošanu kaulu bojājumu vietās.

Likvidēšana

Neizlietotais produkts vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Īrija

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/179/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.05.2001
Pārreģistrācijas datums: 18.05.2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I)
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(u) nosaukums un adrese

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
ASV

Ražotāja(u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles, kurām ir parakstīšanas ierobežojumi (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši Reģistrācijas 1.8.2. modulī apstiprinātajai riska vadības plāna (RVP) 1.0 versijai un veikt atbilstošus RVP papildinājumus, saskaņojot ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam arī turpmāk būs ik pēc trīs gadiem jāiesniedz PADZ.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Osigraft 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.
eptotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs flakons satur 3,3 mg eptotermīna alfa*.

* Iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Liellopu kolagēns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intraosālai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Atšķaidītās zāles ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotais produkts vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Īrija

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/179/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BLISTERIEPAKOJUMA (ĀRĒJĀ) UN FLAKONA FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Osigraft 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.
eptotermīna alfa.
Intraosālai lietošanai.

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

3,3 mg eptotermīna alfa

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Liellopu kolagēns.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intraosālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN
NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Atšķaidītās zāles ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotais produkts vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Īrija

Tel. +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/179/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Osigraft
eptotermin alfa

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

3,3 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Osigraft 3,3 mg pulveris implantējamās suspensijas pagatavošanai eptotermīn alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Osigraft un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Osigraft lietošanas
3. Kā lietot Osigraft
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Osigraft
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR OSIGRAFT UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Osigraft ir zāļu veids, kuru sauc par kaulu morfoģenētisku proteīnu (KMP). Šī zāļu grupa izraisa jaunu kaulaudu augšanu vietās, kur ķirurgs tās ir ievietojis (implantējis).

Osigraft implantē pieaugušajiem ar lielā lielakaula (*tibia*) lūzumiem, kas nav sadzijuši vismaz 9 mēnešu laikā, gadījumos, kad ārstēšana ar autotransplantu (transplantēts kauls no Jūsu iegurnā) ir bijusi neseismīga vai nevar tikt lietota.

2. PIRMS OSIGRAFT LIETOŠANAS

Nelietojiet Osigraft šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alfa eptotermīnu, kolagēnu vai kādu citu Osigraft sastāvdaļu (skatīt 6. apakšpunktu).
- ja Jūs esat pusaudzis un Jūsu skelets vēl nav pilnībā izveidojies (vēl augošs).
- ja Jūs esat bērns (vecumā līdz 18 gadiem)
- ja Jums ir autoimūna slimība (slimība, kas radusies Jūsu audos vai ir vērsta pret tiem), iekļaujot reimatoīdu artrītu, sistēmisku sarkano vilkēdi, sklerodermiju, Šegrena sindromu un dermatomiozītu/polimiozītu.
- ja Jums ir aktīva infekcija nesaaugšanas vietā (iekaisums un drenāža traumas vietā) vai aktīva sistēmiska infekcija.
- ja Jūsu ārsts konstatējis, ka Jums ir neadekvāts ādas segums (lūzuma vietā) un neadekvāta asins pieplūde operācijas vietā.
- skriemeļu (mugurkaula) lūzumu gadījumos.
- nesaaugušu patoloģisku lūzumu (slimības izraisītu) ārstēšanai metabolisku kaulu slimību vai audzēju rezultātā.
- ja nesaaugšanas vietas apvidū ir konstatēti jebkādi audzēji.
- ja Jūs ārstē ar ķīmijterapiju, staru terapiju vai imūnsupresīviem līdzekļiem.

Īpaša piesardzība, lietojot Osigraft, nepieciešama šādos gadījumos

Šādus piesardzības pasākumus Osigraft lietošanai Jums jāapspriež ar savu ārstu.

Osigraft nesauguša lūzuma ārstēšanās laikā veicina jauna kaula augšanu, un lauztā kaula sadzīšanas laikā to ir nepieciešams atbalstīt ar specializētām ķirurģiskām ierīcēm.

Osigraft lietošana negarantē izārstēšanu, var būt nepieciešama papildus ķirurģiska iejaukšanās.

Operācijas laikā sevišķa uzmanība jāpievērš tam, lai novērstu Osigraft ieplūšanu apkārtējos audos, lai novērstu jauna kaula augšanas iespējamību ārpus ārstētās nesaaugušās vietas.

Pastāv iespējamība, ka Jūsu ķermenī pēc ārstēšanas ar Osigraft var izveidoties jaunas antivielas. Antivielas ir īpašas olbaltumvielas, kas rodas cilvēka ķermenī, kad tas atveseļojas no dažādām slimībām; viena no šādām slimībām ir vīrusu infekcija. Antivielas bieži veidojas kā daļa no ķermeņa reakcijas uz ārstēšanu ar dažām zālēm, un vienas no šādām zālēm ir Osigraft. Nav novērots, ka šīs jaunizveidotās antivielas būtu radījušas kaitējumu pacientiem. Ja būs medicīniski pamatotas aizdomas, ka Jūsu ķermenī ir izveidojušās jaunas antivielas, Jūsu ārsts Jūs novēros.

Osigraft atkārtota lietošana nav ieteicama, jo nav veikti klīniskie pētījumi ar daudzkārtēju ķirurģisku ārstēšanu. Laboratoriskie pētījumi ir apliecinājuši, ka antivielas pret šo zāļu sastāvdaļu eptotermīns alfa var reaģēt ar līdzīgām antivielām, kuras Jūsu ķermenis izstrādā dabiski. Šo antivielu ilgtermiņa ietekme nav zināma.

Osigraft lietošana kopā ar sintētisku kaulaudus nesaturošu pildvielu nav ieteicama, jo tas var pastiprināt vietējo iekaisumu, veicināt infekcijas attīstību, kā arī palielināt implantēto materiālu migrācijas iespēju.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Osigraft nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien netiek uzskatīts, ka sagaidāmie lietošanas ieguvumi mātei nepārsniedz iespējamo apdraudējumu nedzimušajam bērnam. Šo lēmumu pieņems Jūsu ķirurgs. Reproductīvā vecuma sievietēm pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Osigraft ir jāinformē ķirurgs par grūtniecības iespēju. Reproductīvā vecuma sievietes ir jāinformē par to, ka viņām vismaz 12 mēnešus pēc ārstēšanas vajadzētu lietot efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus.

Iespējamais kaitējums ar krūti barotam bērnam nav zināms. Laikā tūlīt pēc ārstēšanas ar Osigraft sievietes nedrīkst ar krūti barot bērnu. Ja Jūs esat māte, kas baro bērnu ar krūti, Jūs varat lietot Osigraft tikai tad, ja ārsts vai ķirurgs uzskata, ka ieguvumi Jums pārsniedz risku Jūsu bērnam.

Svarīga informācija par kādu no Osigraft sastāvdaļām

Osigraft satur liellopu kolagēnu. Ja Jums ir paaugstināta jutība pret kolagēnu, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.

3. KĀ LIETOT OSIGRAFT

Osigraft lietošanu nozīmē tikai atbilstoši kvalificēts ķirurgs. To parasti veic pilnā vispārējā anestēzijā, lai Jūs nepamostos operācijas laikā. Atkarībā no plaisas lieluma kaula lūzumā var būt nepieciešams ievadīt vienu vai divus Osigraft flakonus. Operācijas laikā Osigraft tiek novietots tieši traumas vieta saskarē ar bojātā kaula virsmām. Apkārtējie muskuļaudi tiek noslēgti ap implantētajām zālēm un pēc tam āda virs muskuļa.

Šo zāļu maksimālā rekomendētā deva ir 2 flakoni (2 g), jo tās efektivitāte lielākās devās nav noteikta.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Osigraft var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Zemāk uzskaitīto iespējamo blakusparādību biežums ir definēts šādi:

- ļoti bieži (izpaužas vairāk nekā 1 lietotājam no 10)
- bieži (izpaužas 1–10 lietotājiem no 100)
- retāk (izpaužas 1–10 lietotājiem no 1 000)

- reti (izpaužas 1–10 lietotājiem no 10 000)
- ļoti reti (izpaužas mazāk nekā 1 lietotājam no 10 000)
- nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Klīniskajos pētījumos ar Osigraft lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības:

Biežas blakusparādības bija šādas:

- brūces vietaskrāsas pārmaiņas,
- eritēma (ādas apsarkums),
- jutīgums un pietūkums implanta apvidū,
- heterotopiska pārkaulošanās/*myositis ossificans* (kaula veidošanās ārpus lūzuma vietas).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam.

5. KĀ UZGLABĀT OSIGRAFT

Šīs zāles tiek piegādātas tikai slimnīcām un speciālistu klīnikām. Slimnīcas farmaceits vai ķirurgs ir atbildīgs par pareizu zāļu glabāšanu gan pirms lietošanas, gan lietošanas laikā, kā arī par pareizu likvidēšanu.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Šīs zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa, kas nodrukāts uz iepakojuma kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C)

Zāles nedrīkst izmest notekūdeņos vai mājssaimniecības atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Osigraft satur

Aktīvā viela ir eptotermīns alfa (rekombinētās cilvēka osteogēnās olbaltumvielas 1, ko iegūst no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnām ar rekombinētās tehnoloģijas palīdzību). Viens Osigraft flakons satur 1 g pulvera ar 3,3 mg eptotermīnu alfa un liellopu kolagēnu kā palīgvielu.

Osigraft ārējais izskats un iepakojums

Osigraft tiek piegādāts kā balts vai gandrīz balts pulveris, iepakots dzintarkrāsas stikla flakonā (iekāpījumā ir 1 flakons), kas ievietots no plastmasas paliktņa un vāciņa sastāvošā blisteriekāpījumā. Blisters ir ievietots kartona kārbā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Īrija

Tel +353 87 9278653

medicalinfo@olympusbiotech.com

Ražotājs

Olympus Biotech International Limited

Block 2, International Science Centre, National Technology Park
Castletroy, Limerick
Īrija

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas