

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Osigraft 3,3 mg proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 3,3 mg eptoterminy alfa*.

* Wytwarzanej przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji.

Biały lub prawie biały ziarnisty proszek .

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niezrośniętych złamań kości piszczelowej istniejących przynajmniej przez 9 miesięcy, wtórnych do urazu, u pacjentów o dojrzałym koście, w przypadkach, gdy poprzednie leczenie z zastosowaniem autoprzeszczepu nie było skuteczne lub gdy zastosowanie autoprzeszczepu nie było możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osigraft powinien być podawany przez odpowiednio wyszkolonego chirurga.

U dorosłych zaleca się podanie produktu jednorazowo. W zależności od rozmiaru ubytku kości może być potrzebna więcej niż jedna fiolka (1 g) leku Osigraft. Maksymalna zalecana dawka nie powinna być większa niż dwie fiolki, ponieważ jak dotąd nie określono skuteczności w leczeniu braku zrostu w kościach wymagających większych dawek.

Dzieci i młodzież

Osigraft jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) oraz u osób z niedojrzałym kością (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania:

Implantacja do kości

Produkt do rozpuszczeniu jest podawany poprzez bezpośrednie chirurgiczne umieszczenie w miejscu braku zespojenia kości w kontakcie z przygotowaną powierzchnią kostną. Następnie otaczające tkanki miękkie zostają zamknięte wokół implantu. Ilość danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stabilizacji miejsca złamania z jednoczesnym zastosowaniem gwoździ śródspikowych jest ograniczona.

1. W sposób sterylny wyciągnąć fiolkę z opakowania.
2. Podnieść plastikową przykrywkę i usunąć kapsel z fiolki.
Z kapslem obchodzić się ostrożnie. Jego brzegi są ostre i mogą przeciąć lub uszkodzić rękawiczki.

3. Podważyć brzeg korka kciukiem. Po rozszczelnieniu usunąć korek, trzymając fiolkę pionowo, aby nie wysypać proszku.

Nie przekłuwać igłą korka. Przekłucie korka igłą może spowodować zanieczyszczenie proszku fragmentami materiału korka.
4. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.
5. Przygotować ranę usuwając tkanki włókniste, martwicze lub stwardniałe i odpowiednio dekortykować fragmenty kości, tak by rozpuszczony produkt Osigraft znalazł się w bezpośrednim kontakcie z krwawiącą kością i żywą tkanką kostną.
6. Należy zapewnić odpowiednią hemostazę, aby implantowany materiał nie uległ przemieszczeniu w polu operacyjnym. W razie potrzeby przepłukać pole operacyjne przed implantacją produktu Osigraft. Zgodnie z praktyką, czynności chirurgiczne należy zakończyć przed implantacją produktu.
7. Nałożyć rozpuszczony produkt na przygotowaną powierzchnię kostną jałowym instrumentem, np. szpatułką lub łyżeczką. Ilość produktu Osigraft powinna mniej więcej odpowiadać wielkości ubytku kostnego.
8. Nie stosować ssania lub płukania bezpośrednio w miejscu implantacji, gdyż w ten sposób można usunąć cząstki produktu Osigraft. Jeśli zachodzi potrzeba, nadmiar płynu usunąć przez odsysanie miejsc obok miejsca implantacji lub poprzez delikatne osuszanie obszaru sterylną gąbką.
9. Zamknąć tkanki miękkie otaczające ubytek z produktem za pomocą szwów wybranego rodzaju. Zamknięcie jest niezwykle ważne dla bezpiecznego umieszczenia implantu w miejscu ubytku kostnego.
10. Po zamknięciu tkanek miękkich wokół ubytku kostnego, przepłukać pole w razie potrzeby, usunąć resztki produktu, które mogły ulec przemieszczeniu w czasie zamykania tkanek miękkich.
11. Nie umieszczać drenu bezpośrednio w miejscu implantacji. Jeśli jest wymagany, umieścić go podskórnie.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Osigraft nie stosować u pacjentów, u których:

- występuje znana nadwrażliwość na substancję czynną lub kolagen;
- stwierdza się niedojrzałość kości;
- występuje choroba autoimmunologiczna, w tym reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty narządowy, twardzina skóry, zespół Sjögrena oraz zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe;
- występuje czynne zapalenie w miejscu braku zrostu kości lub czynne zapalenie układowe;
- stwierdza się niedostateczne pokrycie skórne i unaczynienie w miejscu braku zrostu;
- stwierdza się złamanie kręgów;
- stwierdza się brak zrostu wynikający ze złamań patologicznych, metabolicznej choroby kości lub nowotworów;
- stwierdza się obecność guza w sąsiedztwie miejsca braku zrostu;

- którzy otrzymują chemioterapię, leczenie napromienianiem lub leczenie immunosupresyjne.

Osigraft jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) oraz u osób z niedojrzałym kośćcem (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Osigraft nie zapewnia podpory biomechanicznej i powinien być stosowany z wewnętrznym lub zewnętrznym unieruchomieniem, jeśli wymagana jest początkowa stabilizacja mechaniczna. Jednakże zewnętrzne unieruchomienie może nie być wystarczające. Występowanie poruszeń w miejscu braku zrostu może wpłynąć negatywnie na proces gojenia się kości. Ilość danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących stabilizacji miejsca złamania z jednoczesnym zastosowaniem gwoździ śródszpikowych jest ograniczona. W większości przypadków stosowano ryglowane gwoździe śródszpikowe.

Zastosowanie produktu Osigraft nie zapewnia zrostu, może być potrzebny dodatkowy zabieg chirurgiczny.

Wszczepiony materiał, który przemieści się z miejsca braku zrostu do tkanek otaczających może spowodować ektopowe kostnienie związane z potencjalnymi powikłaniami. Dlatego produkt Osigraft może być stosowany w miejscu ubytku pod kontrolą wzrokową i z największą ostrożnością. Należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, aby zapobiec przemieszczeniu się produktu Osigraft spowodowanemu płukaniem rany, nieodpowiednim zamknięciem otaczających tkanek lub nieodpowiednią hemostazą.

Przeciwciała

W badaniu dotyczącym zaburzeń zrostu piszczeli u 66% pacjentów po podaniu eptoterminy alfa wykryto przeciwciała przeciwko białku OP-1. Analiza tych przeciwciał wykazała, że 9% spośród nich posiada zdolność neutralizującą. Nie zaobserwowano związku z wynikiem leczenia lub z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w badaniach klinicznych. Należy rozważyć możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej przeciwko produktowi Osigraft i przeprowadzić odpowiednie testy na obecność przeciwciał w surowicy w przypadkach, gdy podejrzewane jest działanie niepożądane na tle immunologicznym oraz gdy produkt nie jest skuteczny.

Wielokrotne stosowanie

Nie zaleca się wielokrotnego stosowania produktu. W badaniach oceniających przeciwciała anty-OP-1 wykazano reaktywność krzyżową z blisko spokrewnionymi białkami morfogenetycznymi kości (BMP-5 i BMP-6). Przeciwciała anty-OP-1 mogą neutralizować aktywność biologiczną BMP-6 oraz przypuszczalnie innych BMP *in vitro*. Dlatego w przypadku powtórnego zastosowania eptoterminy alfa istnieje ryzyko autoimmunizacji przez wytworzenie przeciwciał przeciwko endogennym białkom BMP.

Interakcje z innymi lekami

Stosowanie produktu Osigraft i syntetycznego wypełniacza kości może zwiększać ryzyko nasilenia miejscowego odczynu zapalnego, zakażenia oraz – niekiedy – przemieszczeń implantów. Z tego powodu nie zaleca się łącznego stosowania tych produktów (zob. punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Główne badanie kliniczne uzasadniające rejestrację produktu Osigraft nie obejmowało stosowania syntetycznych wypełniaczy kości. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu sugerowano, że łączne stosowanie produktu i syntetycznego wypełniacza kości może zwiększać nasilenie miejscowego odczynu zapalnego, zakażenia oraz – niekiedy – przemieszczeń implantów i w związku z tym nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed leczeniem produktem, kobiety w wieku rozrodczym powinny poinformować chirurga o możliwości ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Wyniki badań na zwierzętach nie pozwalają wykluczyć wpływu przeciwciał anti-OP-1 na rozwój zarodków lub płodów (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko wytworzenia przeciwciał neutralizujących przeciwko białku OP-1 i wystąpienie aktualnie nieznanych zagrożeń dla płodu, produktu Osigraft nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano wydzielanie przeciwciał IgG anti-OP-1 z mlekiem. Ze względu na wydzielanie przeciwciał IgG z ludzkim mlekiem oraz ryzyko nieznanych zagrożeń dla noworodków i niemowląt, kobiety leczone produktem Osigraft nie powinny karmić piersią (patrz punkt 5.3). Produkt Osigraft powinien być podawany kobietom karmiącym piersią tylko w sytuacji, gdy lekarz prowadzący stwierdzi, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Zalecane jest, aby po zastosowaniu leczenia przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma dowodów świadczących o wpływie eptoterminy alfa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia zdarzenia niepożądane zaobserwowane i zgłoszone w trakcie badań klinicznych. Podobne zdarzenia niepożądane zanotowano na podstawie spontanicznych zgłoszeń, przy czym występowały one znacznie rzadziej niż w przypadku badań klinicznych. Niektórzy pacjenci poddani leczeniu tym produktem zgłaszali również różnorodne zdarzenia niepożądane związane z niedawnym zabiegiem chirurgicznym.

Dla oceny zdarzeń niepożądanych według częstości ich występowania stosuje się następujące kategorie: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); i bardzo rzadkie ($< 1/10,000$), nieznane (oszacowanie niemożliwe na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej:	Nasilone wytwarzanie tkanki kostnej (<i>kostnienie heterotopowe / kostniejące zapalenie mięśni</i>)
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał (<i>tworzenie się przeciwciała</i>)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zaczerwienienie skóry wokół rany po zabiegu (<i>rumień</i>)
	Tkliwość uciskowa po zabiegu (<i>tkliwość</i>)
	Opuchlizna po zabiegu (<i>opuchlizna</i>)

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, morfogenetyczne białka kości, kod ATC: M05BC02

Osigraft jest produktem leczniczym osteoindukcyjnym i osteokondukcyjnym.

Mechanizm działania

Substancja czynna, eptotermina alfa, inicjuje procesy kościotwórcze poprzez indukcję komórkowego różnicowania się komórek mezenchymalnych, które następnie są rekrutowane ze szpiku kostnego, okostnej i mięśni do miejsca implantacji. Po związaniu z powierzchnią komórkową substancja czynna indukuje kaskadę procesów komórkowych prowadzących do powstania chondroblastów i osteoblastów, które odgrywają kluczową rolę w procesie kościotwórczym. Macierz kolagenowa jest nierozpuszczalna i składa się z cząsteczek o rozmiarze od 75 do 425 µm. To stanowi odpowiednie bioresorbowalne rusztowanie dla zakotwiczenia komórek, od których zależy proces proliferacji i różnicowania się wzbudzany przez substancję czynną. Procesy komórkowe indukowane przez substancję czynną zachodzą w macierzy kolagenowej. Macierz jest również osteokondukcyjna i umożliwia wzrastanie kości z otaczającej zdrowej tkanki kostnej do miejsca ubytku.

Efekt farmakodynamiczny

Nowo utworzona kość jest pod względem mechanicznym i radiograficznym porównywalna z kością normalną. Nowa kość podlega w sposób naturalny przebudowie, tworzy się kora i powstają elementy szpiku kostnego. Jednakże zastosowanie produktu Osigraft nie gwarantuje naprawy i może być konieczny dodatkowy zabieg chirurgiczny.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

W badaniu Tibial Nonunion porównano produkt Osigraft i autoprzeszczep, a pierwotny punkt końcowy określający skuteczność wyznaczono na 9 miesięcy po leczeniu. Wyniki kliniczne dotyczące odczuwania bólu oraz obciążania były porównywalne z grupą z autoprzeszczepem (81% skuteczności w grupie Osigraft, 77% skuteczności w grupie autoprzeszczep). Wyniki leczenia uzyskane metodą radiograficzną były nieznacznie mniejsze w grupie leczonej produktem Osigraft w porównaniu z grupą kontrolną z autoprzeszczepem (odpowiednio 68% i 79%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych substancji czynnej u ludzi. Jednakże wyniki dotyczące badań z zastosowaniem implantacji produktu Osigraft u zwierząt wykazały, że substancja czynna, czyli eptotermina alfa jest w dużym stopniu niedostępna w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania po podaniu jednorazowym i wielokrotnym na wielu modelach zwierzęcych (szczury, psy i naczelne). Ich wyniki nie wykazały żadnych nieoczekiwanych lub układowych działań toksycznych w czasie okresu obserwacji oraz po podaniu.

W dwuletnim badaniu dotyczącym podskórnej implantacji u szczurów, tak jak oczekiwano, obserwowano heterotopowe powstawanie kości. W związku z długotrwałą obecnością kości heterotopowej powstały mięsaki. Takie zjawisko, powstawanie guzów litych, jest często obserwowane u szczurów, którym implantowano podskórnie różne ciała stałe (plastiki lub metale).

Heterotopowe powstawanie kości można często obserwować u ludzi po urazie przypadkowym lub chirurgicznym. Mogą również wystąpić po zastosowaniu produktu (patrz punkt 4.8). Jednakże istnieją dane, które sugerują, że heterotopowe powstawanie kości u ludzi nie jest połączone z mięsakami.

Wpływ przeciwciał anti-OP-1 na proces gojenia kości oceniano w nieklinicznym badaniu na psach, u których wywołano dwa uszkodzenia kości długich, a następnie dwukrotnie zastosowano implanty. Wyniki nieklinicznych badań radiologicznych i histopatologicznych wykazały gojenie kości u zwierząt po pierwszej i kolejnej ekspozycji. Po wszczepieniu obu implantów doszło do wytworzenia przeciwciał anti-OP-1 i przeciwko kolagenowi typu I kości wołowej, przy czym maksymalne miano przeciwciał było większe po wszczepieniu drugiego implantu. W okresie obserwacji po leczeniu miana przeciwciał ulegały zmniejszeniu do wartości wyjściowych.

Przeprowadzono badania z grupą kontrolną oceniające wpływ ekspozycji na eptotermine alfa na rozwój królików w okresie prenatalnym i pourodzeniowym. Pierwszą dawkę eptoterminy alfa w roztworze antygenów *Freund's adjuvant* podawano podskórną, a dawki przypominające — po 14 i 28 dniach. W regularnych odstępach czasu pobierano próbki krwi i mleka do badań metodą ELISA z przeciwciałami na fazie stałej. W surowicy wszystkich dorosłych zwierząt po ekspozycji na produkt stwierdzono wykrywalne ilości przeciwciał klasy IgG i IgM przeciwko eptotermine alfa. Ilości przeciwciał przeciwko eptotermine alfa w puli próbek surowicy krwi płodowej i pępowinowej korelowały z mianami tych przeciwciał we krwi matczynej. Przeciwciała wykryto u osobników dorosłych i potomstwa w okresie ciąży oraz podczas okresu karmienia. Duże miano przeciwciał IgG anti-OP-1 wykryto w mleku przez okres od urodzenia potomstwa do 28. dnia laktacji (patrz punkt 4.6).

W grupie młodych zwierząt immunizowanych przeciwciałami przeciwko OP-1 stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych (zaburzenia zrostu segmentarnego mostka). W innym badaniu w okresie od 14 do 21 dnia laktacji obserwowano różnice przyrostu masy ciała u potomstwa immunizowanych samic w porównaniu ze zwierzętami w grupie kontrolnej — stwierdzono, że przyrost masy ciała młodych osobników w grupie leczonej był mniejszy niż w grupie kontrolnej w okresie obserwacji. Nie ma pewności, czy te obserwacje mają kliniczne następstwa w przypadku stosowania produktu końcowego u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kolagen bydlęcy (suszony próżniowo)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań porównywalności nie należy mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozpuszczeniu produkt powinien być natychmiast zużyty.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C)

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do stosowania, podawania lub implantacji

Proszek w szklanej fiolce (typ 1, borokrzemian), zamkniętej korkiem (guma butylowa) oraz zabezpieczonej kapslem (aluminium).

Jałowe opakowanie jednostkowe we wnętrzu opakowania blistrowego składa się z podwójnej (zewnętrznej i wewnętrznej) plastikowej tacki i pokryw.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczanie

Przed użyciem każdą fiolkę produktu Osigraft należy rozpuścić w 2 do 3 ml jałowego roztworu chlorku sodu (0,9% w/v). Jałowy roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań i zawartość fiolki Osigraft przenosi się do jałowego naczynia i miesza jałową szpatułką lub łyżeczką. Przy przenoszeniu zawartości fiolki nie należy stukać w spód fiolki, aby uniknąć jej pęknięcia. Po przygotowaniu zawieszinę do implantacji przeznaczoną do jednorazowego zastosowania należy natychmiast zużyć.

Podawanie

Po rekonstytucji Osigraft ma konsystencję mokrego piasku, co ułatwia jego implantację i umieszczenie w miejscu ubytków kostnych.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu Osigraft lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlandia

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/179/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.2001
Data ostatniego pozwolenia: 18.05.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków. <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
USA

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien kontynuować przedstawianie raportów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego co trzy lata.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Osigraft 3,3 mg proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji.
eptoterminalfa.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera 3,3 mg eptoterminalfa*.

* Wytwarzanej przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kolagen bydlęcy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji.
1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do użytku wewnątrzcostnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Produkt należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI

WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ireland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/179/001

13. NUMER SERII

Seria

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza...

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FOLIA NA OPAKOWANIE BLISTRA (ZEWNĘTRZNE) NA FIOLKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Osigraft 3,3 mg proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji.
eptotermina alfa.
Implantacja do kości.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

3,3 mg eptoterminy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kolagen bydlęcy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji
1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do użytku wewnątrzkościowego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Produkt należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z przepisami lokalnymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Ireland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/179/001

13. NUMER SERII

Seria

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Osigraft
eptoterminal alfa

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3,3 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Osigraft 3,3 mg, proszek do sporządzania zawiesiny do implantacji eptoterminalfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić powiedzieć o tym lekarz.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Osigraft i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Osigraft
3. Jak stosować Osigraft
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Osigraft
6. Inne informacje

1. CO TO JEST OSIGRAFT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Osigraft jest to rodzaj leku określany jako morfogenetyczne białko kości (BMP). Leki z tej grupy pobudzają tworzenie nowych kości w miejscu, gdzie zostały umieszczone (wszczepione) przez chirurga.

Osigraft jest wszczepiany dorosłym pacjentom ze złamaniami kości piszczelowej, które nie zrosły się po upływie przynajmniej 9 miesięcy, w przypadkach, gdy leczenie z zastosowaniem autoprzyszczepu (przeszczep z kości biodrowej) nie było skuteczne lub nie powinno być stosowane.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU OSIGRAFT

Kiedy nie stosować leku Osigraft

- Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na eptoterminalfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku Osigraft.
- Jeśli jest to młody pacjent i jego kościec nie jest jeszcze dojrzały (nadal rośnie).
- U dzieci poniżej 18 lat.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba skierowana przeciw własnym tkankom), w tym reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty narządowy, twardzina skóry, zespół Sjögrena oraz zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe.
- Jeśli u pacjenta występuje czynne zakażenie w miejscu braku zrostu (stan zapalny lub sączenie w miejscu urazu) lub czynne zakażenie układowe.
- W przypadku, gdy lekarz prowadzący stwierdzi u pacjenta niewystarczające pokrycie skórne (w miejscu złamania) oraz niewystarczające unaczynienie w miejscu poddawanych zabiegowi.
- W przypadku złamań kręgow.
- Do leczenia złamań niezrośniętych związanych z patologicznymi (wynikającymi z choroby) złamaniami, metaboliczną chorobą kości lub nowotworami.
- Jeśli w miejscu braku zrostu występują guzy nowotworowe.
- Jeśli pacjent otrzymuje chemioterapię, leczenie napromienianiem lub leczenie immunosupresyjne.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Osigraft

Poniżej przedstawiono ostrzeżenia związane ze stosowaniem leku Osigraft, które należy przedyskutować z lekarzem.

Osigraft stymuluje tworzenie się nowej kości w leczeniu niezrośniętych złamań i wymaga wsparcia specjalistycznych urządzeń chirurgicznych do stabilizacji złamanej kości w procesie gojenia.

Zastosowanie leku Osigraft nie zapewnia zrostu; może być potrzebny dodatkowy zabieg chirurgiczny.

Należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności podczas zabiegu, aby zapobiec przemieszczeniu się leku Osigraft do otaczających tkanek i tym samym zapobiec możliwości tworzenia się kości poza miejscem złamania.

Istnieje możliwość, że organizm pacjenta wytworzy nowe przeciwciała po zastosowaniu leku Osigraft. Przeciwciała to specjalne białka wytwarzane przez organizm ludzki w procesie gojenia w różnych chorobach; jedną z takich chorób jest infekcja wirusowa. Przeciwciała często wytwarzane są przez organizm w odpowiedzi na leczenie niektórymi lekami i jednym z takich leków jest Osigraft. Nie stwierdzono, by te nowo wytworzone przeciwciała wyrządzały jakąkolwiek szkodę pacjentom. W przypadku jakiegokolwiek podejrzenia, że mogło dojść do wytworzenia się przeciwciał, pacjent będzie uważnie monitorowany przez lekarza.

Nie zaleca się wielokrotnego stosowania leku Osigraft, ponieważ nie prowadzono badań klinicznych pacjentów przechodzących wielokrotne zabiegi chirurgiczne w różnym czasie. Badania laboratoryjne wykazały, że przeciwciała przeciwko eptoterminie alfa (składnikowi leku) mogą wchodzić w reakcje z podobnymi przeciwciałami wytwarzanymi naturalnie przez organizm ludzki. Długotrwały wpływ tych przeciwciał nie jest znany.

Stosowanie leku Osigraft i syntetycznego wypełniacza kości może zwiększać ryzyko nasilenia miejscowego odczynu zapalnego, zakażenia oraz – niekiedy – przemieszczeń implantów. Z tego powodu nie zaleca się łącznego stosowania tych leków.

Stosowanie leku Osigraft z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Osigraft nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki z zastosowania leku przewyższają możliwe zagrożenia dla nienarodzonego dziecka. Decyzję co do tego podejmuje lekarz. Jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę, kobiety w wieku rozrodczym powinny przed zastosowaniem leku Osigraft poinformować o tym chirurga. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Możliwe ryzyko dla dzieci karmionych piersią nie jest znane. Kobiety nie powinny karmić piersią w okresie bezpośrednio po zastosowaniu leku Osigraft. Osigraft może być podawany kobietom karmiącym piersią tylko w sytuacji, gdy lekarz lub lekarz-chirurg stwierdzi, że korzyści dla kobiety przewyższają ryzyko dla dziecka.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Osigraft

Osigraft zawiera kolagen bydlęcy. W przypadku znanej nadwrażliwości na kolagen nie należy stosować leczenia tym lekiem.

3. JAK STOSOWAĆ OSIGRAFT

Osigraft może być stosowany jedynie przez wykwalifikowanego chirurga. Pacjent jest zwykle pod narkozą ogólną (śpi) w trakcie zabiegu. W zależności od rozmiaru ubytku w złamanej kości, może być zastosowana więcej niż jedna fiolka leku Osigraft. Osigraft jest umieszczany bezpośrednio w miejscu urazu w kontakcie z przygotowaną powierzchnią kostną. Następnie otaczające tkanki mięśni, jak również skóra, zostają zamknięte wokół implantu.

Maksymalna zalecana dawka tego leku u ludzi to dwie fiołki (2 g), ponieważ jak dotąd nie określono skuteczności stosowania większych dawek.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Osigraft może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Częstość możliwych działań niepożądanych podanych poniżej jest zdefiniowana według następującej konwencji:

- bardzo częste (częściej niż 1 na 10 przypadków)
- częste (1 – 10 przypadków na 100)
- niezbyt częste (1 – 10 przypadków na 1 000)
- rzadkie (1 – 10 przypadków na 10 000)
- bardzo rzadkie (rzadziej niż 1 na 10 000 przypadków)
- nieznane (oszacowanie niemożliwe na podstawie dostępnych danych)

W badaniach klinicznych opisywano następujące działania niepożądane.

Wśród najczęstszych działań niepożądanych były:

- zmiana koloru rany,
- rumień (zaczerwienienie skóry),
- tkliwość uciskowa, obrzęki w miejscu implantacji,
- heterotopowe kostnienie/kostniejące zapalenie mięśni (tworzenie się kości poza miejscem złamania).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK OSIGRAFT

Lek jest dostarczany wyłącznie do szpitali i klinik specjalistycznych. Farmaceuta szpitala lub chirurg odpowiadają za prawidłowe przechowywanie leku zarówno przed użyciem, jak i w trakcie użycia, a także za odpowiednią utylizację leku.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy utylizować leków do wody ściekowej lub odpadów domowych. Zalecenie to służy ochronie środowiska.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Osigraft

Substancją czynną jest eptotermina alfa, rekombinowane ludzkie białko osteogenne 1 wytworzone w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Jedna fiołka leku Osigraft (1 g proszku) zawiera 3,3 mg eptoterminy alfa oraz kolagen bydlęcy.

Jak wygląda lek Osigraft i co zawiera opakowanie

Osigraft jest dostarczany jako suchy proszek koloru białego lub prawie białego w fiołce ze szkła oranżowego (opakowanie zawiera 1 produkt) zapakowanej w blister złożony z plastikowej tacki i wieczka, zapakowany w tekturowe pudełko.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irlandia

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu