

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Osigraft, 3,3 mg pulver til suspensjon til implantasjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 3,3 mg eptoterminalfa*

* Produsert i kinesiske hamsterovarie-(CHO)celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til suspensjon til implantasjon.

Hvitt til off-white kornet pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av ikke sammengrodd tibia av minst 9 måneders varighet, sekundært til traume i pasienter med ferdigutviklet skjelett, i tilfeller der tidligere behandling med autograft har mislyktes eller bruk av autograft er umulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Osigraft skal brukes av kvalifisert kirurg.

Anbefalt dose er én enkelt administrasjon hos voksne. Avhengig av bendedektens størrelse kan det være nødvendig med mer enn ett 1 grams hetteglass med Osigraft. Anbefalt maksimal dose skal ikke overstige 2 hetteglass, da effekten ved behandling på ikke sammengrodd ben krever større doser ikke er vist.

Pediatrisk populasjon

Osigraft er kontraindisert hos barn og ungdom (under 18 år) og personer med umodent skjelett (se pkt. 4.3).

Appliseringsmåte:

Intraossøs bruk.

Det rekonstituerte produktet appliseres med direkte kirurgisk plassering på stedet som ikke er sammenvokst og i kontakt med den tilberedte benoverflaten. Omgivende mykvev skal deretter lukkes rundt implantatet. Erfaring fra kontrollerte kliniske undersøkelser er begrenset til stabilisering av frakturen ved hjelp av intramedullær nagling.

1. Bruk steril teknikk og ta hetteglasset ut av emballasjen.
2. Vipp plastlokket av, og ta aluminiumshetten av hetteglasset.
Vær forsiktig når du tar i aluminiumshetten. Kantene på aluminiumshetten er skarpe, og kan skjære eller skade hansker.

3. Bruk tommelen, og lirk opp kanten på proppen. Når vakuumforseglingen er brutt skal du ta ut proppen i hetteglasset mens du holder hetteglasset rett opp og ned for å hindre at pulveret renner ut.

Ikke stikk en nål gjennom proppen. Hvis proppen punkteres med en nål kan partikler fra propp-materialet kontaminere pulveret.
4. For instruksjoner om rekonstituering av det medisinske produktet før applisering, se pkt 6.6.
5. Debridering av fibrøst, nekrotisk eller sklerosert bløtvev og behørlig dekortikasjon av bensplinter foretas slik at Osigraft er i direkte kontakt med blødende ben og levedyktig osseøst vev.
6. Gi tilstrekkelig hemostase for å sikre at det implanterte materialet ikke løsner fra operasjonsstedet. Skyll etter behov før implantasjonen av Osigraft. Der det er praktisk mulig skal kirurgisk manipulering av stedet fullføres før produktet implanteres.
7. Legg det rekonstituerte produktet på det preparerte osseøse vevstedet med et sterilt instrument som f. eks. en spatel eller kyrette. Mengden legemiddel som brukes skal være omtrent av samme størrelse som bendefekten.
8. Ikke sug eller skyll direkte på implantasjonsstedet, da partikler i Osigraft kan fjernes. Fjern om nødvendig overflødig væske ved å suge ved siden av implantasjonsstedet, eller ved forsiktig å suge opp på området med en steril svamp.
9. Lukk bløtvevet rundt defekten som inneholder produktet ved bruk av foretrukket suturmateriale. Lukning er kritisk for at implantatet skal holde seg innenfor området der bendefekten finnes.
10. Etter at bløtvevet er lukket rundt bendefekten skal man skylle området om nødvendig, for å fjerne eventuelle deler av produktet som kan ha løsnet da bløtdelsvevet ble lukket.
11. Ikke sett dren direkte inn på implantasjonsstedet. Hvis nødvendig skal det plasseres subkutant.

4.3 Kontraindikasjoner

Osigraft skal ikke brukes på pasienter som:

har kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller for kollagen;

har skjeletal umodenhet;

har kjent autoimmun sykdom, inkludert revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, skleroderma, Sjögrens syndrom og dermatomyositt/polymyositt;

har aktiv infeksjon på stedet som ikke er sammengrodd, eller aktiv systemisk infeksjon;

har utilstrekkelig huddekning og vaskularitet på stedet som ikke er sammengrodd;

har vertebrale frakturer;

har manglende sammengroing som resultat av patologiske frakturer, metabolsk bensykdom eller tumorer;

har eventuell tumor i nærheten av stedet som ikke er sammengrodd;

får cellegift, strålebehandling eller immunsuppressiv behandling;

Ossigraft er kontraindisert hos barn og ungdom (under 18 år) og personer med umodent skjelett (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forholdsregler ved bruk

Osigraft gir ingen biomekanisk styrke og må brukes sammen med indre eller ytre fiksering der innledningsvis mekanisk stabilisering er påkrevet. Det er imidlertid ikke sikkert at ytre fiksering gir tilstrekkelig immobilisering. Bevegelse på stedet som ikke er sammengrodd kan stanse frakturens tilhelingsprosess. Erfaring fra kontrollerte kliniske studier er begrenset til stabilisering av ikke sammengrodd tibia som benytter samtidig intramedullær nagling. Låsende intramedullære stenger ble brukt i størsteparten av tilfellene.

Bruk av Osigraft garanterer ikke tilheling. Det kan bli nødvendig med flere kirurgiske behandlinger.

Implantert stoff som løsner fra stedet som ikke er sammengrodd kan forårsake ektopisk ossifikasjon i omkringliggende vev med mulige komplikasjoner. Derfor skal implantatet kun appliseres på det defekte stedet når det kan ses, og med ytterste forsiktighet. Man må være ekstra forsiktig for å forhindre lekkasje av Osigraft på grunn av skylling av såret, utilstrekkelig lukking av omkringliggende vev, eller utilstrekkelig hemostase.

Antistoff

Etter administrasjon av eptotermin alfa, ble antistoff mot OP-1-protein oppdaget hos 66 % av pasientene i Tibial Nonunion studien. Analyse av disse antistoffene viste at 9 % hadde nøytraliserende kapasitet. Det ble ikke observert noen forbindelse med klinisk utfall eller bivirkninger i kliniske studier. En immunrespons på Osigraft må vurderes, og hensiktsmessige tester for tilstedeværelse av antistoff i serum skal utføres i tilfeller der det er mistanke om en bivirkning med immunologisk bakgrunn, inkludert i tilfeller der produktet er ineffektivt.

Gjentatt bruk

Gjentatt bruk av produktet kan ikke anbefales. Studier med anti-OP-1-antistoff viste noe kryssreaktivitet med nært beslektede BMP-proteiner, BMP-5 og BMP-6. Anti-OP-1-antistoff har evnen til å nøytralisere *in vitro* biologisk aktivitet på minst BMP-6. Når eptotermin alfa gjenadministreres kan det derfor eksistere en risiko for utvikling av autoimmunitet mot de endogene BMP-proteinene.

Interaksjon med andre legemidler

Bruk av Osigraft med en syntetisk benmasse kan føre til en risiko for økt lokal inflammasjon, infeksjon og sporadisk migrasjon av de implanterte materialene og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den pivotale kliniske utprøvingen som støtter godkjenningen av Osigraft inkluderte ikke bruken av syntetisk benmasse. Kontrolldata etter markedsføring har signalisert at bruken av produktet i kombinasjon med syntetisk benmasse kan føre til en økning i lokal inflammasjon, infeksjon og av og til migrasjon av de implanterte materialene og anbefales derfor ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør informere sin kirurg om mulighetene for graviditet før de behandles med legemiddelet.

Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør tilrådes å bruke effektiv befruktningshindrende middel i opp til minst 12 måneder etter behandlingen.

Graviditet

Det ble utført dyrestudier som ikke kan utelukke effekter av anti-OP-1-antistoff på embryo-føtal utvikling (se pkt. 5.3). På grunn av de ukjente risikoene for fosteret forbundet med potensiell utvikling av nøytraliserende antistoff til OP-1-protein, skal Osigraft ikke brukes ved graviditet med mindre potensiell nytte rettferdiggjør de potensielle risikoene for fosteret (se pkt. 4.4 og 5.3). Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon i minst 12 måneder etter behandling. Kvinner i fruktbar alder må gi beskjed om mulig graviditet til kirurgen før behandling med Osigraft.

Amming

I dyrestudier er det vist at IgG klasse anti-OP-1-antistoff skilles ut i melk. Da human IgG skilles ut i human melk, og potensialet for skade på spedbarnet er ukjent, skal kvinner ikke amme når de får behandling med Osigraft (se pkt. 5.3). Osigraft skal bare gis til ammende kvinner når behandlende lege bestemmer at fordelene oppveier risikoen. Det anbefales at amming opphører etter behandling med Osigraft.

Fertilitet

Det er ingen funn som antyder at eptotermin alfa endrer fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Følgende tabell over bivirkninger ble utarbeidet fra de som var observert og registrert under kliniske undersøkelser. Et lignende mønster med bivirkninger har blitt registrert fra spontanrapportering med en insidens som er betydelig mindre enn det som ble observert i de kliniske undersøkelsene. Noen pasienter som ble behandlet med dette produktet, ble også rapportert å ha opplevd forskjellige bivirkninger assosiert med nylig ortopedisk kirurgi.

Følgende kategorier brukes til å rangere bivirkningene etter forekomstfrekvens: svært vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uvanlig ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); sjelden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); og svært sjelden ($< 1/10.000$), ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelig data).

Systemorganklasse	Bivirkninger Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Bendannelse øket (<i>Heterotopisk ossifisering / Myositis ossificans</i>)
Undersøkelser	Antistofftest positiv (<i>Antistoffdannelse</i>)
Skade, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyre	Postoperativ erytem på sårstedet (<i>Erytem</i>)
	Ømhet etter prosedyren (<i>Ømhet</i>)
	Svelling etter prosedyren (<i>Svelling</i>)

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til behandling av benskymmer, ben morfogenetiske proteiner, ATC-kode: M05BC02

Osigraft er et osteoinduktivt og osteokonduktivt legemiddel.

Handlingsmekanisme

Eptoterminal alfa initierer bendannelse ved induksjon av cellulær differensiering i mesenchymale celler, som hentes til implantasjonsstedet fra benmarg, periost og muskler. Når det er bundet på celleoverflaten, induserer eptoterminal alfa en kaskade av ulike cellereaksjoner som fører til dannelse av kondroblaster og osteoblaster, som spiller en viktig rolle i bendannelsesprosessen. Kollagenmatriksen er uoppløselig, og består av partikler som varierer i størrelse fra 75–425 µm. Dette gir en hensiktsmessig bioresorberbar sement til den forankringsavhengige celledelingen og differensieringsprosessen som induseres av eptoterminal alfa. Cellereaksjonene som induseres av eptoterminal alfa finner sted innenfor kollagenmatriksen. Matriksen er også osteokonduktiv, og den gjør at ben fra det omkringliggende friske benet vokser inn i det defekte området.

Farmakodynamiske virkninger

Det nye benet som dannes er mekanisk og radiografisk sammenlignbart med normalt ben. Det nye benet remodelles naturlig, det dannes bark og margelementer genereres. Bruken av Osigraft garanterer imidlertid ikke reparasjon. Det kan bli nødvendig med flere kliniske behandlinger.

Klinisk effektivitet og sikkerhet

Den sentrale studien Tibial Nonunion sammenlignet Osigraft med autograft, med et primært endepunkt for effektivitet ved 9 måneder etter behandlingen. Kliniske resultater av smerte og vektbæring var sammenlignbare med autograft (>80 % suksess i gruppen som fikk Osigraft). De radiografiske tilhelingsresultatene av behandlingsgruppen som fikk Osigraft var litt dårligere enn autograft-kontrollgruppen (henholdsvis 68 % og 79 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det finnes ikke data om farmakokinetikken til eptoterminal alfa i mennesker. Resultatene fra implantasjonsstudier med Osigraft i dyr viser imidlertid at eptoterminal alfa stort sett er systemisk utilgjengelig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble utført studier med enkle doser og gjentatte doser i en rekke dyremodeller (rotter, hunder og primater). Resultatene av disse viste ingen uventede eller systemiske virkninger av toksisitet i observasjonsperioden og etter administrering.

I en 2-års subkutan implantasjonsstudie i rotter, ble det som ventet observert heterotop bendannelse. Sarkom var assosiert med langvarig nærvær av det heterotope benet. Denne virkningen, som kalles 'karsinogenitet ved faststoff' ('solid state carcinogenicity'), har ofte vært observert i rotter der faste stoffer (plast eller metaller) ble implantert subkutan.

Heterotop ossifikasjon oppstår ofte i mennesker etter traumer som ulykker eller kirurgisk inngrep. Heterotop ossifikasjon kan også oppstå etter bruken (se pkt 4.8). Det er ikke kjent at heterotop ossifikasjon er forbundet med sarkom i mennesker.

Effekten av anti-OP-1-antistoff på bentilhelingsprosessen ble studert hos hunder etter to defekter i langt ben som ble behandlet med gjentatt implantasjon. Resultatene av radiologiske og histologiske undersøkelser i denne ikke-kliniske studien viste bentilheling med initiell og gjentatt eksponering i samme dyr. Antistoff mot OP-1 og bovint benkollagen type 1 ble funnet etter begge eksponeringene. Toppkonsentrasjonen på antistoff var høyere etter den andre implantasjonen. Antistoffnivået gikk ned mot baseline i løpet av oppfølgingsperioden.

Kontrollerte studier av effekten av eksponering overfor eptotetermin alfa på pre- og postnatal utvikling ble utført hos kaninmodeller. Eptotetermin alfa i Freund's adjuvans ble først gitt subkutan med booster doser gitt etter 14 og 28 dager. Blod- og melkeprøver ble innhentet med regelmessige mellomrom og analysert ved hjelp av en fast fase "enzyme-linked immunoassay" (ELISA) test. Sporbare nivåer av IgG og IgM antistoff mot eptotetermin alfa utviklet seg og ble funnet i serum fra alle eksponerte voksne dyr. Antistoff mot eptotetermin alfa ble funnet i sera fra samlet foster- og navlestrengblod i nivåer som samsvarte med morblodet. Antistoff var detekterbare hos voksne og barn i løpet av drektighets- og dieperioden. Signifikant høyere titre av IgG klasse anti-OP-1-antistoff ble oppdaget i melk i studien i hele den postnatale fasen til dagedag 28 (se pkt. 4.6).

En statistisk signifikant økning i føtale misdannelser (skjev sternabrae) ble sett hos kull i den OP-1-immuniserte gruppen. I en annen studie ble en forskjell i økning i kroppsvekt sett hos de immuniserte voksne hunndyrene mellom dagedag 14 til 21 når sammenlignet med kontrolldyrene. Vekten på ungene i den behandlede gruppen ble notert å være lavere enn den i kontrollgruppen i observasjonsperioden. De kliniske implikasjonene av disse observasjonene når det gjelder human bruk av det ferdige legemidlet er fortsatt usikkert (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Bovint kollagen (frysetørket)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Det rekonstituerte Osigraft skal brukes omgående.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

6.5 Emballasjetype og -innhold og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Pulver i et hetteglass (Type 1, borosilikat) forseglet med en propp (butylgummi) og aluminiumshette).

Primærpakningen holdes steril i en blisterpakning som består av to (ytre og indre) plastbrett og lokk.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstitusjon

Hvert hetteglass med Osigraft rekonstitueres med 2 til 3 ml steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 % v/v) før bruk. Steril natriumkloridinjeksjonsvæske og innholdet i Osigraft-hetteglasset overføres til en steril skål og blandes med en steril spatel eller kyrette. Unngå brekkasje. Bank ikke mot hetteglassbunnen når innholdet overføres. Etter rekonstitusjon må suspensjonen til implantasjon til engangsbruk brukes umiddelbart.

Administrasjon

Når Osigraft er rekonstituert har det en konsistens som ligner på våt sand, noe som gjør at det kan implanteres og plasseres på steder med defekt ben.

Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland

Tlf +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/179/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Mt-dato for første gang: 18.05.2001
Mt-dato for siste fornyelse: 18.05.2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkingsplanen, som besluttet i versjon 1.0 i risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelse samt enhver påfølgende oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil fortsette med å sende inn PSUR hvert tredje år.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytre kartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Osigraft 3,3 mg pulver til suspensjon til implantasjon.
eptoterminalfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 3,3 mg eptoterminalfa*.
*Produsert i kinesiske hamsterovalarie-(CHO)celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Bovint kollagen.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til suspensjon for implantasjon. 1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intraosseøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Det rekonstituerte produktet skal brukes umiddelbart.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland

Tlf +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/179/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

FOLIE TIL BLISTERPAKNINGEN (YTRE) TIL HETTEGLASSET

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Osigraft 3,3 mg pulver for suspensjon til implantasjon.
eptoterminalfa.
Intraosseøs bruk.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

3,3 mg eptoterminalfa

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Bovint kollagen.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver til suspensjon for implantasjon.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅT(ER) OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intraosseøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Det rekonstituerte produktet skal brukes umiddelbart.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland

Tlf ++353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/179/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Osigraft
eptotermin alfa

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3,3 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Osigraft, 3,3 mg pulver til suspensjon til implantasjon eptotermin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Osigraft er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Osigraft
3. Hvordan du bruker Osigraft
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Osigraft
6. Ytterligere informasjon

1. HVA OSIGRAFT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Osigraft er en type legemiddel kjent som et benmorfogenetisk protein (BMP). Denne legemiddelgruppen forårsaker nydannelse av ben på stedet der kirurgen plasserte (implanterte) det.

Osigraft implanteres i voksne pasienter med tibiafraktur, som ikke har grodd i minst 9 måneder, i tilfeller der tidligere behandling med autograft (transplantert ben fra hoften) har mislykkes eller ikke kunne brukes.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER OSIGRAFT

Bruk ikke Osigraft

- Hvis du er allergisk overfor eptotermin alfa eller et av de andre innholdsstoffene i Osigraft (se pkt. 6).
- Hvis du er en ungdom og skjelettet ditt ikke er fullt formet (vokser fremdeles).
- Hvis du er et barn (under 18 år)
- Hvis du har en autoimmun sykdom (sykdom som oppstår fra eller rettes mot ditt eget vev), inkludert revmatoid artritt (kronisk leddrevmatisme), systemisk lupus erythematosus, skleroderma, Sjögrens syndrom og dermatomyositt/ polymyositt.
- Hvis du har en aktiv infeksjon på stedet som ikke er sammengrodd (betennelse og drenering på skadestedet) eller aktiv systemisk infeksjon.
- Hvis legen bestemmer at du har utilstrekkelig huddekning (på bruddstedet) og utilstrekkelig blodtilførsel på operasjonsstedet.
- Til ryggradsbrudd.
- Til behandling av brudd som ikke gror som kommer av sykdomsrelaterte brudd, bensykdom eller svulster.
- Når det er svulster i området som ikke er sammengrodd.
- Hvis du får cellegift, strålebehandling eller immunsuppresjonsbehandling.

Vis forsiktighet ved bruk av Osigraft

Hensiktsmessige forholdsregler; spesielle advarsler.

Følgende forhåndsregler for bruk av Osigraft som skal diskuteres med legen.

Osigraft stimulerer veksten av nytt ben som en del av behandlingen av et frakturert ikke sammengrodd sted og trenger støtte av spesialiserte kirurgiske anordninger for å stabilisere det brukne benet mens det tilheles.

Bruk av Osigraft garanterer ikke tilheling. Det kan bli nødvendig med flere kirurgiske behandlinger.

For å unngå mulighetene for nydannelse av ben utenfor det behandlingsstedet der det ikke er sammenvoksing, ska det utvises ekstra forsiktighet under operasjonen.

Det er en mulighet for at nye antistoffer kan dannes i kroppen din etter behandling med Osigraft. Antistoffer er spesielle proteiner, produsert av menneskekroppen som en del av tilhelingsprosessen ved forskjellige sykdommer. En slik sykdom er en virusinfeksjon. Antistoffer dannes ofte som en del av kroppens respons til behandling med endel legemidler, og en av disse er Osigraft. Disse nylig dannede antistoffene har vist seg å ikke være skadelige for pasientene. Du vil bli overvåket av legen din hvis det mistenkes at nye antistoffer er oppstått.

Gjentatt bruk av Osigraft anbefales ikke fordi kliniske undersøkelser av flere kirurgiske behandlinger på forskjellige tidspunkt ikke har blitt gjort på pasienter. Laboratoriestudier har vist at antistoffer til eptoterminal alfa-komponenten i dette legemiddelet kunne reagere med lignende antistoffer som kroppen danner naturlig. Langtidsvirkningen av disse antistoffene er ikke kjent. Bruken av Osigraft med syntetisk benmasse kan føre til en risiko for økt lokal inflammasjon, infeksjon og av og til migrasjon av de implanterte materialene og anbefales derfor ikke.

Bruk av andre legemidler sammen med Osigraft

Meld fra til legen dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Osigraft må ikke brukes ved graviditet med mindre den forventede nytten for moren antas å oppveie den mulige risikoen for det ufødte barnet. Dette er noe kirurgen din vil bestemme. Kvinner i fruktbar alder må gi beskjed om mulig graviditet til kirurgen før behandling med Osigraft. Kvinner i fruktbar alder må anbefales å bruke et effektivt prevensjonsmiddel i inntil minst 12 måneder etter behandling.

Muligheten for skader på et ammende spedbarn er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme under perioden umiddelbart etter behandling med Osigraft. Hvis du er en diegivende mor, bør du bare behandles med Osigraft hvis din lege eller kirurg anser at fordelene for deg er større enn risikoen for barnet ditt.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Osigraft

Osigraft inneholder bovint kollagen. Du må ikke bli behandlet med dette legemiddelet dersom du har kjent overfølsomhet overfor kollagen.

3. HVORDAN DU BRUKER OSIGRAFT

Osigraft brukes bare av en kvalifisert kirurg. Dette gjøres vanligvis under full generell narkose, slik at du ikke er våken under operasjonen. Avhengig av størrelsen på mellomrommet i det brukne benet, kan det brukes en eller to hetteglass med Osigraft. Under operasjonen plasseres Osigraft direkte på det skadede stedet i kontakt med de skadede benoverflatene. Omliggende muskelvev blir lagt rundt den implanterte medisinen og huden legges over muskelen.

Maksimal anbefalt dose av denne medisinen er 2 hetteglass (2 g) da effektiviteten av høyere doser ikke er kjent.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Osigraft ha bivirkninger, men ikke alle får det. Hyppigheten ved mulige bivirkninger oppført nedenfor er definert med følgende konvensjoner:

- svært vanlig (rammer mer enn 1 bruker av 10)
- vanlig (rammer 1 til 10 brukere av 100)
- uvanlig (rammer 1 til 10 brukere av 1.000)
- sjelden (rammer 1 til 10 brukere av 10.000)
- svært sjelden (rammer mindre enn 1 bruker av 10.000)
- ikke kjent (frekvensen kan ikke beregnes fra tilgjengelig data)

I kliniske studier har følgende bivirkninger blitt rapportert:

Vanlige rapporterte bivirkninger inkluderer:

- misfarging på sårstedet,
- erytem (rødhet i huden),
- ømhet og svelling på implantatstedet,
- heterotopisk ossifisering / myositis ossificans (bendannelse utenfor frakturstedet).

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER OSIGRAFT

Dette legemiddelet leveres bare til sykehus og spesialistklinikker. Sykehusets farmasøyt eller kirurg er ansvarlig for riktig oppbevaring av produktet både før og under bruk, og er også ansvarlig for riktig avhending.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er merket på kartongen eller blisterpakningen. Utløpsdatoen viser til den siste dagen i den måneden

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Legemidler skal ikke kasseres i avfallsvann eller husholdningsavfall. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Osigraft

Virkestoff er eptoterminal alfa (et rekombinant human osteogenisk protein 1 produsert i en rekombinant kinesisk hamsterovarie (CHO)-celler). Ett hetteglass med Osigraft inneholder 1 g pulver, inkludert 3,3 mg eptoterminal alfa og hjelpestoffet bovint kollagen.

Hvordan Osigraft ser ut og innholdet i pakningen

Osigraft leveres som et hvitt til off-white pulver, pakket i et gulfarget hetteglass (pakningsstørrelse på 1) inni en blisterpakning, som består av et plastbrett og lokk, i en eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Olympus Biotech International Limited

40 Upper Mount Street

Dublin 2

Irland

Tlf ++353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent 05/2011

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA), <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse