Osigraft 3,3 mg-Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 3,3 mg Eptotermin alfa*

* In Zellen aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Implantation Weißes bis weißliches granulatförmiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von traumatisch bedingten Tibiafrakturen mit Pseudarthrosenbildung, die seit mindestens 9 Monaten bestehen, bei Patienten mit ausgewachsenem Skelett, in Fällen, in denen eine Vorbehandlung mit autologer Transplantation fehlschlug oder in denen eine autologe Transplantation nicht durchführbar ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Osigraft darf nur von einem entsprechend qualifizierten Chirurgen angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene ist eine einmalige Anwendung. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Knochendefekts kann mehr als eine 1-g-Durchstechflasche Osigraft zur Behandlung notwendig sein. Die empfohlene Höchstdosis soll 2 Durchstechflaschen nicht überschreiten, weil die Wirksamkeit bei der Behandlung von Pseudarthrosen, für die höhere Dosen erforderlich sind, nicht belegt ist.

Kinder und Jugendliche

Osigraft ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) und bei Personen, die eine Unreife des Skeletts aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Intraossäre Anwendung.

Das zubereitete Produkt wird angewendet, indem es durch einen chirurgischen Eingriff an der Stelle mit Pseudarthrosenbildung direkt auf die präparierte Knochenoberfläche aufgetragen wird. Das umgebende Weichteilgewebe wird dann um das Implantat herum geschlossen. Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Prüfungen beschränken sich auf die Stabilisierung der Fraktur mit Hilfe von Marknägeln.

1. Entnehmen Sie die Durchstechflasche unter Einhaltung steriler Techniken aus ihrer Verpackung.
2. Heben Sie den Plastikdeckel an und entfernen Sie den Falz von der Durchstechflasche.
   Gehen Sie sorgfältig mit dem Falz um. Die Ränder des Falzes sind sehr scharf und können in den Handschuh schneiden oder diesen anderweitig beschädigen.
3. Drücken Sie mit dem Daumen den Stöpselrand nach oben. Sobald das Vakuum gebrochen ist, entfernen Sie den Stöpsel der Durchstechflasche. Halten Sie dabei die Durchstechflasche aufrecht, damit kein Pulver verloren geht.
   Führen Sie keine Nadel durch den Stöpsel ein. Durch Punktion des Stöpsels mit einer Nadel kann das Pulver durch Partikel des Stöpselmaterials verunreinigt werden.
4. Abschnitt 6.6 enthält Angaben zur Rekonstitution des Arzneimittels vor dessen Anwendung.
5. Entfernen Sie fibröses, nekrotisches oder sklerotisches Gewebe und entsprechend die Kortikalis der Knochenfragmente, sodass das zubereitete Osigraft in direkten Kontakt mit blutendem Knochen und lebensfähigem Knochengewebe gelangt.
6. Sorgen Sie für ausreichende Hämostase, sodass das implantierte Material nicht von der Stelle des Eingriffs geschwemmt wird. Wenn nötig, spülen Sie vor der Implantation von Osigraft. Alle operativen Maßnahmen an der Eingriffsstelle sollten, sofern möglich, vor der Implantation des Produkts abgeschlossen werden.
7. Tragen Sie das zubereitete Produkt an der präparierten Stelle mittels eines sterilen Instruments wie zum Beispiel eines Spatels oder einer Kürette auf das Knochengewebe auf. Die Menge des verwendeten Osigraft sollte dem Ausmaß des Knochendefekts entsprechen.
8. Saugen oder spülen Sie nicht direkt an der Implantationsstelle, da dadurch Teile des Osigraft entfernt werden könnten. Wenn nötig, entfernen Sie überschüssige Flüssigkeit durch Saugen in der Nähe der Implantationsstelle oder durch vorsichtiges Betupfen mit einem sterilen Tupfer.
9. Verschließen Sie das Weichteilgewebe um den das Produkt enthaltenen Defekt herum mit entsprechendem Nahtmaterial. Das Verschließen ist entscheidend für den Verbleib des Implantats an der Stelle des Knochendefekts.
10. Spülen Sie, wenn nötig das Operationsfeld nach dem Verschließen des Bindegewebes um den Knochendefekt herum, um Teile des Produkts, die möglicherweise während des Verschließens disloziert wurden, zu entfernen.
11. Legen Sie keine Drainage direkt an der Stelle der Implantation. Platzieren Sie sie nötigenfalls subkutan.

4.3 Gegenanzeigen

Osigraft darf nicht bei Patienten verwendet werden, die:

eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder Kollagen haben;
eine Unreife des Skeletts aufweisen;
eine bekannte Autoimmunkrankheit, einschließlich rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis haben;
eine aktive Infektion an der Stelle der Pseudarthrosenbildung oder eine aktive systemische Infektion haben;
eine unzureichende Hautabdeckung und Vaskularität an der Stelle der Pseudarthrosenbildung haben;
Wirbelfrakturen haben;
eine Pseudarthrosenbildung aufgrund von pathologischen Frakturen, metabolischen Knochenerkrankungen oder Tumoren haben;
Tumoren in der Nähe der Stelle der Pseudarthrosenbildung haben;
unter Chemotherapie, Strahlentherapie oder Immunsuppression stehen.
Osigraft ist bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) und bei Personen, die eine Unreife des Skeletts aufweisen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Osigraft bietet keine biomechanische Stabilität und sollte an Stellen, an denen anfänglich eine mechanische Stabilisierung notwendig ist, zusammen mit internen oder externen Fixatoren verwendet werden. Externe Fixatoren können unter Umständen aber nicht zu ausreichender Immobilisation führen. Bei Bewegung an der Stelle der Pseudarthrosenbildung kann der Frakturheilungsprozess gestört werden. Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Prüfungen beschränken sich auf die Stabilisierung der Pseudarthrose der Tibia unter Zuhilfenahme von Marknägeln. In den meisten Fällen wurden intramedulläre Verriegelungsnägel verwendet.
Es kann nicht garantiert werden, dass der Defekt durch Anwendung von Osigraft behoben wird; es können weitere Operationen erforderlich werden.
Von der Stelle der Pseudarthrosenbildung gelöstes implantiertes Material kann zu ektopischer Ossifikation in den umliegenden Geweben führen und Komplikationen hervorrufen. Osigraft darf daher nur bei ausreichender Sicht und mit größter Sorgfalt auf die Defektstelle aufgebracht werden. Es ist besonders darauf zu achten, dass Osigraft nicht durch Irrigation der Wunde, mangelnden Verschluss des umliegenden Gewebes oder unzureichende Hämostase austritt.

Antikörper

In der Studie, in der Tibiafrakturen mit Pseudoarthrosenbildung untersucht wurden, konnten nach Anwendung von Eptotermin alfa bei 66% der Patienten Antikörper gegen das OP-1 Protein nachgewiesen werden. Eine Analyse dieser Antikörper ergab, dass 9% davon eine neutralisierende Wirkung hatten. Die bisher durchgeführten klinischen Studien zeigten keinen Zusammenhang mit dem klinischen Resultat oder mit einem unerwünschten Ereignis. Eine Immunantwort auf Osigraft sollte in Erwägung gezogen werden in Fällen, in denen ein Verdacht auf eine Nebenwirkung mit immunologischem Hintergrund besteht; auch in Fällen, in denen das Produkt unwirksam ist, sollte mit einem entsprechenden Test auf das Vorkommen von Antikörpern im Serum geprüft werden.

Wiederholte Anwendung

Die wiederholte Anwendung des Produkts kann nicht empfohlen werden. In Studien mit Anti-OP-1-Antikörpern wurde eine gewisse Kreuzreaktivität mit den eng verwandten BMP-Proteinen BMP-5 und BMP-6 nachgewiesen. Anti-OP-1-Antikörper können die biologische Aktivität in vitro zumindest von BMP-6 neutralisieren. Bei wiederholter Verabreichung von Eptotermin alfa kann deshalb ein Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunität gegen die endogenen BMP-Proteine bestehen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von Osigraft mit einem synthetischen Knochenfüller kann zu dem Risiko einer Zunahme lokaler Entzündungen, Infektionen und der gelegentlichen Migration des implantierten Materials führen und wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die für die Zulassung von Osigraft ausschlaggebende klinische Studie schloss die Anwendung von synthetischen Knochenfüllern nicht ein. Überwachungsdaten nach der Markteinführung deuteten darauf hin, dass die Anwendung des Produkts in Kombination mit einem synthetischen Knochenfüller zu einer Zunahme lokaler Entzündungen, Infektionen und der gelegentlichen Migration des implantierten Materials führen kann. Diese Kombination wird daher nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten ihren Arzt vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel über die Möglichkeit einer Schwangerschaft informieren.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie für mindestens 12 Monate nach der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden müssen.

Schwangerschaft

Die durchgeführten tierexperimentellen Studien konnten Wirkungen der Anti-OP-1-Protein-Antikörper auf die

embryo-fötale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3) nicht ausschließen. Auf Grund der unbekannten Risiken für den Fötus durch die mögliche Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen das OP-1-Protein soll Osigraft während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt die potenziellen Risiken für den Fötus (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Anti-OP-1-Antikörper der IgG-Klasse in die Milch der Muttertiere ausgeschieden werden. Da humane IgG in die Muttermilch sezerniert werden und nicht bekannt ist, welche möglichen Schäden dadurch bei dem Säugling auftreten können, sollten Frauen während der Behandlung mit Osigraft nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3). Osigraft darf bei stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass der Nutzen die Risiken übersteigt. Es wird empfohlen, nach der Behandlung nicht mehr zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Fertilität durch Eptotermin alfa vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet und dokumentiert. Ähnliche Nebenwirkungenwurden in Spontanberichten beschrieben und dokumentiert, wobei deren Häufigkeit im Vergleich zu den klinischen Studien erheblich geringer war. Bei einigen Patienten, die mit diesem Produkt behandelt wurden, traten Berichten zufolge eine Reihe Nebenwirkung im Zusammenhang mit einem kürzlich erfolgten orthopädischen Eingriff auf.

Zur Einstufung der Nebenwirkungen nach Häufigkeit des Auftretens wurden folgende Kategorien verwendet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000) sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen gemäß	***Nebenwirkungen***
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Verstärkte Knochenbildung (Heterotope Ossifikation / Myositis ossificans)
Untersuchungen	Positiver Antikörpertest (Bildung von Antikörpern)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Postoperatives Erythem an der Wundstelle (Erythem)
	Postprozedurale Druckempfindlichkeit (Druckempfindlichkeit)
	Postprozedurale Schwellungen (Schwellungen)

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, knochenmorphogene Proteine, ATC-Code: M05BC02.

Osigraft ist ein osteoinduktives und osteokonduktives Arzneimittel.

Wirksmechanismus

Eptotermin alfa, der Wirkstoff, induziert die Ausdifferenzierung mesenchymaler Zellen aus Knochenmark, Periost und Muskel an der Implantationsstelle und initiiert somit die Knochenbildung. Nach der Bindung an die Zelloberfläche induziert der Wirkstoff eine Kaskade zellulärer Vorgänge, die zur Bildung von Chondroblasten und Osteoblasten führen. Diese Zelltypen spielen eine Schlüsselrolle im Knochenbildungsprozess. Die Kollagenmatrix ist unlöslich und besteht aus Partikeln in einer Größe von 75 – 425 µm. Sie liefert ein geeignetes biologisch resorbierbares Gerüst für die auf Verankerung angewiesenen Zellproliferations- und -differenzierungsprozesse, die durch den Wirkstoff induziert werden. Die durch den Wirkstoff induzierten zellulären Vorgänge spielen sich in dieser Kollagenmatrix ab. Die Matrix wirkt auch osteokonduktiv und ermöglicht dem Knochen ein Einwachsen aus dem umliegenden gesunden Knochengewebe in das Gebiet des Defekts.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der neu gebildete Knochen ist röntgenographisch und von seinen mechanischen Eigenschaften her mit normalem Knochen vergleichbar. Der neue Knochen wächst in seine natürliche Form und Kortikalis und Knochenmark bilden sich aus. Es kann aber nicht garantiert werden, dass der Defekt durch Anwendung von Osigraft behoben wird; es können weitere Operationen erforderlich werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der Hauptstudie über Pseudarthrosenbildung bei Tibiafrakturen wurde Osigraft mit einem autologen Transplantat verglichen, wobei der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit 9 Monate nach der Behandlung gemessen wurde. Die klinischen Resultate in Bezug auf Schmerzen und Gewichtsbelastung waren mit denen der autologen Transplantate vergleichbar (81% Erfolg in der Osigraft-Gruppe, 77% Erfolg in der mit autologem Transplantat behandelten Gruppe). Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen in der

Osigraft-Gruppe waren etwas schlechter als in der mit autologem Transplantat behandelten Kontrollgruppe (68% vs. 79%).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es liegen keine Daten über die Pharmakokinetik des Wirkstoffes beim Menschen vor. Ergebnisse aus Osigraft-Implantationsstudien an Tieren zeigen aber, dass der Wirkstoff Eptotermin alfa systemisch größtenteils nicht verfügbar ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden Einzeldosis- und Mehrfachdosisstudien an einer Reihe von Tiermodellen (Ratten, Hunde und Primaten) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten keine unerwarteten oder systemischen toxischen Effekte nach der Verabreichung und während des Beobachtungszeitraums.

In einer zwei Jahre dauernden Studie mit subkutaner Implantation an Ratten war erwartungsgemäß heterotope Knochenbildung zu beobachten. Bei längerfristigem Bestehen von heterotopen Knochen kam es zu Sarkomen. Diese Wirkung, die als „Solid-State-Karzinogenität" bezeichnet wird, wurde schon häufig bei Ratten beobachtet, wenn feste Materialien (Kunststoffe oder Metalle) subkutan implantiert wurden.

Nach einem unfallbedingten oder chirurgischen Trauma kommt es beim Menschen häufig zu heterotoper Ossifikation. Heterotope Ossifikation kann auch nach der Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen). Es gibt jedoch Hinweise, dass beim Menschen kein Zusammenhang zwischen heterotoper Ossifikation und Sarkomen besteht.

Die Wirkung von Anti-OP-1-Antikörpern auf den Knochenheilungsprozess wurde an Hunden untersucht, bei denen zwei Defekte an langen Röhrenknochen mit wiederholten Implantationen behandelt wurden. Die Ergebnisse der radiologischen und histologischen Untersuchungen in dieser nicht-klinischen Studie zeigten Knochenheilung bei erster und bei wiederholter Exposition im selben Tier. Antikörper gegen OP-1 und gegen Rinderkollagen vom Typ 1 wurden nach beiden Expositionen festgestellt. Die Spitzenkonzentration der Antikörper war nach der zweiten Implantation höher. Die Antikörperspiegel nahmen im Nachbeobachtungszeitraum wieder in Richtung Ausgangswert ab.

An Kaninchen-Modellen wurden kontrollierte Studien zu den Wirkungen der Exposition gegenüber Eptotermin alfa auf die prä- und postnatale Entwicklung durchgeführt. Eptotermin alfa in Freund`schem Adjuvans wurde zunächst subkutan verabreicht und nach 14 und 28 Tagen wurden Booster-Dosen gegeben. In regelmäßigen Abständen wurden Blut- und Milchproben gesammelt und mithilfe eines Festphasen-ELISA (Enzyme-linked Immunoassay) ausgewertet. Es bildeten sich nachweisbare Konzentrationen von IgG- und IgM-Antikörpern gegen Eptotermin alfa, die im Serum aller exponierten adulten Tiere nachgewiesen wurden. Antikörper gegen Eptotermin alfa wurden in Seren von gepooltem Fötal- und Nabelschnurblut in Konzentrationen nachgewiesen, die mit denen des maternalen Blutes korrelierten. In der Trächtigkeits- und in der Laktationsphase wurden bei adulten Tieren und bei den Nachkommen Antikörper nachgewiesen. Signifikant hohe Titer von Anti-OP-1-Antikörpern der IgG-Klasse wurden in der Milch in der gesamten Studie zur postnatalen Phase bis zum Tag 28 der Laktation nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.6).

Ein statistisch signifikanter Anstieg von fötalen Missbildungen (Fehlstellung der Sternebrae) wurde in den Würfen der OP-1-immunisierten Gruppe festgestellt. In einer anderen Studie wurde bei immunisierten adulten weiblichen Tieren ein Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen dem 14. und dem 21. Tag der Laktation im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet. Das Körpergewicht der Nachkommen in der behandelten Gruppe war im Beobachtungszeitraum geringer als das der Kontrollgruppe. Die klinischen Schlussfolgerungen dieser Beobachtungen für die Anwendung des fertigen Produktes am Menschen bleiben ungewiss (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rinderkollagen (vakuumgetrocknet).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das zubereitete Produkt muss unverzüglich verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1, Borsilikat), die mit einem Stöpsel (Butyl-Gummi) und einem Deckel (Aluminium) verschlossen ist.

Die Primärverpackung wird mittels einer Blisterpackung bestehend aus zwei (inneren und äußeren) Plastikschalen mit Deckeln steril gehalten.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung
Jede Durchstechflasche Osigraft wird vor dem Gebrauch mit 2 bis 3 ml steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion zubereitet. Sterile isotonische Natriumchloridlösung zur Injektion und der Inhalt der Osigraft Durchstechflasche werden in eine sterile Schüssel gegeben und mit einem sterilen Spatel oder einer Kürette vermischt. Zur Vermeidung von Bruch beim Umfüllen des Inhalts nicht gegen den Boden des Fläschchens klopfen. Nach der Zubereitung muss die zum einmaligen Gebrauch bestimmte Suspension zur Implantation unverzüglich verwendet werden.
Anwendung
Nach der Zubereitung hat Osigraft die Konsistenz nassen Sandes, was seine Implantation und die Platzierung an den Knochendefekten erleichtert.
Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung
Olympus Biotech International Limited
40 Upper Mount Street
Dublin 2
Irland
medicalinfo@olympusbiotech.com

8. Zulassungsnummer
EU/1/01/179/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
17. Mai 2001 / 18. Mai 2011.

10. Stand der Information
Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.