

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Osigraft 3,3 mg poeder voor suspensie bij implantatie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 3,3 mg eptotermine alfa*

*Geproduceerd in Chinese hamster-ovariumcellen (CHO) met behulp van recombinante DNA-technologie

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor implantatie.

Wit tot gebroken wit, korrelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van een, niet-geheelde tibiafractuur ontstaan door primair trauma, die minimaal 9 maanden aanwezig is bij patiënten met een volgroeid skelet in situaties waarin een eerdere behandeling met een autotransplantaat is mislukt of geen autotransplantaat kan worden toegepast.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Osigraft dient te worden gebruikt door een gekwalificeerde chirurg.

De aanbevolen dosis voor volwassenen is één enkele toediening. Afhankelijk van de grootte van het botdefect kan meer dan één flacon Osigraft van 1 g nodig zijn. De aanbevolen maximale dosis is 2 flacons, aangezien de werkzaamheid niet is aangetoond bij niet-geheelde fracturen waar hogere doses voor nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Osigraft is gecontraïndiceerd bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) en personen bij wie het beendergestel onvolgroeid is (zie rubriek 4.3).

Wijze van aanbrenging:

Intra-osseous gebruik

Het gereconstitueerde product wordt toegediend door het operatief rechtstreeks te plaatsen op de niet-geheelde plaats waar het contact maakt met het geprepareerde botoppervlak. De omgevende weke delen worden vervolgens rond het implantaat gesloten. Ervaring met gecontroleerde klinische onderzoeken is beperkt tot stabilisatie van de fractuur met behulp van intramedullaire pennen.

1. Verwijder op een steriele manier de flacon uit de verpakking.
2. Licht het afneembaar plastic kapje op en verwijder de sluitrand van de flacon. Hanteer de sluitrand voorzichtig.
De randen ervan zijn scherp en kunnen in handschoenen snijden en ze beschadigen.

3. Wrik met behulp van uw duim de rand van de stop omhoog. Haal, zodra het vacuüm is opgeheven, de stop van de flacon, terwijl u de flacon rechtop houdt om verlies van poeder te voorkomen.

Steek geen naald door de stop. Als de stop met een naald wordt doorboord, kunnen deeltjes van het materiaal van de stop het poeder verontreinigen.
4. Zie rubriek 6.6 voor instructies over het reconstitueren van het geneesmiddel voordat het wordt aangebracht.
5. Verwijder fibreus, necrotisch of sclerotisch weefsel en bereid op gepaste wijze de botfragmenten voor, zodat het aangelengde Osigraft in direct contact is met bloedend bot en levensvatbaar botweefsel.
6. Zorg voor voldoende hemostase om te voorkomen dat het geïmplanteerde materiaal uit het operatiegebied wordt verdreven. Pas vóór het implanteren van Osigraft zo nodig drainage toe. Voor zover dit praktisch mogelijk is, dienen de noodzakelijke chirurgische handelingen op de operatieplaats te zijn voltooid voordat het product wordt geïmplantéerd.
7. Breng het gereconstitueerde product aan op het voorbereide bot met een steriel instrument zoals een spatel of curette. De gebruikte hoeveelheid Osigraft moet ongeveer overeenkomen met de grootte van het botdefect.
8. Pas geen afzuiging of drainage toe direct op de plaats van implantatie, omdat de deeltjes van Osigraft daardoor zouden kunnen worden verwijderd of verplaatst. Draineer zo nodig overtollige vloeistof naast de plaats van implantatie of dep voorzichtig het operatiegebied met een steriel gaas.
9. Sluit de weke delen rond het defect dat het product bevat, met hechtmateriaal naar keuze. Omsluiting is van essentieel belang om ervoor te zorgen dat het implantaat op de plaats van het botdefect blijft zitten.
10. Indien nodig spoel het operatiegebied na hechting van de weke delen rond het botdefect om al het product te verwijderen dat tijdens het sluiten van de weke delen mogelijk van zijn plaats is geraakt.
11. Breng geen drain aan rechtstreeks op de plaats van implantatie. Indien een drain nodig is, breng deze dan subcutaan aan.

4.3 Contra-indicaties

Osigraft dient niet te worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is dat:

ze overgevoelig zijn aan de werkzame stof of aan collageen;

ze een onvolgroeid beenderenstelsel hebben;

ze bekende auto-immuunafwijkingen, inclusief reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, sclerodermie, het syndroom van Sjögren of dermatomyositis/polymyositis hebben;

ze een actieve infectie op de plaats van de niet-geheelde fractuur of een actieve systemische infectie hebben;

ze ontoereikende huidbedekking en vasculariteit op de plaats van de niet-geheelde fractuur hebben;

ze vertebrale fracturen hebben;

er sprake van een uitblijvende genezing is als gevolg van pathologische fracturen, metabolische botziekte(n) of tumoren;

ze een tumor in de nabijheid van de niet-geheelde fractuur hebben;

ze behandeld worden met chemotherapie, bestraling of immunosuppressie.

Osigraft is gecontraïndiceerd bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) en personen bij wie het beendergestel onvolgroeid is (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzorg bij gebruik

Osigraft biedt geen biomechanische stevigheid en waar mechanische stabilisatie nodig is moet Osigraft worden gebruikt in combinatie met interne of externe fixatie. Externe fixatie kan echter voor onvoldoende immobilisatie zorgen. Beweging op de plaats van de niet-geheelde fractuur kan de genezing van de fractuur verstoren. De tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken opgedane ervaring beperkt zich tot de stabilisatie van niet-helende fracturen in tibiae in combinatie met intramedullair vastpennen. In de meeste gevallen werden vergrendelde intramedullaire pennen gebruikt.

Het gebruik van Osigraft garandeert echter geen herstel; meer chirurgische ingrepen kunnen nodig zijn.

Geïmplant materiaal dat van de plaats van de niet-geheelde fractuur losraakt, kan ectopische ossificatie in de omgevende weefsels veroorzaken, met potentiële complicaties tot gevolg. Daardoor mag Osigraft alleen met goed zicht en grote zorgvuldigheid op de deficiënte plaats worden aangebracht. Er moet vooral voor gezorgd worden dat Osigraft niet weglekt als gevolg van wondirrigatie, defecte hechting van de omgevende weefsels of onjuiste hemostase.

Antistoffen

Antistoffen tegen OP-1-eiwit werden bij 66% van de patiënten in het onderzoek bij niet-helende fracturen in tibiae aangetroffen na toediening van eptotermine alfa. Analyse van deze antistoffen toonde aan dat 9% ervan een neutraliserende werking had. Er kon in de klinische onderzoeken geen verband worden gelegd met de klinische resultaten of de bijwerkingen. Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van een immuniteitsreactie op Osigraft. De aanwezigheid van antistoffen in serum dienen te worden getest te worden in gevallen waar een vermoeden bestaat van een immunologische bijwerking inclusief gevallen waarbij het product ineffectief is gevonden.

Herhaaldelijk gebruik

Herhaaldelijk gebruik van het product kan niet aanbevolen worden. Onderzoeken met anti-OP-1-antilichamen hebben enige reactiviteit tussen de nauwverwante BMP-eiwitten BMP-5 en BMP-6 aangetoond. Anti-OP-1-antilichamen beschikken over het vermogen om de *in vitro* biologische activiteit van minstens BMP-6 te neutraliseren. Daarom kan er na het opnieuw toedienen van eptotermine alfa een risico bestaan op vorming van auto-immuniteit ten opzichte van endogene BMP-eiwitten.

Interactie met andere geneesmiddelen

Het gebruik van Osigraft in combinatie met een synthetisch botvulmiddel kan leiden tot een risico op toename van plaatselijke ontsteking, infectie en, soms, migratie van de geïmplanteerde materialen en wordt derhalve niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het centrale klinische onderzoek dat de goedkeuring van Osigraft ondersteunt, omvatte het gebruik van synthetische botvulmiddelen niet. Monitoringgegevens toonden aan dat het gebruik van het product in combinatie met een synthetisch botvulmiddel kan leiden tot een toename van plaatselijke ontsteking, infectie en, soms, migratie van de geïmplanteerde materialen en derhalve niet wordt aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen de chirurg vóór behandeling met het geneesmiddel ervan op de hoogte te brengen dat ze zwanger kunnen raken.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient geadviseerd te worden om doeltreffende anticonceptie te gebruiken tot ten minste 12 maanden na de behandeling.

Zwangerschap Er zijn dierproeven uitgevoerd die niet kunnen uitsluiten dat anti-OP-1-antilichamen een effect hebben op de ontwikkeling van het embryo of de foetus (zie onderdeel 5.3). Als gevolg van de onbekende risico's op de foetus die in verband worden gebracht met de mogelijke vorming van neutraliserende antilichamen tegen het OP-1-eiwit, mag Osigraft niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij het mogelijke voordeel gerechtvaardigd wordt door het mogelijke risico voor de foetus (zie onderdeel 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Bij dierenproeven werd de uitscheiding van anti-OP-1-antilichamen van de IgG-klasse in melk aangetoond. Daar humane IgG wordt afgescheiden in humane melk, en de mogelijkheid tot schade aan het kind niet bekend is, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens een therapie met Osigraft (zie onderdeel 5.3). Osigraft mag alleen worden toegepast bij vrouwen die borstvoeding geven, als de verantwoordelijke arts oordeelt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Het verdient aanbeveling de borstvoeding na de behandeling te staken.

Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs dat eptotermin alfa de vruchtbaarheid verandert.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel met bijwerkingen werd samengesteld op basis van de bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken werden waargenomen en geregistreerd. Een soortgelijk patroon van bijwerkingen is geregistreerd op basis van spontane meldingen die een aanzienlijk lagere incidentie hadden dan in de klinische onderzoeken. Van sommige patiënten die met dit product werden behandeld, werd ook gemeld dat ze verschillende bijwerkingen hadden na een recente orthopedische ingreep.

De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Toename in botvorming (heterotopische ossificatie / myositis ossificans)
Onderzoeken	Positieve antistof test (vorming van antistoffen)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Postoperatief erytheem op de plaats van de wond (erytheem)
	Postprocedurele gevoeligheid (gevoeligheid)
	Postprocedurele zwelling (zwelling)

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, morfogenetisch botproteïne, ATC-code: M05BC02

Osigraft is een osteo-inductief en osteoconductief geneesmiddel.

Werkingsmechanisme

Eptotermine alfa, de werkzame stof, brengt botvorming op gang door het induceren van celdifferentiatie in mesenchymcellen die naar de plaats van implantatie worden aangetrokken (chemotaxis) uit beenmerg, periosteum en spierweefsel. Zodra de werkzame stof aan het celoppervlak is gebonden, induceert het een groot aantal opeenvolgende cellulaire gebeurtenissen die leiden tot de vorming van chondroblasten en osteoblasten, beiden essentieel bij botvorming. De matrix van collageen is onoplosbaar en bestaat uit deeltjes die in grootte variëren van 75 µm tot 425µm. Dit vormt een geschikte biologisch resorbeerbare matrix voor de geïnduceerde cellen die voor proliferatie en differentiatie een matrix nodig hebben voor verankering. De door de werkzame stof geïnduceerde cellulaire gebeurtenissen vinden plaats binnen de collageenmatrix. De matrix is bovendien osteoconductief en maakt ingroei van bot in het deficiënte gebied vanuit het omringende gezonde bot mogelijk.

Farmacodynamische effecten

Het nieuw gevormde bot is in mechanisch en radiografisch opzicht vergelijkbaar met normaal bot en er vindt natuurlijke botopbouw plaats, er ontstaat corticaal bot en er worden beenmergelementen gevormd. Het gebruik van Osigraft garandeert echter geen herstel; aanvullende chirurgische ingrepen kunnen nodig zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij de klinische maar niet-gehele fracturen in tibia werd Osigraft vergeleken met gebruik van een autotransplantaat, waarbij het primaire eindpunt de werkzaamheid 9 maanden na behandeling was. De klinische resultaten betreffende belasting van de fractuur en pijn waren vergelijkbaar in beide groepen (81% succes bij de met Osigraft behandelde groep en 77% succes bij de groep met autotransplantaten). De radiografische genezingsresultaten behaald in de met Osigraft behandelde groep waren iets minder goed dan die behaald in de controlegroep met autotransplantaten (respectievelijk 68% en 79%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaan geen gegevens over de farmacokinetica van de werkzame stof bij mensen. Uit resultaten van onderzoeken waarbij Osigraft bij dieren werd geïmplant, blijkt echter dat de werkzame stof eptotermine alfa systemisch grotendeels onbeschikbaar is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In allerlei diermodellen (ratten, honden en primaten) zijn onderzoeken met een enkele dosis en herhaalde doses uitgevoerd. Uit de resultaten hiervan blijken geen onverwachte of systemische toxische effecten tijdens de periode van observatie en na aanbrenging.

Tijdens een tweejarig onderzoek waarbij subcutane implantatie bij ratten is toegepast, is heterotopie botvorming waargenomen, zoals verwacht. Sarcoma ging gepaard met langdurige aanwezigheid van heterotopisch bot. Dit effect, dat “solid state”-carcinogeniciteit wordt genoemd, is vaak waargenomen bij ratten waarbij vaste materialen (kunststoffen of metalen) subcutaan werden geïmplant.

Heterotopische ossificatie treedt bij mensen gewoonlijk op na een trauma door een ongeluk of operatie. Heterotopische ossificatie kan ook optreden na gebruik van Osigraft (zie rubriek 4.8). Er zijn echter aanwijzingen dat heterotopische ossificatie geen verband houdt met sarcoma bij mensen.

Het effect van anti-OP-1-antilichamen op het genezingsproces van botten werd bestudeerd bij honden aan de hand van twee defecten met lange botten die behandeld werden met herhaalde implantaten. De resultaten van de radiologische en histologische onderzoeken in dit niet-klinische onderzoek toonden aan dat het bot genas binnen de initiële en herhaalde blootstelling bij hetzelfde dier. Na beide blootstellingen werden antilichamen tegen OP-1 en bovien botcollageen type 1 gevonden; de piekconcentratie van de antilichamen was hoger na de tweede implantatie. Het gehalte aan antilichamen verminderde tijdens de follow-upperiode naar de basiswaarden toe.

Gecontroleerde onderzoeken naar de effecten van blootstelling aan eptotermine alfa bij pre- en postnatale ontwikkeling werden uitgevoerd op konijnenmodellen. In de adjuvant van Freund werd eptotermine alfa eerst subcutaan toegediend met booster-doses die na 14 en 28 dagen gegeven werden. Er werden op regelmatige intervallen bloed- en melkstalen verzameld en geanalyseerd met behulp van een vaste fase ELISA-test (enzyme-linked immunoassay). Er werden detecteerbare gehalten van IgG- en IgM-antilichamen tegen eptotermine alfa ontwikkeld en teruggevonden in het serum van alle blootgestelde volwassen dieren. Antilichamen tegen eptotermine alfa werden gevonden in het sera van gepoold bloed van de foetus en de navelstreng bij gehalten die correleerden met dat van het maternale bloed. Er werden antilichamen gedetecteerd bij volwassenen en afstammelingen tijdens de periode van zwangerschap en borstvoeding. Aanzienlijke hogere titers van anti-OP-1-antilichamen van de IgG-klasse werden gedetecteerd in melk gedurende het volledige postnatale faseonderzoek tot dag 28 van borstvoeding (zie onderdeel 4.6).

Er werd een statistisch significante toename in misvormingen van de foetus (verkeerde uitlijning van de sternbrae) genoteerd bij nesten van de OP-1 geïmmuniseerde groep. In een ander onderzoek werd een verschil in gewichtstoename opgemerkt bij de geïmmuniseerde volwassen vrouwen tussen dagen 14 en 21 van de borstvoeding in vergelijking met de gecontroleerde dieren. Het gewicht van de afstameling bij de behandelde groep was minder dan dat van de gecontroleerde groep tijdens de observatieperiode. De klinische implicaties van deze observaties voor humaan gebruik van het afgewerkte product blijven onduidelijk (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bovien collageen (in vacuüm gedroogd)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij afwezigheid van vergelijkbare onderzoeken dient dit geneesmiddel niet gebruikt te worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het aangelengde geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast bij (2 °C – 8 °C)

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Poeder in een glazen flacon (Type 1, boorsilicaat) afgesloten met een stop (butylrubber) en een geplooid dop (aluminium).

De primaire verpakking wordt steriel gehouden in een blisterverpakking bestaande uit twee (binnen- en buitenkant) plastic schalen en plastic deksels.

De verpakking bevat 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Reconstitutie

Elke flacon met Osigraft wordt voor gebruik aangelengd met 2 tot 3 ml van een steriele 9 mg/ml-natriumchlorideoplossing (0,9% g/v). De steriele natriumchlorideoplossing voor injectie en de inhoud van de Osigraft flacon worden overgebracht in een steriele kom en gemengd met een steriele spatel of curette. Om breken te voorkomen, niet op de onderkant van de flacon tikken bij het overbrengen van de inhoud. Na reconstitutie moet de suspensie voor implantatie voor éénmalig gebruik onmiddellijk gebruikt worden.

Toediening

Na reconstitutie heeft Osigraft de consistentie van nat zand, zodat het gemakkelijker kan worden geïmplant en geplaatst op plaatsen met een botdefect.

Verwijderen

Al het ongebruikte product of chirurgisch afval dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin
Ierland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/179/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning 18.05.2001
Datum van meest recente hernieuwing van de vergunning 18.05.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
VS

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET TOT DOEL EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE OMSTANDIGHEDEN**

Risk Management Plan

De vergunninghouder verplicht zich ertoe om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 1.0 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de vergunning voor het in de handel brengen en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herzieningen van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal om de drie jaar veiligheidsupdates blijven indienen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Osigraft 3,3 mg poeder voor suspensie voor implantatie.
eptoterminalfa.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke flacon bevat 3,3 mg eptoterminalfa*.

*Geproduceerd in Chinese hamster-ovariumcellen (CHO) met behulp van recombinante DNA-technologie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bovien collageen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor implantatie
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Gebruik in bot.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast.
Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product en chirurgisch afval dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ierland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/179/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE VOOR DE BLISTERVERPAKKING (BUITENKANT) VOOR FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Osigraft 3,3 mg poeder voor suspensie voor implantatie.
eptotetermin alfa.
Intraosseus gebruik.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

3,3 mg eptotetermin alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bovien collageen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor implantatie.
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Gebruik in bot.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast.
Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product en chirurgisch afval dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ierland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/01/179/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging omvoor uitzondering van bBraille is niet op te nemen, is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Osigraft
eptotermin alfa

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME EN EENHEID

3,3 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Osigraft 3.3 mg poeder voor suspensie voor implantatie eptoterminalfa

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.
- Raadpleeg uw arts of apotheker, als u bijkomende vragen heeft.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Osigraft en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Osigraft gebruikt
3. Hoe wordt Osigraft gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Osigraft
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS OSIGRAFT EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Osigraft is een soort geneesmiddel dat bekendstaat als een morfogenetisch botproteïne (BMP). Deze groep geneesmiddelen induceert de vorming van nieuw bot op de plaats waar de chirurg het aanbrengt (implanteert).

Osigraft wordt geïmplant bij volwassen patiënten met een fractuur van de tibia (het scheenbeen) die niet is genezen na minimaal 9 maanden bij patiënten waarbij een behandeling met een autotransplantaat (bot dat vanuit uw heup is getransplanteerd) is mislukt of niet kan worden gebruikt.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U OSIGRAFT GEBRUIKT

Gebruik Osigraft niet

- Als u allergisch bent voor eptoterminalfa of voor één van de andere bestanddelen van Osigraft (zie rubriek 6).
- Als u een adolescent bent en uw skelet onvolgroeid is.
- Als u een kind bent (jonger dan 18 jaar).
- Als u lijdt aan een auto-immuunafwijking (een ziekte voortkomend uit of gericht tegen eigen weefsels), zoals reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, sclerodermie, het syndroom van Sjögren of dermatomyositis/polymyositis.
- Als u een actieve infectie heeft op de plaats van de niet-geheelde fractuur (ontsteking en drainage op de plaats van het letsel) of een actieve systemische infectie.
- Als uw arts heeft vastgesteld dat er bij u sprake is van ontoereikende huidbedekking (op de plaats van de fractuur) en van onvoldoende bloedvoorziening op de plaats van de ingreep.
- Voor vertebrale fracturen (d.w.z. in de ruggenwervels).
- Voor behandeling van een niet-geheelde fractuur als gevolg van een aan de oorzaak liggende pathologie (met een ziekte samenhangende) fracturen, een metabolische botziekte of tumoren.
- Als tumoren aanwezig zijn op de plaats van de niet-geheelde fractuur.
- Als u wordt behandeld met chemotherapie, bestraling of immunosuppressie.

Wees extra voorzichtig met Osigraft

Hier volgen voorzorgsmaatregelen voor gebruik van Osigraft, die met uw arts moeten worden besproken.

Osigraft stimuleert de groei van nieuw bot bij de behandeling van een niet-geheelde fractuur en moet door specialistische chirurgische hulpmiddelen worden ondersteund om het gebroken bot tijdens de genezing te stabiliseren.

Het gebruik van Osigraft garandeert echter geen herstel; meerdere chirurgische ingrepen kunnen nodig zijn.

Tijdens de ingreep moet vooral worden gezorgd dat Osigraft niet weglekt in het omgevende weefsel om te voorkomen dat buiten de behandelde niet-geheelde plaats nieuw bot gaat groeien.

De kans bestaat dat na de behandeling met Osigraft nieuwe antistoffen worden gevormd in uw lichaam. Antistoffen zijn speciale eiwitten die door het menselijk lichaam worden geproduceerd als onderdeel van het genezingsproces bij verschillende ziekten; een van die ziekten is een virusinfectie. Antistoffen worden vaak gevormd als onderdeel van de reactie van het lichaam op de behandeling met sommige geneesmiddelen; een van deze middelen is Osigraft. Deze nieuw gevormde antistoffen brengen de patiënt geen schade toe. Als het medisch vermoeden bestaat dat zich nieuwe antistoffen hebben gevormd, wordt u door uw arts regelmatig gecontroleerd.

Herhaaldelijk gebruik van Osigraft wordt niet aanbevolen, omdat geen klinisch onderzoek bij patiënten is verricht naar meerdere behandelingen op verschillende tijdstippen. Laboratorium-onderzoek heeft aangetoond dat antistoffen tegen de eptotermine-alfa-component van dit geneesmiddel kunnen reageren met soortgelijke antistoffen die van nature door uw lichaam worden aangemaakt. Het langetermijneffect van deze antistoffen is onbekend.

Het gebruik van Osigraft in combinatie met een synthetisch botvulmiddel kan leiden tot een risico op toename van plaatselijke ontsteking, infectie en, soms, migratie van de geïmplanteerde materialen en wordt derhalve niet aangeraden.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Osigraft mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden tenzij wordt aangenomen dat de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor het ongeboren kind. Dit wordt door uw chirurg bepaald. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen hun chirurg te informeren over de mogelijkheid op zwangerschap alvorens een behandeling met Osigraft wordt ondergaan. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt geadviseerd om doeltreffende anticonceptie te gebruiken tot ten minste 12 maanden na de behandeling.

De mogelijkheid van schade aan het kind dat borstvoeding krijgt is onbekend. Vrouwen mogen tijdens de periode onmiddellijk na de behandeling met Osigraft geen borstvoeding geven. Als u borstvoeding geeft, mag u alleen met Osigraft worden behandeld als de verantwoordelijke arts of chirurg oordeelt dat de voordelen voor u opwegen tegen de risico's die uw kind loopt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Osigraft

Osigraft bevat bovien collageen. Als u overgevoelig bent voor collageen, mag u niet met dit geneesmiddel worden behandeld.

3. HOE WORDT OSIGRAFT GEBRUIKT

Osigraft mag alleen door een bevoegde arts worden gebruikt. De behandeling wordt gewoonlijk uitgevoerd onder volledige algemene anesthesie, zodat u niet bij bewustzijn bent tijdens de ingreep. Afhankelijk van de grootte van de leemte in het gebroken bot worden één of twee flacons Osigraft aangebracht. Osigraft wordt tijdens de ingreep op de betreffende plaats rechtstreeks op de beschadigde botoppervlakken aangebracht. Het omgevende spierweefsel wordt rondom het geïmplanteerde geneesmiddel gesloten; dit geldt ook voor de huid boven op de spier.

De maximale aanbevolen dosis van dit geneesmiddel is 2 flacons (2 g), aangezien de werkzaamheid bij hogere doses niet is aangetoond.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Osigraft bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. De frequentie van de hieronder vermelde mogelijke bijwerkingen wordt volgens onderstaande conventie gedefinieerd:

- zeer vaak (komt voor bij minder dan 1 van de 10 gebruikers)
- vaak (komt voor bij 1 tot 10 van de 100 gebruikers)
- soms (komt voor bij 1 tot 10 van de 1000)
- zelden (komt voor bij 1 tot 10 van de 10.000 gebruikers)
- zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers)
- onbekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij klinisch onderzoek zijn de volgende bijwerkingen beschreven:

Vaak gemelde bijwerkingen waren:

- verkleuring van de plaats van de wond,
- erytheem (roodheid van de huid),
- drukgevoeligheid en zwelling boven de plaats waar het geneesmiddel is geïmplant, en
- heterotop ossificatie / myositis ossificans (botvorming buiten het gebied van de fractuur).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U OSIGRAFT

Dit geneesmiddel wordt alleen aan ziekenhuizen en gespecialiseerde klinieken geleverd. De apotheker in het ziekenhuis of de chirurg is verantwoordelijk voor de juiste opslag van het product voor en na het gebruik en voor de juiste afvoer ervan.

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blister. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in een koelkast bij (2 °C – 8 °C)

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Osigraft

De werkzame stof is eptotermine alfa (een recombinant humaan osteogeen eiwit dat geproduceerd wordt in Chinese hamster-ovariumcellen (CHO)). Eén flacon Osigraft bevat 1 g poeder met 3,3 mg eptotermine alfa en de hulpstof bovine collageen.

Hoe ziet Osigraft er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Osigraft wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder in een amber gekleurde glazen flacon (verpakking bevat 1 flacon) in een blisterverpakking bestaande uit een plastic schaal en een plastic deksel, in een doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin
Ierland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd