

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Osigraft 3,3 mg poudre pour suspension implantable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 3,3 mg d'eptotermine alfa*

*Produit dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension implantable.

Poudre granuleuse de couleur blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de fractures non consolidées du tibia datant d'au moins 9 mois, secondaires à un traumatisme, chez des patients dont le squelette est adulte, dans les cas où un traitement antérieur par autogreffe a échoué ou quand l'utilisation d'une autogreffe est impossible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Osigraft doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

Chez l'adulte, il est recommandé de n'utiliser le produit qu'une seule fois. Selon les dimensions de la lésion osseuse, plus d'un flacon de 1 g d'Osigraft peuvent être nécessaires. La dose maximale recommandée ne doit pas dépasser 2 flacons, étant donné que l'efficacité dans le traitement de fractures non consolidées nécessitant des doses plus élevées n'a pas été établie.

Population pédiatrique

Osigraft est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) et chez toute personne présentant une immaturité du squelette. (voir section 4.3).

Mode d'administration

Usage intraosseux

Une fois reconstitué, le produit est directement mis en place, par traitement chirurgical, sur le site non consolidé en contact avec la surface préparée de l'os. Les tissus mous environnants sont alors refermés autour de l'implant. L'expérience des essais cliniques contrôlés se limite à la stabilisation de la fracture au moyen d'un enclouage médullaire.

1. À l'aide d'une technique aseptique, retirer le flacon de son emballage.
2. Soulever l'opercule plastique rabattable et retirer le sertissage du flacon.

Manipuler le sertissage avec précaution. Les bords du sertissage sont tranchants et peuvent couper ou endommager les gants.

3. À l'aide du pouce, soulever le bord du bouchon. Une fois que le vide n'est plus assuré, retirer le bouchon du flacon tout en maintenant le flacon droit afin d'éviter toute perte de poudre.

Ne pas introduire d'aiguille au travers du bouchon. La ponction du bouchon par une aiguille risque d'entraîner la contamination de la poudre par des particules du matériau de fabrication du bouchon.

4. Pour la reconstitution du médicament avant administration, voir les instructions dans la section 6.6.
5. Débrider les tissus fibreux, nécrotiques ou sclérotiques et décortiquer les fragments osseux de manière appropriée, de façon à ce que l'Osigraft reconstitué soit en contact direct avec l'os qui saigne et le tissu osseux viable.
6. Assurer une hémostase adéquate pour que le produit implanté ne soit pas délogé du site opératoire. Au besoin, irriguer avant d'implanter Osigraft. Si possible, accomplir les gestes chirurgicaux sur le site avant l'implantation du produit.
7. Appliquer le produit reconstitué sur le site osseux préparé à l'aide d'un instrument stérile tel que spatule ou curette. La quantité d'Osigraft utilisé doit correspondre aux dimensions de la lésion osseuse.
8. Ne pas aspirer ou irriguer directement dans le site de l'implant, car des particules d'Osigraft risqueraient d'être enlevées. Au besoin, retirer l'excès de liquide en aspirant à côté du site de l'implant ou en absorbant soigneusement la zone avec une éponge stérile.
9. Refermer les tissus mous autour de la lésion contenant le produit à l'aide d'un matériel de suture électif. La fermeture est essentielle pour le maintien de l'implant dans la zone de la lésion osseuse.
10. Après la fermeture des tissus mous autour de la lésion osseuse, irriguer le champ, si nécessaire, pour évacuer le produit qui se serait délogé pendant la fermeture des tissus mous.
11. Ne pas poser de drain sur le site de l'implant. Au besoin, poser un drain par voie sous-cutanée.

4.3 Contre-indications

Osigraft ne doit pas être utilisé chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité connue à la substance active ou au collagène;
- ont une immaturité du squelette;
- ont une maladie auto-immune connue, y compris polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, sclérodermie, syndrome de Sjögren et dermatomyosite/polymyosite;
- ont une infection active sur le site de la pseudarthroses ou infection systémique active;
- ont une couverture cutanée et vascularisation inadéquates du site de non-consolidation;
- ont des fractures vertébrales;
- ont des non-consolidations résultant de fractures pathologiques, de tumeurs ou maladies osseuses métaboliques;

- ont une tumeur à proximité du site de pseudarthroses;
- reçoivent une chimiothérapie, une radiothérapie ou un traitement par immunosuppresseurs.

Osigraft est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) et chez toute personne présentant une immaturité du squelette (voir section 4.2).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Précaution d'emploi

Osigraft ne présente pas de résistance biomécanique et doit être utilisé avec une fixation interne ou externe, pour laquelle une stabilisation mécanique initiale est requise. Cependant, il est possible qu'une fixation externe ne fournisse pas une immobilisation suffisante. Tout mouvement au niveau du site de pseudarthroses est susceptible de perturber le processus de consolidation de la fracture. L'expérience des essais cliniques contrôlés se limite à la stabilisation du site de non-consolidation tibiale au moyen d'un enclouage médullaire concomitant. Des tiges intra-médullaires de verrouillage étaient utilisées dans la majorité des cas.

L'utilisation d'Osigraft ne garantit pas une réparation, une intervention chirurgicale supplémentaire peut être nécessaire.

L'élément implanté délogé du site de pseudarthroses peut entraîner une ossification ectopique dans les tissus environnants avec des complications potentielles. Par conséquent, Osigraft ne doit être utilisé sur la lésion que dans de bonnes conditions de visibilité et avec très grand soin. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter toute perte d'Osigraft en raison de l'irrigation de la plaie, de la fermeture défectueuse des tissus environnants ou d'une hémostase inadéquate.

Anticorps

Des anticorps de la protéine OP-1 ont été détectés chez 66 % des patients dans l'étude sur les fractures tibiales non consolidées, après administration d'eptotermine alfa. L'analyse de ces anticorps a montré que 9 % avaient une capacité neutralisante. Aucune conséquence sur le plan clinique ou en relation avec un effet indésirable n'a pu être observée dans les études cliniques. Une réponse immunitaire à Osigraft doit être envisagée et des tests appropriés de détection de la présence d'anticorps dans le sérum doivent être effectués, dans les cas où un effet indésirable d'origine immunologique est soupçonné, y compris les cas où le produit est inefficace.

Utilisation répétée

L'utilisation répétée du produit est déconseillée. Les études sur les anticorps anti-OP-1 ont démontré une certaine réactivité croisée avec des protéines BMP très apparentées, les BMP-5 et BMP-6. Les anticorps anti-OP-1 ont l'aptitude de neutraliser l'activité biologique *in vitro* au moins de la protéine BMP-6. Par conséquent, une administration renouvelée d'eptotermine alfa risque de développer une auto-immunité envers les protéines BMP endogènes.

Interaction avec un autre médicament

L'emploi d'Osigraft en association avec un produit synthétique pour le comblement de cavités osseuses peut provoquer un risque local accru d'inflammation, d'infection et de migration occasionnelle du matériel implanté et est donc déconseillé (voir section 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'essai clinique principal, ayant permis l'approbation d'Osigraft, n'a pas inclus l'emploi de produits synthétiques pour le comblement de cavités osseuses. Les données de surveillance après commercialisation ont signalé que l'emploi de produit associé à un produit synthétique pour le comblement de cavités osseuses peut provoquer une augmentation locale des inflammations, infections et des migrations occasionnelles du matériel implanté et est donc déconseillé.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent informer leur chirurgien de toute possibilité de grossesse avant tout traitement par le médicament.

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées qu'elles devront utiliser un moyen de contraception efficace sur une période d'au moins 12 mois après le traitement.

Grossesse

Les études animales conduites ne permettent pas d'exclure des effets des anticorps anti-OP-1 sur le développement embryonnaire/fœtal (voir section 5.3). En raison des risques inconnus associés à l'éventuel développement d'une neutralisation des anticorps de la protéine OP-1 chez le fœtus, Osigraft ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne justifie les risques potentiels pour le fœtus (voir sections 4.4 et 5.3).

Allaitement

Dans les études animales, l'excrétion des anticorps anti-OP-1 de classe IgG dans le lait a été démontrée. L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel, et la nocivité potentielle en étant inconnue pour le nourrisson, l'allaitement doit être proscrit pendant le traitement avec Osigraft (voir section 5.3). Osigraft ne doit être administré aux femmes qui allaitent que si le médecin traitant juge que les avantages l'emportent sur les risques. Il est recommandé d'arrêter d'allaiter suite à tout traitement avec le médicament.

Fécondité

Il n'existe aucune donnée permettant de suggérer que l'epitoterminal alfa altère la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Le tableau des réactions indésirables ci-dessous a été compilé à partir des réactions observées et enregistrées au cours des essais cliniques. Un modèle similaire de réactions indésirables a été enregistré à partir de notifications spontanées avec une incidence significativement moindre comparée à celle observée au cours des essais cliniques. Certains patients traités par ce produit ont également rapporté différents effets indésirables associés à une chirurgie orthopédique récente.

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les réactions indésirables selon leur fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; et très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Réactions indésirables Fréquentes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Augmentation de la formation osseuse (<i>Ossification hétérotopique/myosite ossifiante</i>)
Investigations	Test d'anticorps positif (<i>Formation d'anticorps</i>)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Érythème postopératoire au site de la plaie (<i>Érythème</i>)
	Sensibilité postopératoire (<i>Sensibilisation</i>)
	Gonflement postopératoire (<i>Gonflement</i>)

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, protéines morphogénétiques osseuses, code ATC: M05BC02.

Osigraft est un produit médicamenteux ostéoinducteur et ostéoconducteur.

Mécanisme d'action

L'éptotermin alfa, le principe actif, amorce la formation osseuse par l'induction de la différenciation cellulaire de cellules mésenchymateuses qui sont recrutées par le site d'implantation à partir de la moelle osseuse, du périoste et du muscle. Une fois lié à la surface cellulaire, le principe actif déclenche une cascade d'événements cellulaires conduisant à la formation de chondroblastes et d'ostéoblastes, qui jouent un rôle important dans le processus de formation osseuse. La matrice collagène est insoluble et composée de particules dont les dimensions se situent entre 75 et 425 µm. Cette matrice assure un support biorésorbable adéquat pour les processus de prolifération et de différenciation cellulaires d'ancrage, déclenchés par le principe actif. Les événements cellulaires déclenchés par le principe actif s'effectuent alors dans la matrice collagène. Cette matrice est également ostéoconductrice et permet l'accroissement de l'os dans la zone lésée à partir des os sains environnants.

Propriétés pharmacodynamiques

Le nouvel os formé est comparable à l'os normal du point de vue mécanique et radiographique. Il y a remodelage naturel du nouvel os formé, formation de substance corticale et génération d'éléments de la moelle. Toutefois, l'utilisation d'Osigraft ne garantit pas la réparation ; une intervention chirurgicale supplémentaire peut être nécessaire.

Données cliniques d'efficacité et de sécurité

L'étude pivot dans les fractures tibiales non consolidées a comparé Osigraft à l'autogreffe, avec un critère d'efficacité primaire à 9 mois de traitement. Les résultats cliniques sur la douleur et la mise en charge ont été comparables à l'autogreffe (81 % de succès dans le groupe Osigraft, 77 % de succès dans le groupe avec autogreffe). Les résultats radiographiques de consolidation dans le groupe de traitement avec Osigraft ont été légèrement moins bons que dans le groupe avec autogreffe (68 % et 79 % respectivement).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique du principe actif chez l'homme. Cependant, les résultats d'études portant sur l'implantation d'Osigraft chez l'animal démontrent que la distribution dans l'organisme de l'éptotermin alfa, le principe actif, est faible.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études en dose unique et en dose répétée ont été conduites sur une série de modèles animaux (rats, chiens et primates). Les résultats n'ont montré aucun effet toxique systémique ou inattendu pendant la période d'observation et après l'administration.

Selon une étude d'une durée de 2 ans chez le rat portant sur l'implantation sous-cutanée, une formation hétérotopique de tissu osseux a été observée comme prévu. L'apparition d'un sarcome a été associée à la présence à long terme de tissu osseux hétérotopique. Cet effet, appelé pouvoir carcinogène d'état solide, a

été fréquemment observé chez le rat après implantation sous-cutanée de matières solides (plastiques ou métaux).

Une ossification hétérotopique intervient couramment chez l'homme suite à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Une ossification hétérotopique est également susceptible de se produire après utilisation. (voir section 4.8). Cependant, certains éléments suggèrent que l'ossification hétérotopique n'est pas liée au sarcome chez l'homme.

L'effet des anticorps anti-OP-1 sur la cicatrisation osseuse a été étudié chez le chien après traitement par implantations renouvelées de deux os long. Les résultats des examens radiographiques et histologiques de cette étude non clinique ont démontré la cicatrisation osseuse après exposition initiale et renouvelée chez le même animal. Des anticorps de la protéine OP-1 et du collagène osseux bovin de type 1 ont été trouvés après les deux expositions. La concentration maximale des anticorps a été supérieure après la deuxième implantation. Les niveaux d'anticorps ont baissé en direction de la valeur initiale pendant la période de suivi.

Des études contrôlées des effets de l'exposition à l'epitotermin alfa sur le développement pré et post-natal ont été réalisées à l'aide de modèles avec des lapins. De l'epitotermin alfa dans un adjuvant de Freund a d'abord été administrée par voie sous-cutanée sous forme de rappels après 14 et 28 jours. Des prélèvements de lait et de sang ont été recueillis à intervalles réguliers et analysés au moyen d'un test par immunodosage enzymatique en phase solide (ELISA). Des niveaux détectables d'IgG et d'anticorps IgM contre l'epitotermin alfa se sont développés et ont été observés dans le sérum de tous les animaux adultes exposés. Les anticorps de l'epitotermin alfa ont été observés dans le sérum du sang concentré du fœtus et du cordon ombilical à des niveaux correspondant à ceux du sang maternel. Des anticorps ont été détectables chez les adultes et les portées pendant les périodes de gestation et de lactation. Des titrages significativement élevés d'anticorps anti-OP-1 de classe IgG ont été détectés dans le lait pendant toute l'étude de la phase post-natale jusqu'au jour 28 de lactation (voir section 4.6).

Une augmentation statistiquement significative des malformations fœtales (mauvais alignement des sternèbres) a été observée dans les portées du groupe immunisé OP-1. Dans une autre étude, une différence de gain de poids corporel a été observée chez les femelles adultes immunisées entre les jours de lactation 14 à 21, par comparaison aux animaux témoins. Le poids de la progéniture du groupe traité a été noté inférieur à celui du groupe témoin pendant la période observation. Les implications cliniques de ces observations pour l'emploi humain du produit fini demeurent incertaines (voir section 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Collagène bovin (lyophilisé).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Poudre dans un flacon en verre (borosilicaté de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) et serti par une capsule (aluminium).

L'emballage primaire est maintenu stérile dans une plaquette thermoformé composé de deux feuilles (interne et externe) en plastique et d'un couvercle.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Chaque flacon d'Osigraft est reconstitué avec 2 à 3 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 % p/v) avant utilisation. La solution stérile de chlorure de sodium injectable et le contenu du flacon Osigraft sont transférés dans un bol stérile et mélangés avec une spatule ou curette stérile.

Pour

éviter toute cassure, ne pas tapoter le fond du flacon en transférant le contenu. Après reconstitution, la suspension à usage unique implantable doit être utilisée immédiatement.

Administration

Une fois reconstitué, Osigraft a la consistance du sable humide, ce qui facilite l'implantation et la mise en place sur les lésions osseuses.

Elimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen
Limerick
Irlande

Tél. +353-61-498200

Fax +353-61-498247

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/179/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18.05.2001

Date de renouvellement de l'autorisation : 18.05.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE
L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S)
DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Stryker Biotech
9 Technology Drive
West Lebanon
NH 03784
U.S.A.

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Raheen
Limerick
Irlande

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 1.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera à soumettre des PSUR (Periodic Safety Update Reports) tous les trois ans.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Osigraft 3,3 mg poudre pour suspension implantable.
eptotermin alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient 3,3 mg d'eptotermin alfa*.
* Produit dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l' ADN recombinant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Collagène bovin.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension implantable.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage intraosseux.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

Tél. +353-61-498200
Fax +353-61-498247

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/179/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

FEUILLE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMEE (EXTERNE) POUR LE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Osigraft 3,3 mg poudre pour suspension implantable.
eptotermin alfa.
Usage intra-osseux.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

3,3 mg d'eptotermin alfa

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Collagène bovin.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension implantable.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage intraosseux.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Olympus Biotech International Limited
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

Tél. +353-61-498200
Fax +353-61-498247

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/179/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Osigraft
eptotermin alfa

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3,3 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Osigraft 3,3 mg, poudre pour suspension implantable eptotermin alfa

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu'Osigraft et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Osigraft
3. Comment utiliser Osigraft
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Osigraft
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE OSIGRAFT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Osigraft appartient au groupe de médicament appelé protéine morphogénétique osseuse (PMO). Ces médicaments stimulent le renouvellement de l'os à l'endroit où le chirurgien l'a placé (implanté).

Osigraft est utilisé chez les patients adultes atteints d'une fracture du tibia, pour laquelle la guérison n'est pas établie après au moins 9 mois, dans les cas où un traitement par autogreffe (os transplanté de la hanche) a échoué ou lorsque l'autogreffe ne doit pas être utilisée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER OSIGRAFT

N'utilisez jamais Osigraft

- si vous êtes allergique à l'eptotermin alfa ou au collagène, l'autre composant de l'Osigraft (voir section 6).
- si vous êtes un adolescent et que votre squelette n'est pas encore complètement formé (croissance en cours).
- si vous êtes un patient pédiatrique (âgé de moins de 18 ans)
- si vous présentez une maladie auto-immune (maladie due à ou dirigée contre vos propres tissus), y compris polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, sclérodémie, syndrome de Sjögren et dermatomyosite/polymyosite.
- si vous présentez une infection active sur le site de la pseudarthrose (inflammation et drainage sur le site de la blessure) ou infection systémique active.
- si votre médecin juge que vous présentez une couverture cutanée inadéquate (sur le site de la fracture) et une irrigation sanguine inadéquate de votre site de traitement chirurgical.
- pour des fractures vertébrales (de la colonne).
- pour traitement de non-consolidation résultant de fractures pathologiques (liées à une maladie), de tumeurs ou maladies osseuses métaboliques.
- en cas de présence d'une tumeur à proximité du site de non-consolidation.
- si vous recevez une chimiothérapie, une radiothérapie ou un traitement par immunosuppresseurs.

Faites attention avec Osigraft

Les précautions suivantes, liées à l'emploi d'Osigraft, doivent être abordées avec votre médecin.

Osigraft favorise la croissance d'un nouveau tissu osseux dans le cadre du traitement d'une fracture non consolidée et requiert l'utilisation d'un dispositif chirurgical afin de stabiliser l'os fracturé durant le processus de consolidation.

L'utilisation d'Osigraft ne garantit pas une réparation ; une intervention chirurgicale supplémentaire peut être nécessaire.

Des précautions particulières sont prises durant l'intervention chirurgicale pour éviter une perte d'Osigraft dans les tissus environnants afin d'éviter l'éventuelle croissance d'un nouveau tissu osseux en dehors du site de non-consolidation traité.

Il est possible que de nouveaux anticorps apparaissent dans votre organisme après un traitement avec Osigraft. Les anticorps sont des protéines spécifiques produites par le corps humain dans le cadre du processus de guérison de diverses maladies, telle qu'une infection virale. Des anticorps se forment souvent dans le cadre d'une réponse de l'organisme à un traitement par des médicaments tels que Osigraft. Ces anticorps nouvellement formés ne semblent pas entraîner de conséquences délétères pour les patients. En cas de suspicion de formation de nouveaux anticorps, vous ferez l'objet d'un suivi par votre médecin..

L'utilisation répétée d'Osigraft est déconseillée car aucun essai clinique n'a été conduit chez les patients portant sur de multiples traitements chirurgicaux renouvelés à des moments distincts. Des études en laboratoire ont montré que les anticorps dirigés contre la protéine eptotermin alpha de ce médicament pouvaient entrer en réaction avec des anticorps identiques naturellement produits par l'organisme. L'impact à long terme de ces anticorps est inconnu.

L'emploi d'Osigraft en association avec un produit synthétique pour le comblement de cavités osseuses peut provoquer un risque local accru d'inflammation, d'infection et de migration occasionnelle du matériel implanté et est déconseillé.

Utilisation d'autres médicaments

Veillez informer votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Osigraft ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bénéfices attendus sur la mère ne compensent les risques possibles pour l'enfant à naître. Seul votre médecin sera apte à décider. Les femmes en âge de procréer doivent informer leur chirurgien de l'éventualité d'une grossesse avant de subir un traitement avec Osigraft. Les femmes en âge de procréer devront utiliser un moyen de contraception efficace pendant au moins 12 mois après le traitement.

La nocivité potentielle pour le nourrisson allaité est inconnue. Les femmes ne doivent pas allaiter durant la période immédiate après le traitement avec Osigraft. En cas d'allaitement, vous ne devez être traitée avec Osigraft que si votre médecin ou votre chirurgien juge que les avantages pour vous l'emportent sur les risques pour votre enfant.

Informations importantes concernant certains composants de Osigraft

Osigraft contient du collagène bovin. Si vous avez une hypersensibilité connue au collagène, vous ne devez pas recevoir de traitement par ce médicament.

3. COMMENT UTILISER OSIGRAFT

Osigraft ne sera utilisé que par un chirurgien dûment qualifié. Cette utilisation s'effectue normalement sous anesthésie générale, vous ne serez donc pas éveillé(e) pendant l'intervention. Selon les dimensions du defect osseux à combler, un ou deux flacons d'Osigraft peuvent être administrés. Durant l'intervention chirurgicale, Osigraft est directement placé sur le site de la fracture en contact

avec les surfaces des lésions osseuses. Le tissu musculaire environnant est alors refermé autour du médicament implanté, ainsi que la peau au-dessus du muscle.

La dose maximale recommandée pour ce médicament est de 2 flacons (2 g), l'efficacité à des doses plus élevées n'ayant pas été établie.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Osigraft est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Ces effets indésirables peuvent survenir selon les fréquences énumérées ci-dessous et définies comme suit :

- très fréquent (affecte plus d'un utilisateur sur 10)
- fréquent (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)
- peu fréquent (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000)
- très rare (affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Lors d'études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés, de manière fréquente :

- décoloration du site de la blessure
- érythème (rougeur de la peau)
- sensibilité, et gonflement du site recouvrant l'implant
- ossification hétérotopique/myosite ossifiante (formation de tissu osseux en dehors de la région de la fracture).

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER OSIGRAFT

Ce médicament est uniquement disponible dans les hôpitaux et les cliniques spécialisées. Le pharmacien de l'hôpital ou le chirurgien est responsable de la conservation correcte du produit tant avant que pendant son utilisation, ainsi que de sa mise au rebut correcte.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées ou les déchets ménagers. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Osigraft

La substance active est l'épidermine alfa (une protéine 1 ostéogénique humaine recombinante produite dans une lignée de cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois (CHO). Un flacon d'Osigraft contient 1 g de poudre incluant 3,3 mg d'épidermine alfa et l'excipient collagène bovin.

Qu'est ce qu'Osigraft et le contenu de l'emballage extérieur

Osigraft est fourni sous forme de poudre de couleur blanche à blanc cassé conditionnée dans un flacon de verre orangé (boîte unitaire) à l'intérieur d'une plaquette thermoformée composé de deux feuilles (interne et externe) en plastique et d'un couvercle, dans un carton.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Olympus Biotech International Limited

Raheen Business Park

Limerick

Irlande

Tél. +353-61-498200

Fax +353-61-498247

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>