

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Osigraft 3,3 mg pulver till implantation, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 3,3 mg eptoterminalfa*

* Framställt i kinesisk hamsteroarie-(CHO)-celler med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till implantation, suspension.

Vitt till benvitt finkornigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av traumatiska tibiafrakturer där läkning uteblivit i minst 9 månader hos patienter med moget skelett, då tidigare behandling med autologt transplantat har misslyckats eller då behandling med autologt transplantat är omöjlig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Osigraft skall användas av kirurg med tillräcklig erfarenhet.

Den rekommenderade dosen är en engångsdos hos vuxna. Beroende på skelettdefektens storlek kan mer än en Osigraft injektionsflaska om 1 g behövas. Den rekommenderade maximala dosen skall inte överskrida 2 injektionsflaskor, då implantatets effektivitet vid behandling av oläkta frakturer som kräver högre doser inte fastställts.

Pediatrisk population

Osigraft är kontraindicerat hos barn och tonåringar (under 18 års ålder) och hos patienter med omoget skelett (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt:

Intraossal användning

Den rekonstituerade produkten administreras genom direkt kirurgisk implantation vid bedefekten och i kontakt med den förberedda benytan. Omgivande mjukvävnader sluts sedan runt implantatet. Erfarenhet från kontrollerade kliniska studier begränsar sig till stabilisering av frakturen med hjälp av intramedullär spikning.

1. Använd steril teknik och ta ut injektionsflaskan ur förpackningen.
2. Lyft på plastlocket och avlägsna aluminiumkapslen från injektionsflaskan. Behandla aluminiumremsan varsamt, då dess kanter är vassa och kan skära hål i eller skada handskarna.

3. Bänd upp proppens kant med hjälp av tummen. När vakuum har brutits, avlägsna injektionsflaskans propp medan injektionsflaskan hålls i upprätt läge så att inget pulver går förlorat.

Stick inte någon nål genom proppen. Punktering av proppen med en nål kan leda till att partiklar från proppen kontaminerar pulvret.
4. För anvisningar om hur den medicinska produkten ska rekonstitueras, före administrering, se avsnitt 6.6.
5. Debridera fibrös, nekrotisk eller sklerotisk vävnad och dekortikera benfragmenten på lämpligt sätt så att det rekonstituerade Osigraft kommer i direkt kontakt med blödande ben och viabel benvävnad.
6. Tillgodose tillräcklig hemostas så att det implanterade materialet inte rubbas från operationsstället. Spola rent efter behov innan Osigraft implanteras. När så är möjligt bör kirurgiska manipulationer på frakturstället slutföras före implantationen av produkten.
7. Applicera den rekonstituerade produkten mot den förberedda ossösa platsen med användning av ett sterilt instrument såsom en spatel eller en kyrett. Mängden Osigraft som används ska ungefär motsvara storleken på bedefekten.
8. Använd inte sugning eller sköljning direkt på implantationsstället eftersom Osigraft partiklarna då kan sugas/sköljas bort. Ta bort överflödigt vätska, om så behövs, genom att suga i närheten av implantationsstället eller genom att försiktigt torka området med en steril svamp.
9. Slut mjukvävnaderna med lämpligt suturmateriel kring det skadade stället där produkten implanterats. Tillslutning är viktig för att implantatet ska kvarstanna vid bedefekten.
10. När mjukvävnaderna runt benet har tillslutits, skölj området, om så behövs för att avlägsna delar av produkten som eventuellt har lossnat under tillslutningen av mjukvävnaderna.
11. Placera inte något dränagerör direkt på implantationsstället. Om dränage är nödvändigt, placera det subkutant.

4.3 Kontraindikationer

Osigraft får inte användas hos patienter som:

har känd överkänslighet för det aktiva ämnet eller för kollagen;

har omoget skelett;

har känd autoimmun sjukdom, däribland reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, Sjögrens syndrom eller dermatomyosit/polymyosit;

har pågående infektion vid frakturstället eller pågående systemisk infektion;

har inadekvat hudtäckning och kärlförsörjning vid frakturstället;

har vertebralfrakturer;

har utebliven frakturläkning som är resultat av patologiska frakturer, metabolisk skelettsjukdom eller tumörer;

har något slag av tumör i närheten av det oläkta frakturstället;

får kemoterapi, strålbehandling eller immunsuppression.

Osigraft är kontraindicerat hos barn och tonåringar (under 18 års ålder) och hos patienter med omoget skelett (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighetsmått

Osigraft tillför ingen mekanisk styrka och ska användas med intern eller extern fixering i de fall där en initial mekanisk stabilisering krävs. Det är emellertid möjligt att extern fixering inte ger tillräcklig immobilisering. Rörlighet i det oläkta frakturstället kan störa läkningsprocessen. Erfarenhet från kontrollerade kliniska studier begränsar sig till stabilisering av frakturstället med hjälp av samtidig intramedullär spikning. Intramedullära låsningsspikar användes i de flesta fall.

Osigraft garanterar inte läkning, och ytterligare ingrepp kan behövas.

Implanterat material som lösgjorts från det oläkta frakturstället kan förorsaka ektopisk benbildning i de omgivande vävnaderna med åtföljande komplikationer. Osigraft får därför anbringas vid frakturstället endast när detta är tillräckligt synligt och med största aktsamhet. Speciell försiktighet skall iaktas så att Osigraft ej läcker ut på grund av spolning av såret, felaktig suturering av de omgivande vävnaderna eller otillräcklig hemostas.

Antikroppar

Antikroppar mot OP-1-protein upptäcktes hos 66% av patienterna efter administrering av eptoterminalfa vid studien av utebliven läkning av skenben. Analys av dessa antikroppar visade att 9% hade neutraliserande förmåga. I kliniska studier kunde inget tydligt samband fastställas mellan dessa neutraliserande antikroppar och kliniska resultat eller ogynnsamma händelser. En möjlig immunreaktion mot Osigraft måste beaktas och tillbörliga test utföras för att upptäcka närvaro av antikroppar i serum i fall där man misstänker att en biverkning har immunologisk bakgrund, och i fall där produkten inte har avsedd effekt.

Upprepad användning

Upprepad användning av produkten kan inte rekommenderas. Studier med antikroppar mot OP-1 har visat en viss korsreaktivitet med de nära besläktade BMP-proteinerna BMP-5 och BMP-6. Antikroppar mot OP-1 har förmåga att *in vitro* neutralisera biologisk aktivitet åtminstone hos BMP-6. Vid återadministrering av eptoterminalfa finns därför risk att patienten utvecklar autoimmunitet mot kroppsegna BMP-proteiner.

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Osigraft tillsammans med ett syntetiskt benutfyllnadsmaterial kan leda till ökad risk för lokal inflammation, infektion och, i sällsynta fall, migration av det implanterade materialet och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den avgörande kliniska prövningen, enligt vilken Osigraft godkändes, omfattade inte användning av syntetiska benutfyllnadsmaterial. Uppföljning efter godkännandet har visat att användning av produkten i kombination med ett syntetiskt benutfyllnadsmaterial kan leda till en ökning av lokal inflammation, infektion och, i sällsynta fall, migration av de implanterade materialen och rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska informera sin kirurg om eventuell graviditet före behandling med läkemedlet.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rådats att använda effektiv preventivmetod upp till minst 12 månader efter behandling.

Graviditet

Djurstudier utfördes som inte kan utesluta att antikroppar mot OP-1 påverkar embryonal/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). På grund av den okända risken för fostret som är förknippad med eventuell utveckling av neutraliserande antikroppar mot OP-1-protein, skall Osigraft användas under graviditet endast efter noggrann bedömning av nytta/risk (se avsnitt 4.4).

Amning

Utsöndring i mjölk av antikroppar mot OP-1 av klass IgG har visats i djurstudier. Eftersom humant IgG utsöndras i bröstmjölken och den potentiella risken för barnet är okänd, skall kvinnor inte amma under behandling med Osigraft (se avsnitt 5.3). Osigraft skall endast ges till ammande kvinnor när den ansvariga läkaren bedömer att fördelarna överväger riskerna. Det är tillrådligt att amning avbryts efter behandling.

Fertilitet

Det finns inga belägg för att eptotermin alfa påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Följande tabell över biverkningar har sammanställts från dem som observerats och registrerats under kliniska prövningar. Ett liknande mönster över biverkningar har registrerats vid spontan rapportering med en incidens som är signifikant lägre än den som ses vid de kliniska prövningarna. En del patienter som behandlats med denna produkt har rapporterat erfara olika biverkningar som satts i samband med nyligen genomgången ortopedisk kirurgi.

Följande kategorier används för att gradera biverkningarna i den frekvens de förekommer: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Biverkningar Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ökad benbildning (heterotopisk benbildning/Myositis ossificans)
Undersökningar	Positivt antikroppstest (bildning av antikroppar)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Postoperativ rodnad vid sårområdet (erytem)
	Ömhet efter proceduren (ömhet)
	Svullnad efter proceduren (svullnad)

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, benmorfogenetiska proteiner, ATC-kod M05BC02

Osigraft är ett osteoinduktivt och osteokonduktivt läkemedel.

Verkningsmekanism

Eptoterminal alfa, den aktiva substansen, startar benbildning genom induktion av cellulär differentiering i mesenchymala celler, vilka rekryteras till implantationsstället från benmärg, benhinna och muskel. När den aktiva substansen förenats med cellytan framkallar det en kaskad av cellulära händelser som leder till bildning av kondroblaster och osteoblaster, vilka spelar en väsentlig roll i benbildningsprocessen. Typ I-kollagenmatrisen är olöslig och består av partiklar i storleksordningen 75-425 µm. Detta ger en lämplig biologiskt resorberbar stödstruktur för förankring av de nödvändiga cellföröknings- och differentieringsprocesser som den aktiva substansen framkallar. De cellulära händelser som framkallas av den aktiva substansen äger rum inom kollagenmatrisen. Matrisen är också osteokonduktiv och möjliggör benväxt in i bendefekten från omgivande friskt ben.

Farmakodynamiska effekter

Det nya benet som bildas är mekaniskt och röntgenologiskt jämförbart med normalt ben. Det nya benet remodelerar sig naturligt, cortex formas och märkelement utvecklas. Osigraft garanterar dock inte läkning, och ytterligare kirurgiska ingrepp kan behövas.

Klinisk effektivitet och säkerhet

Den huvudsakliga studien avseende utebliven frakturläkning i tibia (Tibial Nonunion pivotal trial) jämförde Osigraft med autologt bentransplantat, och effekten mättes 9 månader efter behandling. Utfallen avseende smärta och belastningsförmåga var jämförbara med resultaten för autologt bentransplantat (>81% lyckade resultat i Osigraft-gruppen, 77% lyckade resultat i autologt bentransplantatgruppen). De röntgenologiska resultaten i Osigraft-gruppen var något sämre än resultaten hos kontrollgruppen med autologt bentransplantat (68% respektive 79%).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska uppgifter om det aktiva ämnet i människor saknas. Resultat från djurstudier med Osigraft visar att den aktiva substansen eptoterminal alfa till övervägande del inte uppträder i systemcirkulationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat av studier med engångsdoser och upprepade doser i råttor, hundar och primater visade inga oväntade eller systemtoxiska effekter under observationsperioden och efter administrering.

I en 2-års studie med subkutana implantat i råttor observerades heterotopisk benbildning, som förväntat. Uppkomst av sarkom associerades med närvaro av heterotopiskt ben under lång tid. Denna effekt, karcinogenicitet på grund av främmande kropp (solid state carcinogenicity), har ofta påträffats hos råttor då fasta material (plast eller metaller) implanterats subkutant.

Heterotopisk benbildning har observerats hos människor till följd av trauma efter olyckshändelse eller kirurgiskt ingrepp. Heterotopisk benbildning kan också förekomma efter användande av Osteogent protein 1 Howmedica International S. de R. L (se avsnitt 4.8.). Det finns emellertid inte något känt samband mellan heterotopisk benbildning och sarkom hos människor.

Effekten av antikroppar mot OP-1 på benläkningsprocessen har studerats hos hund efter upprepade implantationer för behandling av två defekter i extremitetsben. Resultaten av radiologiska och histologiska undersökningar i denna icke-kliniska studie uppvisade benläkning vid den första och den upprepade exponeringen i samma djur. Antikroppar mot OP-1 och bovint benkollagen av typ 1 upptäcktes efter båda exponeringar. Den högsta koncentrationen av antikroppar var högre efter den andra implantationen. Under uppföljningsperioden föll antalet antikroppar mot värdet i utgångsläget.

Kontrollerade studier av effekten av exponering för eptoterminalfa på pre- och postnatal utveckling har utförts med kaninmodeller. Eptoterminalfa i Freund's tilläggsbehandling administrerades först subkutant med booster-doser efter 14 och 28 dagar. Blod- och mjölkprov togs med regelbundna intervaller och analyserades med användning av en fast fas enzym immunoassay (ELISA). Påvisbara mängder klass IgG och IgM antikroppar mot eptoterminalfa utvecklades och upptäcktes i serum hos alla exponerade vuxna djur. Antikroppar mot eptoterminalfa upptäcktes i serum från pooled foster- och navelsträngsblod i halter som överensstämde med moderns blod. Antikroppar var påvisbara hos vuxna djur och avkomman under dräktighets- och laktationsperioder. Väsentligt högre titrar antikroppar av IgG-klass mot OP-1 upptäcktes i mjölk under hela studien av den postnatala fasen fram till laktationsdag 28 (se avsnitt 4.6).

En statistiskt signifikant ökning av fostermissbildningar (missbildade bröstben) sågs hos kullar i den OP-1-immuniserade gruppen. I en annan studie observerades en skillnad i viktökning hos immuniserade, vuxna honor mellan laktationsdag 14 och 21 i jämförelse med kontroldjur. Vikten hos avkomman i den behandlade gruppen noterades vara lägre än hos kontrollgruppen under observationsperioden. Den kliniska betydelsen av dessa observationer för human användning av den färdiga produkten förblir osäker (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bovint kollagen (vakuumtorkat)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den färdigtberedda produkten skall användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C)

6.5 Förpackningstyp och innehåll och särskild utrustning för användning, administrering eller implantation

Pulver i en injektionsflaska av glas (typ 1 borosilikat) försluten med en propp (butylgummi) och ett kapsyllock (aluminium).

Den primära förpackningen hålls steril inuti en blisterförpackning som består av två (inre och yttre) plastbrickor och lock.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution

Varje injektionsflaska med Osigraft rekonstitueras före användning med 2 till 3 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9% w/v). Steril natriumkloridlösning för injektion och innehållet i Osigraft injektionsflaska överförs till en steril skål och blandas med en steril spatel eller kyrett. För att

undvika att flaskan krossas, knacka inte på botten när innehållet överförs. Efter rekonstituering skall suspensionen för engångsbruk för implantation användas omedelbart.

Administrering

När Osigraft rekonstituerats, blir konsistensen som våt sand, vilket underlättar implantation och placering på bedefektsställen.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/179/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande 18.05.2001
Datum för förnyat godkännande 18.05.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelmyndighetens (European Medicines Agency) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA
SUBSTANSEN(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV
TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Olympus Biotech Corporation
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Risk Management Plan

MAH förbinder sig att utföra studierna och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) version 1.0 som finns i modul 1.8.2. i Godkännandet för försäljning och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMPs guideline för Risk Management Systems av läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts.
- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall fortsätta att lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) var tredje år.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONGEN****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Osigraft 3,3 mg pulver till implantation, suspension.
eptoterminalfa.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 3,3 mg eptoterminalfa*.

* Framställt i kinesiska hamsteroarie-(CHO)-celler med rekombinant DNA-teknik.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Bovint kollagen.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till implantation, suspension,
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intraossal användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Den rekonstituerade produkten bör användas omedelbart.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland

Tel +353 87 9278653
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/01/179/001

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FOLIE TILL BLISTERFÖRPACKNING (YTTRE) FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Osigraft 3,3 mg pulver till implantation, suspension.
eptoterminalfa.
Intraossal användning.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3,3 mg eptoterminalfa

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Bovint kollagen

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till implantation, suspension
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intraossal användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Den rekonstituerade produkten bör användas omedelbart.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL FRÅN SÅDANT, OM DET ÄR TILLÄMPLIGT

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande nationella krav.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland

Tel +353-61-585100
Fax +353-61-585151
medicalinfo@olympusbiotech.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/01/179/001

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Osigraft
eptotermin alfa

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3,3 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Osigraft 3,3 mg pulver till implantation, suspension eptoterminalfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Osigraft är och vad det används för
2. Innan du använder Osigraft
3. Hur du använder Osigraft
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Osigraft ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD OSIGRAFT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Osigraft är en läkemedelstyp som kallas benmorfogenetiskt protein (BMP). Denna läkemedelsgrupp gör att ny benbildning sker på det ställe där kirurgen har placerat (implanterat) det.

Osigraft planteras hos vuxna patienter med skenbensfrakturer, som inte har läkts på minst 9 månader, där behandling med autologt transplanterat (transplanterat ben från din höft) har misslyckats eller inte bör användas.

2. INNAN DU ANVÄNDER OSIGRAFT

Använd inte Osigraft

- om du har känd överkänslighet (allergi) mot eptoterminalfa eller mot kollagen, det andra innehållsämnet i Osigraft (se avsnitt 6).
- om du är tonåring och ditt skelett inte är färdigbildat (växer fortfarande).
- om du är barn (under 18 års ålder)
- om du lider av en autoimmunsjukdom (en sjukdom som härrör från eller är riktad mot dina egna vävnader), till exempel: reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, scleroderma, Sjögrens syndrom eller dermatomyosit/polymyosit.
- om du har en pågående infektion vid det oläkta benbrottet (inflammation i och dränage från det skadade stället) eller pågående infektion som påverkar hela kroppen.
- om din läkare anser att du har otillräckligt hudtäck (vid brottstället) och otillräcklig blodtillförsel vid operationsstället.
- för vertebrala (ryggrads-)frakturer
- för behandling av oläkta frakturer som beror på sjukdom (patologiska frakturer), bensjukdom på grund av störd ämnesomsättning eller tumörer.
- om det finns tumörer vid området kring det oläkta frakturstället.
- om du får kemoterapi (cellgiftsbehandling), strålbehandling eller immunsuppression (behandling med läkemedel som begränsar immunförsvaret).

Var särskilt försiktig med Osigraft

Följande försiktighetsåtgärder vid användning av Osigraft skall diskuteras med din läkare.

Osigraft stimulerar ny benbildning som en del av behandlingen vid ett oläkt frakturställe samt kräver stöd från specialtillverkade kirurgiska anordningar för att stabilisera det brutna benet under läkningen.

Användning av Osigraft garanterar inte att benet läker. Det är möjligt att ytterligare ingrepp behöver göras.

Speciell försiktighet iakttas under operation så att Osigraft inte läcker ut i de omgivande vävnaderna för att undvika risken för ny benbildning utanför det behandlade frakturstället.

Det finns en risk att nya antikroppar kan bildas i din kropp efter behandlingen med Osigraft. Antikroppar är speciella proteiner som bildas av din kropp som en del av läkningsprocessen vid olika sjukdomar, ett exempel på en sådan sjukdom är en virusinfektion. Antikroppar bildas ofta som en del av kroppens reaktion på behandling med vissa mediciner, en av dessa är Osigraft. Dessa nybildade antikroppar har inte visat sig orsaka någon patientskada. Din läkare kommer att kontrollera dig om det finns någon medicinsk misstanke på att nya antikroppar har bildats.

Upprepad användning av Osigraft rekommenderas inte på grund av att det inte har utförts några kliniska studier över upprepade behandlingar vid olika tidpunkter. Laboratoriestudier har påvisat att antikroppar mot eptoterminal alfa-komponenten i detta läkemedel kan reagera med liknande antikroppar som kroppar bildar naturligt. Betydelsen av dessa antikroppar på lång sikt är inte känd.

Användning av Osigraft tillsammans med ett syntetiskt benutfyllnadsmaterial kan leda till ökad risk för lokal inflammation, infektion och, i vissa fall, migration av det implanterade materialet och rekommenderas därför inte.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Osigraft får användas under graviditet endast om de förväntade fördelarna för modern tros överväga de möjliga riskerna för det ofödda barnet. Det är någonting som din kirurg kommer att bestämma. Fertila kvinnor bör meddela kirurgen om möjligheten till graviditet innan de genomgår behandling med Osigraft. Kvinnor i fertil ålder rekommenderas använda effektiv preventivmetod i minst 12 månader efter behandlingen.

Risken för skada på det ammade barnet är ej känd. Kvinnor ska inte amma under perioden omedelbart efter Osigraft-behandlingen. Om du är en moder som ammar skall du behandlas med Osigraft endast om din läkare eller kirurg bedömer att fördelarna för dig överväger riskerna för ditt barn.

Viktig information om något(ra) innehållsämnena i Osigraft

Osigraft innehåller bovint kollagen. Om du har känd överkänslighet mot kollagen ska du inte behandlas med detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER OSIGRAFT

Osigraft används endast av specialistutbildade kirurger. Operationen görs vanligtvis under fullständig nedsövning, så du kommer inte att vara vaken under operationen. Beroende på storleken på öppningen i det frakturerade benet, kan en eller två injektionsflaskor med Osigraft administreras. Vid operationen placeras Osigraft direkt på frakturstället i kontakt med de skadade benytorna. De omgivande muskelvävnaderna försluts runt det implanterade läkemedlet liksom även huden ovanpå muskulaturen.

Den högsta rekommenderade dosen av detta läkemedel är 2 injektionsflaskor (2 g) eftersom dess effektivitet vid högre doser inte har etablerats.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Osigraft orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Frekvensen av möjliga biverkningar, som listas nedan, definieras med användning av följande konvention:

- mycket vanliga (drabbar fler än 1 användare av 10)
- vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 100)
- mindre vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 1 000)
- sällsynta (drabbar 1 till 10 användare av 10 000)
- mycket sällsynta (drabbar färre än 1 användare av 10 000)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

I kliniska studier har följande biverkningar rapporterats:

Vanliga rapporterade biverkningar inkluderar:

- missfärgning av sårstället
- erytem (hudrodnad)
- ömhet, och svullnad över implantatstället
- heterotopisk bennybildning/myositis ossificans (bennybildning utanför frakturområdet).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare.

5. HUR OSIGRAFT SKA FÖRVARAS

Detta läkemedel tillhandahålls endast på sjukhus och specialistmottagningar. Sjukhusets farmaceut eller kirurg är ansvarig för korrekt förvaring av produkten både före och under användning, samt även för korrekt kassering.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel skall inte användas efter utgångsdatumet som finns tryckt på kartongen och blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C)

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är eptoterminalfa (ett rekombinant humant osteogent protein 1 framställt i en rekombinant (CHO-)celllinje från ett kinesiskt hamsterovarium). En injektionsflaska Osigraft innehåller 1 g pulver inkluderande 3,3 mg eptoterminalfa och det bovina hjälpmedlet kollagen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Osigraft levereras som ett vitt till gräddvitt pulver i en injektionsflaska av gulfärgat glas (förpackningsstorlek om 1) i en blisterförpackning, som består av en plastbricka och ett lock, förpackat i en kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2

Irland

Tel +353-61-585100

Fax +353-61-585151

medicalinfo@olympusbiotech.com

tillverkare

Olympus Biotech International Limited

Block 2, International Science Centre, National Technology Park

Castletroy, Limerick

Irland

Denna bipacksedel godkändes senast den 05/2011

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning