

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osigraft 3,3 mg, polvere per sospensione per impianto

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna fiala contiene 3,3 mg di eptotermin alfa\*

\* Prodotta nelle cellule ovariche di Criceto Cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione per impianto.

Polvere granulare bianca o quasi biancastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle fratture tibiali conseguenti a trauma che non si siano consolidate a distanza di almeno 9 mesi, in pazienti dallo scheletro formato, nei casi in cui il trattamento con innesto autologo non abbia funzionato o non sia stato possibile.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

L'uso di Osigraft deve essere riservato ad un chirurgo adeguatamente preparato al suo utilizzo.

La dose raccomandata è un'unica somministrazione in pazienti adulti. A seconda delle dimensioni del difetto osseo potrà essere necessaria più di una fiala da 1 g di Osigraft. La dose massima raccomandata non deve superare le 2 fiale, dato che non è ancora stata stabilita l'efficacia del trattamento delle mancate consolidazioni che richiedano dosi più elevate.

#### Popolazione pediatrica

Osigraft è controindicato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) e nelle persone con struttura ossea non completamente sviluppata (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione:

Uso intraosseo

Il prodotto ricostituito è somministrato tramite posizionamento chirurgico diretto presso il sito non consolidato in contatto con la superficie ossea preparata. I tessuti molli circostanti vengono quindi chiusi attorno all'impianto. L'esperienza di trial clinici controllati è limitata alla stabilizzazione della frattura tramite inchiodamento intramidollare.

1. Usando una tecnica sterile, togliere la fiala dalla confezione.
2. Sollevare il coperchio in plastica e togliere la protezione dalla fiala. Maneggiare con cura la protezione della fiala, i cui bordi sono affilati e possono tagliare o danneggiare i guanti.

3. Fare leva col pollice sul bordo del tappo per sollevarlo. Una volta eliminato il sottovuoto, togliere il tappo della fiala tenendo quest'ultima diritta, per evitare perdite della polvere.  
  
Non inserire un ago attraverso il tappo. Perforando il tappo si rischia la contaminazione della polvere con le particelle del materiale del tappo.
4. Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.
5. Sbrigliare il tessuto fibroso, necrotico o sclerotico e decorticare i frammenti ossei in maniera appropriata affinché Osigraft, ricostituito, si trovi a diretto contatto con l'osso sanguinante e con tessuto osseo vitale.
6. Accertarsi che vi sia adeguata emostasi affinché il materiale impiantato non si distacchi dalla sede chirurgica. Irrigare secondo necessità prima di impiantare Osigraft. Se possibile, completare tutte le manipolazioni chirurgiche della sede prima di impiantare il prodotto.
7. Applicare il prodotto ricostituito al sito osseo debitamente preparato utilizzando uno strumento sterile come una spatola o una curette. La quantità di Osigraft usata deve approssimarsi alle dimensioni del difetto osseo.
8. Non ricorrere ad aspirazione od irrigazione diretta presso la sede dell'impianto, altrimenti si rischia il distacco delle particelle di Osigraft. Asportare il fluido in eccesso, se necessario, aspirando accanto alla sede dell'impianto, oppure tamponando con attenzione l'area interessata con l'ausilio di una spugna sterile.
9. Richiudere i tessuti molli che circondano il difetto ora contenente il prodotto, usando il materiale di sutura di preferenza. La chiusura si rivela critica per l'ottimale contenimento dell'impianto entro l'area del difetto osseo.
10. Dopo aver richiuso i tessuti molli attorno al difetto osseo, irrigare il campo se ciò risulta necessario per asportare eventuali residui del prodotto che possono essersi staccati nel corso della chiusura dei tessuti molli.
11. Non collocare alcun drenaggio presso la sede dell'impianto. Se si rende necessario il drenaggio, applicarlo in sede sottocutanea.

### **4.3 Controindicazioni**

Osigraft non deve essere usato nei pazienti:

con nota ipersensibilità al principio attivo o al collagene;

dallo scheletro non ancora completamente formato;

con disturbi autoimmuni accertati, compresi l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la sindrome di Sjögren e la dermatomiosite/polimiosite;

con infezione in corso presso la sede di mancata consolidazione o infezione sistemica in corso;

con insufficiente copertura cutanea e vascolarizzazione della sede di mancata consolidazione;

che presentano fratture della colonna vertebrale;

con mancata consolidazione dovuta a fratture patologiche, osteopatia metabolica o tumori;

con un tumore in prossimità della sede di mancata consolidazione;

sottoposti a chemioterapia, radioterapia o immunosoppressione.

Osigraft è controindicato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) e nelle persone con struttura ossea non completamente sviluppata (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Precauzioni per l'uso

Osigraft non fornisce alcuna resistenza biomeccanica e pertanto deve essere usato insieme a dispositivi per la fissazione interna od esterna, ove si richieda un iniziale meccanismo di stabilizzazione.

Tuttavia, la fissazione esterna può non fornire immobilizzazione sufficiente. Il movimento nella sede della mancata consolidazione può interrompere la guarigione. L'esperienza tratta da studi clinici controllati è limitata alla stabilizzazione della frattura tibiale non consolidata mediante concomitante osteosintesi endomidollare. Nella maggior parte dei casi, sono stati utilizzati chiodi endomidollari bloccati.

L'uso di Osigraft non garantisce il risanamento né esclude la possibilità di ulteriore intervento chirurgico.

Il materiale impiantato dislocatosi dal sito di mancata consolidazione può causare l'ossificazione ectopica nei tessuti circostanti, con possibili complicanze. Pertanto, Osigraft può solo essere somministrato nella sede del difetto sotto adeguato controllo visivo e prestando la massima attenzione. Si deve prestare particolare attenzione ad evitare qualsiasi tipo di spandimento di Osigraft dovuto ad irrigazione della ferita, chiusura inadeguata dei tessuti circostanti o emostasi insufficiente.

##### Anticorpi

Nello studio sulla non-unione (pseudoartrosi) tibiale, effettuato dopo la somministrazione di eptotermin alfa, sono stati evidenziati anticorpi contro la proteina OP-1 nel 66% dei pazienti. L'analisi di questi anticorpi ha mostrato che il 9% aveva proprietà neutralizzanti. Negli studi clinici non si è osservata alcuna associazione con gli esiti clinici o con gli eventi avversi. Qualora si sospettasse un effetto indesiderato di origine immunologica o l'impianto risultasse inefficace, verificare l'eventuale presenza di una reazione immunitaria verso il prodotto effettuando le analisi atte ad evidenziare la presenza di anticorpi nel siero.

##### Uso ripetuto

Si sconsiglia l'uso ripetuto del prodotto. Gli studi effettuati con gli anticorpi anti-OP-1 hanno dimostrato un certo grado di reattività crociata con le proteine BMP strettamente correlate BMP-5 e BMP-6. Gli anticorpi anti-OP-1 hanno la capacità di neutralizzare l'attività biologica *in vitro* almeno di BMP-6. Quindi, la ripetuta somministrazione di eptotermin alfa potrebbe comportare il rischio di sviluppare un'autoimmunità nei confronti delle proteine BMP endogene.

##### Interazioni con altri medicinali

L'impiego di Osigraft con un riempitivo osseo sintetico potrebbe provocare un aumento del rischio di infiammazione e infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati, pertanto è sconsigliabile (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Lo studio clinico che ha portato all'approvazione di Osigraft non includeva l'impiego di riempitivi ossei sintetici. I risultati di farmacovigilanza postmarketing hanno indicato che l'uso combinato del prodotto con un riempitivo osseo sintetico potrebbe provocare un aumento del rischio di infiammazione, infezione locale e, occasionalmente, migrazione dei materiali impiantati, e non è quindi raccomandato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono informare il chirurgo della possibilità di una gravidanza prima di sottoporsi al trattamento con il medicinale.

### Contracezione negli uomini e nelle donne

Alle donne in età fertile deve essere consigliato l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci per almeno 12 mesi dalla fine del trattamento.

### Gravidanza

Sono stati condotti studi sugli animali che non possono escludere un'influenza degli anticorpi anti-OP-1 sullo sviluppo dell'embrione e del feto (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sui rischi a carico del feto associati allo sviluppo potenziale di anticorpi ad azione neutralizzante nei confronti della proteina OP-1, Osigraft non deve essere utilizzato in gravidanza ad eccezione dei casi in cui il potenziale beneficio giustifichi i rischi potenziali per il feto (vedere i paragrafi 4.4 e 5.3).

### Allattamento al seno

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato l'escrezione nel latte di anticorpi anti-OP-1 di classe IgG. Dal momento che l'IgG umana viene escreta nel latte materno e il rischio potenziale per il nascituro non è noto, l'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con Osigraft (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati sull'escrezione dell'eptotermin alfa nel latte materno. Di conseguenza, Osigraft andrà somministrato in fase di allattamento solo se secondo il medico curante i benefici giustificano i rischi. Si consiglia di sospendere l'allattamento dopo il trattamento.

### Fertilità

Non esiste alcuna prova indicante che l'eptotermin alfa altera la fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Non pertinente.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella seguente riportante le reazioni avverse è stata redatta sulla base delle reazioni osservate e registrate durante studi clinici. Una tipologia simile di reazioni avverse è stata registrata dalle segnalazioni spontanee, con un'incidenza significativamente minore rispetto a quella rilevata negli studi clinici. Alcuni pazienti trattati con questo prodotto hanno inoltre riportato di aver riscontrato diversi effetti indesiderati associati al recente intervento di chirurgia ortopedica.

Le categorie seguenti sono usate per classificare le reazioni avverse per frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (non è possibile determinarla sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Reazioni avverse Comuni</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Maggiore formazione ossea ( <i>Ossificazione eterotopica/Miosite ossificante</i> )
Esami diagnostici	Positivo al test degli anticorpi ( <i>Formazione di anticorpi</i> )
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni della procedura	Eritema postoperatorio nella zona della ferita ( <i>Eritema</i> )
	Dolorabilità post-procedurale ( <i>Dolorabilità</i> )
	Gonfiore post-procedurale ( <i>Gonfiore</i> )

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle patologie ossee, proteine ossee morfogenetiche, codice ATC: M05BC02.

Osigraft è un prodotto medicinale osteoinduttivo ed osteoconduttivo.

#### Meccanismo di azione

Eptotermin alfa, il principio attivo, avvia la formazione ossea mediante l'induzione della differenziazione cellulare delle cellule mesenchimali, attratte verso la sede dell'impianto dal midollo osseo, dal periostio e dal muscolo. Una volta legatosi alla superficie cellulare, il principio attivo induce una cascata di eventi cellulari che portano alla formazione di condroblasti ed osteoblasti, i quali assolvono una funzione cruciale nel processo di formazione ossea. La matrice di collagene è insolubile e consiste di particelle con dimensioni fra 75 e 425µm. In tal modo si fornisce un'appropriata impalcatura biorassorbibile per i processi, indotti dal principio attivo, di proliferazione e differenziazione delle cellule che necessitano di un ancoraggio, e per gli eventi cellulari, sempre indotti dal principio attivo, che avvengono all'interno della matrice di collagene. La matrice è inoltre osteoconduttiva e consente la crescita ossea dal tessuto osseo sano circostante verso l'area interna che ne difetta.

#### Effetti farmacodinamici

Il nuovo osso così formatosi risulta meccanicamente e radiograficamente paragonabile al normale tessuto osseo. Il nuovo osso si rimodella in modo naturale con la formazione dell'osso corticale e la generazione degli elementi midollari. Tuttavia, l'uso di Osigraft non è garanzia di risanamento e potranno risultare necessari ulteriori interventi chirurgici.

#### Efficacia e sicurezza cliniche

Lo studio clinico registrativo sulla mancata consolidazione tibiale ha paragonato Osigraft all'innesto di osso autologo con un parametro primario di efficacia a 9 mesi post-trattamento. Gli esiti clinici relativi al dolore ed alla capacità di sostenere il carico erano simili al gruppo di controllo con l'innesto di osso autologo (successo dell'81% nel gruppo Osigraft, successo del 77% nel gruppo dell'innesto di osso autologo). I risultati radiografici nel gruppo trattato con Osigraft erano leggermente inferiori a quelli del gruppo di controllo con innesto di osso autologo (rispettivamente il 68% e il 79%).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non vi sono dati sulla farmacocinetica del principio attivo nell'uomo. Tuttavia, i risultati degli studi condotti su animali utilizzando Osigraft dimostrano come il principio attivo eptotermin alfa quasi non sia rilevabile a livello sistemico.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Si sono eseguiti studi monodose e con somministrazione ripetuta su svariati modelli animali (ratti, cani, primati). I risultati di questi studi non hanno portato ad effetti inattesi o sistemici di tossicità durante il periodo di osservazione e dopo la somministrazione.

In uno studio a 2 anni con impianto sottocutaneo praticato nei ratti è stata osservata, come previsto, la formazione di osso eterotopico. Il sarcoma pure osservato è stato associato alla prolungata presenza dell'osso eterotopico. Questo effetto, conosciuto come carcinogenicità allo stato solido, è stato osservato frequentemente nei ratti in cui si sono impiantati materiali solidi (plastica o metallo) in sede sottocutanea.

L'ossificazione eterotopica avviene frequentemente nell'uomo dopo trauma accidentale o chirurgico. Può anche insorgere dopo l'uso (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, l'ossificazione eterotopica non è associata a sarcoma nell'uomo.

L'effetto degli anticorpi anti-OP-1 sul processo di guarigione ossea è stato studiato nei cani nel caso di due difetti ossei delle ossa lunghe trattate con ripetuti impianti. I risultati degli esami radiologici ed istologici di questo studio non clinico hanno dimostrato una guarigione ossea con l'esposizione iniziale e ripetuta nello stesso animale. Sono stati evidenziati anticorpi contro la proteina OP-1 e collagene osseo bovino di tipo 1 dopo entrambe le esposizioni; il picco di concentrazione di anticorpi era più alto dopo il secondo impianto. I livelli anticorpali sono diminuiti verso il livello base durante il periodo di follow-up.

Sono stati effettuati degli studi controllati sugli effetti dell'esposizione all'epitoterminali alfa sullo sviluppo pre- e postnatale su modelli di coniglio. Dapprima è stata somministrata epitoterminali alfa con adiuvante di Freund per via sottocutanea con dosi di richiamo dopo 14 e 28 giorni. Si sono prelevati campioni di sangue e di latte a intervalli regolari, che sono stati analizzati utilizzando un test di immunoassorbimento enzimatico in fase solida (ELISA). Si sono sviluppati livelli rilevabili di anticorpi IgG e IgM nei confronti dell'epitoterminali alfa che sono stati evidenziati nel siero di tutti gli animali adulti esposti. I livelli degli anticorpi sviluppati nei confronti dell'epitoterminali alfa rilevati nel siero ricavato da sangue prelevato dal feto e dal cordone ombelicale corrispondevano a quelli del sangue materno. Sono stati rilevati anticorpi negli adulti e nella prole durante la gestazione e l'allattamento. Sono stati riscontrati titoli significativamente elevati di anticorpi anti-OP-1 di classe IgG nel latte per tutta la durata dello studio effettuato nella fase post-natale fino al giorno 28 di allattamento (vedere paragrafo 4.6).

È stato osservato un aumento statisticamente significativo di malformazioni fetali (malallineamento delle sternebre) nella cucciolata del gruppo OP-1-immunizzato. In un altro studio si è osservata una differenza nell'aumento del peso corporeo nelle femmine adulte immunizzate tra il giorno 14 e il giorno 21 di allattamento rispetto agli animali del gruppo di controllo. Il peso della prole nel gruppo trattato risultava inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo durante il periodo di osservazione. Le implicazioni cliniche di tali osservazioni per l'uso nell'uomo del prodotto finito restano incerte (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Collagene bovino (essiccato a vuoto).

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di comparabilità, questo prodotto non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Utilizzare immediatamente il prodotto una volta ricostituito.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

Polvere in una fiala di vetro (Tipo 1, borosilicato), sigillata con un tappo (gomma butile) e una protezione in alluminio.

La confezione primaria viene mantenuta sterile all'interno di una vaschetta blister che comprende due vassoi di plastica e due coperchi (uno interno ed uno esterno).

1 flaconcino per confezione.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Ricostituzione

Ciascuna fiala di Osigraft, prima dell'uso, va ricostituita con 2-3 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio alla concentrazione di 9mg/ml (0,9% p/v). Una soluzione sterile di cloruro di sodio per iniezione e il contenuto della fiala di Osigraft vanno trasferiti in una vaschetta sterile e miscelati con l'ausilio di una spatola o una curette sterili. Per evitare rotture, non picchiare sul fondo della fiala quando si trasferisce il contenuto. Dopo la ricostituzione, la sospensione monouso per l'impianto dovrebbe essere utilizzata immediatamente.

### Somministrazione

Una volta ricostituito, Osigraft ha la consistenza di sabbia bagnata, il che facilita il suo impianto e la collocazione nella sede di difetto osseo.

### Smaltimento

Qualsiasi prodotto non utilizzato o di rifiuto va smaltito in conformità alle disposizioni locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Olympus Biotech International Limited  
40 Upper Mount Street  
Dublin 2  
Irlanda

Tel ++353 87 9278653  
[medicalinfo@olympusbiotech.com](mailto:medicalinfo@olympusbiotech.com)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/179/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione 18 05 2001  
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione 18.05.2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)  
BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL’AUTORIZZAZIONE  
ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL’AUTORIZZAZIONE  
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Olympus Biotech Corporation  
9 Technology Drive  
West Lebanon  
NH 03784  
USA

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.0 del Piano di gestione del rischio (RMP) incluso nel Modulo 1.8.2 della autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento dell'RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento dell'RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, deve essere presentato un RPM aggiornato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio continuerà a fornire i Rapporti Periodici di aggiornamento sulla Sicurezza (PSURs) ogni tre anni.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco