

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

InductOs 1,5 mg/ml pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 4 mg (4 mg-pakning) eller 12 mg (12 mg-pakning) dibotermin alfa. InductOs inneholder 1,5 mg/ml dibotermin alfa etter rekonstituering.

Dibotermin alfa (rekombinant humant Ben-Morfogenetisk-Protein-2; rhBMP-2) er et humant protein utviklet ved genteknologi ved bruk av rekombinant ovariecellelinje fra kinesiske hamstere.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon.

Pulveret er hvitt. Væsken er en klar, fargeløs væske. Matriksen er hvit.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

InductOs er indisert ved intradiskal fusjon over ett nivå i lumbalcolumna, alternativt til autogent bengraft hos voksne med skivedegenerasjon, som har gjennomgått minst seks måneders ikke-kirurgisk behandling for tilstanden.

InductOs brukes til behandling av akutte tibiabrudd hos voksne, som et supplement til standardbehandling ved hjelp av reduksjon av åpne brudd og intramedullær fiksering med uborete nagler.

Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

InductOs bør anvendes av kirurg med nødvendige kvalifikasjoner.

Dosering

InductOs må klargjøres nøyaktig i samsvar med instruksjonene for tilberedning (se pkt. 6.6).

Riktig dose bestemmes etter volumet til den våte matriksen som er nødvendig til den aktuelle indikasjonen.

Hvis forholdene ved operasjonen krever bruk av bare en del av produktet, skal den våte matriksen klippes til ønsket størrelse, og ubrukt del kastes.

Doseringstabell for InductOs 4 mg-pakning

InductOs våte matrikser (4 mg-pakning)	Mål på våt matriks	Volum av våt matriks	Konsentrasjon av våt matriks	Dose diboterminalfa
1 matriks	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrikser	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Doseringstabell for InductOs 12 mg-pakning

InductOs våt matriks (12 mg-pakning)	Mål på våt matriks	Volum av våt matriks	Konsentrasjon av våt matriks	Dose diboterminalfa
1/6 av matriksen	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 av matriksen	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 av matriksen	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Hele matriksen	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Intradiskal fusjonskirurgi i lumbalcolumna

Nødvendig volum InductOs bestemmes av intervertebralt diskalrom og størrelse, form og internt volum på fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna som brukes. Det må utvises forsiktighet for ikke å komprimere produktet eller fylle for stort volum så plassen til ny bendannelse påvirkes (se pkt. 4.4).

Vanligvis brukes 4 mg (2,7 cm³ våt matriks) av InductOs i intervertebralt diskalrom. Maksimal dosering er begrenset til 8 mg (5,3 cm³ våt matriks) av InductOs i intervertebralt diskalrom. InductOs skal fylles i fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna eller i anterior del av intervertebralt diskalrom.

Kirurgi ved akutt tibiabrudd

Volumet av InductOs som skal implanteres, bestemmes av bruddanatomien og muligheten til å lukke såret uten å måtte pakke sammen eller komprimere produktet for mye. Vanligvis behandles hvert brudd med innholdet i én 12 mg-pakning. Maksimal dosering er begrenset til 24 mg (2 hele 12 mg-pakning matrikser).

Paediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av InductOs hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

Administrasjonsmåte

Legemidlet administreres ved implantering.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6. Dersom ikke administrasjonsmåten for InductOs følges, kan sikkerhet og effekt svekkes.

Tang må benyttes ved håndtering av InductOs. Minimer væsketapet under håndtering og implantasjon av matriksen. Ikke klem på matriksen.

Intradiskal fusjonskirurgi i lumbalcolumna

Ved denne indikasjonen må ikke InductOs benyttes alene, men sammen med godkjent (CE-merket) fusjonsutstyr beregnet på lumbalcolumna. Kompatibilitet er påvist for titan, polyetereterketon (PEEK) og allograftben.

Utvis forsiktighet så ikke fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna og/eller anterior del av det intradiskale rommet overfylles (se pkt. 4.4).

Før implantasjon

4 mg-pakning:

Matriksen er kuttet opp i to deler på 2,5 x 5 cm.

12 mg-pakning:

Matriksen består av én del på 7,5 cm x 10 cm. Del den våte matriksen i seks like store deler (ca. 2,5 x 5 cm), slik at dosevalg blir enklere. Valgte deler kan klippes til som nødvendig.

Den hule geometrien til fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna må fylles forsiktig og løst med det volumet av InductOs som tilsvarer internt volum av utstyret.

Implantasjon

I henhold til standardpraksis bør skivemateriale og bruskdeler av vertebrale endeplater fjernes for å bevare kortikale deler av endeskiver, og hemostase bør oppnås (se pkt. 4.5).

Vennligst se produsentens bruksanvisning for instruksjoner for implantasjon av fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna.

InductOs må ikke implanteres posteriort for fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna der direkte tilgang til spinalkanalen og/eller nerverot/-røtter er mulig. Dersom lekkasje til spinalkanalen og nerverot er mulig, må det gjenopprettes en fysisk barriere mellom matriksen og eventuelt nevrologisk vev, for eksempel ved bruk av lokalt ben eller allograft (se pkt. 4.5).

Etter implantasjon

Det intradiskale rommet må ikke irrigeres etter at InductOs og et eller flere fusjonsutstyr beregnet på lumbalcolumna er implantert. Utenfor det intradiskale rommet bør operasjonsområdet irrigeres som nødvendig, og eventuelt væsketap fra den våte matriksen bør skylles bort.

Hvis operativ drenering er nødvendig, bør drenet plasseres i avstand fra implantasjonsstedet, eller fortrinnsvis ett lag over implantasjonsstedet.

Kirurgi ved akutt tibiabrudd

Før implantasjon

Fullstendig bruddreduksjon, fiksering og hemostase må oppnås før implantasjon av InductOs.

InductOS må foldes eller klippes til etter behov før implantasjon.

Implantasjon

InductOs implanteres etter fullføring av standard brudd- og sårbehandling (dvs. ved lukking av bløtvevet).

Det tilgjengelige overflateområdet til bruddet (bruddlinjer og defekter) bør så langt det lar seg gjøre dekkes med InductOs. Plasser InductOs slik at det danner en bro over bruddområdet og oppnår god kontakt med de største proksimale og distale fragmentene.

InductOs kan plasseres i et hulrom (løst sammenpresset), foldet, rullet eller pakket som nødvendig avhengig av geometrien til bruddet. InductOs gir ikke mekanisk stabilitet, og bør ikke brukes til å fylle et hulrom der det finnes kompresjonskrefter.

Etter implantasjon

Når InductOs er implantert, skal ikke såret irrigeres.

Hvis operativ drenering er nødvendig, plasseres drenet i avstand fra implantasjonsstedet, eller fortrinnsvis ett lag over implantasjonsstedet.

For å oppnå maksimal potensiell effekt, er det viktig at InductOs dekkes fullstendig av mykvev etter implantasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

InductOs er kontraindisert til pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Umodent skjelett
- Aktiv malignitet eller behandling av malignitet
- Aktiv infeksjon på operasjonsstedet
- Vedvarende kompartmentsyndrom eller neurovaskulær rest av kompartmentsyndrom
- Patologiske brudd som observert i (men ikke begrenset til) Pagets sykdom eller i metastasert ben

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis ikke instruksjonene for produkttilberedning i punkt 6.6 og administrasjonsmåten i pkt. 4.2 følges, kan sikkerhet og effekt av InductOs svekkes.

Kirurgi på den cervikale delen av ryggraden

Sikkerhet og effekt ved bruk av InductOs ved kirurgi i den cervikale delen av ryggraden er ikke påvist, og InductOs bør ikke brukes ved slike inngrep. Det er rapportert om lokalt ødem assosiert med bruk av InductOs hos pasienter som har gjennomgått kirurgi i den cervikale delen av ryggraden. Ødemet inntrådte sent og vanligvis i den første uken etter operasjonen. I noen tilfeller var ødemet alvorlig nok til å resultere i luftveisobstruksjon.

Malignitet

InductOs bør ikke brukes hos pasienter som har en historie med, eller hvor det foreligger mistanke om, malignitet på applikasjonsstedet (se pkt. 4.3).

Heterotop ossifikasjon

Bruk av InductOs kan føre til heterotop ossifikasjon på implantasjonsstedet og/eller i omkringliggende vev, hvilket kan resultere i komplikasjoner.

Økt benresorpsjon

InductOs kan forårsake initial resorpsjon av omliggende trabekulært ben, som påvist ved radiolucens. I fravær av kliniske data skal produktet derfor ikke brukes ved direkte applikasjon på trabekulært ben når forbigående benresorpsjon kan føre til mulighet for skjøre ben (se pkt. 4.8).

Væskeansamlinger

Det er rapportert om dannelse av væskeansamlinger (pseudocyster, lokalt ødem, effusjon fra implantasjonssted), noen ganger innkapslede, som i noen tilfeller har resultert i sammentrykking av

nerver og smerter, assosiert med bruk av InductOs. Klinisk intervensjon (aspirasjon og/eller kirurgisk fjerning) kan være nødvendig dersom symptomene vedvarer (se pkt. 4.8).

Immunrespons

Både dibotermin alfa og kollagen av bovin type I har vist seg å utløse immunrespons hos pasienter.

Anti-dibotermin alfa antistoffer: I studier av ryggradsfusjon utviklet 1,3 % av pasientene som fikk InductOs, antistoffer mot dibotermin alfa, sammenlignet med 0,8 % av pasientene som fikk autogent bengraft. I studier med rørknokkelbrudd utviklet 6,3 % av pasientene som fikk dibotermin alfa med kollagenmatriks av bovin type I-antistoffer mot dibotermin alfa sammenlignet med 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. Alle pasienter som ble testet for nøytraliserende antistoffer mot benmorfogent protein-2, var negative.

Antistoffer mot kollagen av bovin type I: I studier av ryggradsfusjon utviklet 13,5 % av pasientene som fikk InductOs, antistoffer mot kollagen av bovin type I sammenlignet med 14,3 % av pasientene som fikk autogent bengraft. I studier med rørknokkelbrudd utviklet 13,0 % av pasientene som fikk dibotermin alfa med kollagenmatriks av bovin type I, antistoffer mot kollagen av bovin type I sammenlignet med 5,3 % av pasientene i kontrollgruppen. Ingen av pasientene med positive titere for kollagen av bovin type I hadde kryssreagerende antistoffer mot kollagen av human type I.

Selv om det ikke er observert noen forbindelse med klinisk utfall eller bivirkninger i kliniske studier, kan muligheten for å utvikle nøytraliserende antistoffer eller hypersensitivitets-type reaksjoner ikke utelukkes. Risikoen for immunrespons på produktet bør derfor vurderes i tilfeller der bivirkning med immunologisk bakgrunn mistenkes. Pasienter som tidligere har fått injisert kollagen, bør vurderes spesielt med hensyn på risiko og fordeler (se pkt. 4.3). På grunn av manglende erfaringer anbefales ikke gjentatt bruk av InductOs.

Spesielle pasientgrupper

Sikkerhet og effekt ved bruk av InductOs hos pasienter med kjent autoimmun sykdom er ikke fastlagt. Disse autoimmune sykdommene inkluderer reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, skleroderma, Sjøgrens syndrom og dermatomyositt/polymyositt.

Sikkerhet og effekt av InductOs er ikke vist hos pasienter med metabolske benlidelser.

Det er ikke utført studier med pasienter med nedsatt lever- nyre- eller hjertefunksjon.

For alle disse spesielle populasjonene blir legen rådet til å gi en forsiktig vurdering angående fordeler og risiko for den enkelte pasienten før bruk av InductOs. En tett oppfølging av pasienten for eventuelle bivirkninger og behandlingens suksess anbefales.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimum dose (to 12 mg-pakninger), dvs. det er praktisk talt "natriumfritt".

Advarsler og forsiktighetsregler gjeldende for bruk ved interdiskal lumbalfusjon

Sikkerhet og effekt av InductOs har ikke blitt kartlagt ved følgende tilstander:

- brukt sammen med interdiskalt fusjonsutstyr av annet materiale enn titan, PEEK eller ben
- implantert på andre steder enn i ryggøylen
- brukt med andre kirurgiske teknikker enn interdiskal lumbalfusjon

For å unngå overdrevne farmakologiske effekter av InductOs, må en utvise forsiktighet for å forebygge overfylling av fusjonsutstyret beregnet på lumbalcolumna og/eller anterior del av intervertebralt diskalrom.

Heterotop ossifikasjon

Bendannelsen utenfor intervertebralt diskalrom er ikke ønskelig, da det kan ha skadelig effekt på lokale nevrovaskulære strukturer.

I kliniske studier, der degenerative skivelidelser ble behandlet med posterior lumbal interdiskal fusjon med dibotermin alfa, ble det i noen tilfeller observert posterior bendannelse ved CT-skanninger. I noen tilfeller kan det føre til nervekompresjon som potensielt krever kirurgi (se pkt. 4.8). Som en forholdsregel må det gjenopprettes en fysisk barriere mellom matriksen og nevrologisk vev (se pkt. 4.2).

Dislokasjon av utstyr

Dislokasjon av utstyr kan oppstå etter bruk av InductOs ved spinal fusjonskirurgi, noe som kan nødvendiggjøre kirurgisk revisjon (se pkt. 4.8).

Advarsler og forsiktighetsregler gjeldende for bruk ved akutte tibiabrudd

InductOs kan brukes hos pasienter med følgende tilstander:

- tilstrekkelig bruddreduksjon og -stabilisering til å sikre mekanisk stabilitet
- tilstrekkelig nevrovaskulær status (f.eks. fravær av kompartmentsyndrom, lav risiko for amputasjon)
- tilstrekkelig hemostase (dvs. for å sikre at implantasjonsstedet er relativt tørt)
- ingen leging av store segmentdefekter i lange ben, der signifikant mykvevskompresjon kan forekomme

Implantatet kan bare administreres på bruddstedet under adekvat oppsyn og med den største forsiktighet (se pkt. 4.2).

Informasjon vedrørende effekt for tibiabrudd er kun tilgjengelig fra kontrollerte studier hvor man behandlet åpne tibiale brudd ved hjelp av intramedullær fiksering med nagler (se pkt. 5.1). I en klinisk studie hvor det ble gjort oppboring av den intramedullære kanal til den har kontakt med kortikalt benvev ("cortical chatter"), ble en økt forekomst av infeksjoner observert hos gruppen behandlet med InductOs sammenlignet med kontrollgruppen som fikk standardbehandling (se pkt. 4.8). Bruken av InductOs sammen med borete nagler ved behandling av åpne tibiale brudd anbefales ikke.

InductOs gir ikke mekanisk stabilitet og skal ikke brukes for å fylle et hulrom ved tilstedeværelse av kompresjonskrefter. Brudd på lange ben og håndtering av mykvev må følge standard behandlingspraksis, inkludert infeksjonskontroll.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Ettersom dibotermin alfa er et protein og ikke er identifisert i systemisk sirkulasjon, er sannsynligheten liten for at det er involvert i farmakokinetiske legemiddel-legemiddel-interaksjoner.

I kliniske studier av akutte tibiabrudd opplevde flere InductOs-pasienter som fikk NSAID-er samtidig i 14 sammenhengende dager, milde eller moderate bivirkninger i forbindelse med sårtilheling (f.eks. sårdrenering) enn InductOs-pasienter som ikke fikk NSAID-er. Til tross for at pasientenes utfall ikke ble påvirket, kan ikke en interaksjon mellom NSAID-er og InductOS utelukkes.

Informasjon fra kliniske studier av akutte tibiabrudd indikerte at bruk av InductOs hos pasienter som fikk glukokortikoider, ikke ble forbundet med åpenbare skadelige bivirkninger. I prekliniske forsøk

førte samtidig administrering av glukokortikoider til en undertrykking av benreparasjonen (målt som en prosentvis endring sammenlignet med kontrollen), men effektene av InductOs ble ikke endret.

I en studie *in vitro* ble diboterminalfa påvist å binde fibrinbaserte hemostatiske midler eller forseglingsmidler. Bruk av disse produktene i nærheten av InductOs anbefales ikke, da det kan føre til bendannelse på implantasjonsstedet for det fibrinbaserte hemostatiske midlet eller forseglingsmidlet (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av diboterminalfa hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Da risikoen for fosteret assosiert med potensiell utvikling av nøytraliserende antistoffer mot diboterminalfa, er ukjent, anbefales ikke InductOs under graviditet og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskilling av diboterminalfa/metabolitter i morsmelk hos mennesker. Med tanke på typen produkt forventes ikke systemisk eksponering av barn som ammes, men risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med InductOs skal avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke funnet noen påvirkning på fertilitet i de prekliniske studiene. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data, risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

InductOs har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av InductOs ved lumbal interdiskal fusjon var radikulopatiske hendelser, og ved kirurgi ved akutt tibiabrudd var det lokal infeksjon. Den mest alvorlige bivirkningen er et lokalt ødem ved kirurgi i cervicalcolumna. Forekomsten av bivirkninger med InductOs ble ikke påvirket av kjønn, alder eller rase.

Tabell over bivirkninger

Over 1700 pasienter har fått InductOs i kliniske studier. I studien på brudd av lange ben, mottok over 500 pasienter InductOs. I studier med lumbal interdiskal fusjon fikk over 600 pasienter InductOs. Den gjenværende gruppen av pasienter deltok i studier med InductOs for indikasjoner som foreløpig ikke

er godkjent i EU. Disse dataene er supplert med informasjon fra bruk av InductOs hos den generelle befolkningen.

Hyppigheten av bivirkninger hos pasienter eksponert for behandling med InductOs er presentert i tabellen nedenfor. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$) eller vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$). Ingen bivirkninger er observert med frekvens mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $<1/1,000$) eller svært sjeldne ($<1/10,000$).

Frekvensen av bivirkninger identifisert etter markedsføring for bruk av InductOs er ikke kjent da disse reaksjonene er rapportert fra en populasjon av ukjent størrelse.

Organklassesystem	Frekvens		
	Svært vanlig	Vanlig	Ukjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Dislokasjon av utstyr ^{1*} Væskeansamling ^{2*}	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Heterotop ossifikasjon ^{1,3*}	Osteolyse* Økt beinresorpsjon*
Nevrologiske sykdommer		Radiokulopatiske hendelser ^{1,4}	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Lokal infeksjon ^{5*}		

¹ Observert ved bruk i interdiskal lumbal fusjon

² Væskeansamling omfatter lokalt ødem, pseudocyste og effusjon på implantasjonsstedet.

³ Heterotop ossifikasjon omfatter eksostose, ekstraskjelettal ossifikasjon, postoperativ heterotop forkalkning, økt bendannelse og forkalkning på implantasjonsstedet.

⁴ Radikulopatiske hendelser omfatter radikulitt, lumbal radikulopati, radikulær smerte, radikulitt, lumbosakral radiokulopati og isjias.

⁵ Observert ved bruk i akutte tibiabrudd

* Ytterligere informasjon finnes nedenfor

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Ny bendannelse og benremodellering

Som en del av den farmakologiske virkningsmekanismen av dibotermin alfa, kan nydannelse av ben forekomme (se pkt. 5.1). I denne prosessen skjer både benresorpsjon og -dannelse. I noen tilfeller kan en forsterkning av disse prosessene føre til komplikasjoner som for eksempel nervekompresjon (på grunn av heterotop ossifikasjon) eller dislokasjon av utstyr (assosiert med benresorpsjon eller osteolyse).

I løpet av kliniske oppfølgingsstudier over to år ved lumbal interdiskal fusjon ved bruk av posterior tilnærming, oppsto heterotop ossifikasjon påvist ved radiografi oftere hos pasienter som ble behandlet med InductOs enn hos pasienter som fikk autograft (se pkt. 4.4). Disse radiografifunnene kan være asymptomatiske eller symptomatiske.

Væskeansamling

På grunn av den angiogene aktiviteten til InductOs, kan det oppstå væskeansamlinger (pseudocyster, lokalt ødem, effusjon på implantasjonssted), noen ganger innkapslet, noen ganger fører det til nervekompresjon og / eller smerter.

Lokalt ødem var vanlig når InductOs ble brukt ved cervikal ryggradsfusjon. Ødemet inntraff noe senere, og i noen tilfeller var det alvorlig nok til å føre til luftveisobstruksjon (se pkt. 4.4).

Lokal infeksjon

Lokal infeksjon spesifikk til lem med brudd, var svært vanlig ($\geq 1/10$) hos pasienter i en klinisk studie med oppboring av den intramedullære kanalen til den har kontakt med kortikalt benvev ("cortical chatter"). En økt forekomst av infeksjon ble observert hos den InductOs-behandlede gruppen i forhold til kontrollgruppen med standardbehandling (henholdsvis 19 % kontra 9 %, se pkt. 4.4). Estimert infeksjonsforekomst var lik mellom behandlingsgruppen og kontrollgruppen i en studie ved bruk av uborede nagler (henholdsvis 21 % kontra 23 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved en eventuell overdose (dvs. en pasient får større konsentrasjon eller mengde dibotermin alfa enn anbefalt), bør behandlingen være støttende.

Bruk av InductOs hos pasienter som har gjennomgått kirurgi i den cervikale delen av ryggraden i lavere mengder eller tilsvarende de for lumbal intradiskal funksjon, har vært assosiert med rapporter om lokalt ødem som er kraftig nok til å føre til luftveisproblemer (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til behandling av bensykdommer. Benmorfogenetiske proteiner, ATC-kode: M05BC01

Dibotermin alfa er et osteoinduktivt protein som fører til induksjon av nytt benvev på implantasjonsstedet. Dibotermin alfa bindes til reseptorene på overflaten av mesenkymalceller, og forårsaker at cellene differensieres til brusk- og bendannende celler. De differensierte cellene danner trabekulært ben når matriksen brytes ned, med vaskulær invasjon til stede samtidig. Bendannelsen utvikler seg fra utsiden av implantatet og inn mot midten, inntil hele InductOs-implantatet er erstattet av trabekulært ben.

Plassering av InductOs i trabekulært ben førte til forbigående resorpsjon av omkringliggende ben, etterfulgt av erstatning med nytt og tettere ben. Omforming av det omkringliggende benet står i forhold til de biomekaniske kreftene som utøves på benet. InductOs evne til å støtte omforming av ben kan være årsaken til den biologiske og biomekaniske integreringen av det nye benvevet fremkalt av InductOs med omkringliggende ben. Radiologisk biomekanisk og histologisk vurdering av det induserte benet viser at det biologisk og biomekanisk fungerer som naturlig ben. Prekliniske studier har også vist at InductOs-indusert ben kan reparere seg selv ved brudd på nøyaktig samme måte som naturlig ben.

Prekliniske studier har antydnet at bendannelsen fremkalt av InductOs er en selvbegrensende prosess som danner et veldefinert benvolum. Denne selvbegrensningen skyldes sannsynligvis tapet av dibotermin alfa fra implantasjonsstedet samt tilstedeværelse av BMP (benmodnende protein) inhibitorer i det omkringliggende vevet. I tillegg antyder flere prekliniske studier at det er en negativ feedbackmekanisme på molekylært nivå som begrenser beninduksjonen forårsaket av BMPs.

Histologisk evidens fra dyrestudier av lumbal interdiskal fusjon ved bruk av anterior eller posterior kirurgisk tilnærming viste at dibotermin alfa administrert sammen med intradiskalt fusjonsutstyr av titan, PEEK eller allograft var biokompatibelt, og ga konsistent høye forekomster av fusjon uavhengig av kirurgisk tilnærming eller utstyrsmateriale med mindre fibrøst vev sammenlignet med autograft.

Klinisk farmakologiske studier viser at matriksen i seg selv ikke er osteoinduktiv og ikke lenger er til stede ved biopsier tatt så tidlig som 16 uker etter implantasjon.

Farmakodynamisk informasjon spesifikk for studier av lumbal intradiskal fusjon

Effekt og sikkerhet av InductOs ble vist i en kontrollert, randomisert, multisenter-, ”non-inferiority”-studie med 279 pasienter i alderen 19-78 år, som gjennomgikk åpen fremre lumbal fusjonsprosedyre. Pasientene hadde fått minst seks måneder med ikke-kirurgisk behandling før de fikk behandling med InductOs for L4- S1 fremre fusjon. Pasientene var randomisert til å motta intradiskalt fusjonsutstyr av titan fylt med enten InductOs eller autogent bengraft tatt fra hoftebenet.

Tjuefire (24) måneder etter operasjonen, ble det vist at InductOs var statistisk like bra (”non-inferior”) sammenlignet med autogent bengraft, med en suksessrate for radiologisk bestemt fusjon på 94,4 % for InductOs versus 88,9 % for autogent bengraft (95 % konfidensintervall av forskjellen: -1,53, 12,46). Med hensyn til smerte og uførhet (Oswestry-score), var suksessraten 72,9 % i gruppen som fikk InductOs versus 72,5 % i gruppen som fikk autogent bengraft (95 % konfidensintervall av forskjellen: -11,2, 12,0).

En post-hoc metaanalyse av 6 kontrollerte kliniske studier med data fra pasienter som ble behandlet med InductOs eller autogent bengraft administrert ved bruk av CE-merket intradiskalt fusjonsutstyr eller allograftbenmellomstykker og forskjellige kirurgiske tilnærminger, viste at InductOs 24 måneder etter kirurgi var forbundet med en høyere fusjonssuksessrate (95 %, 241 av 255 pasienter) sammenlignet med autogent bengraft (85 %, 177 av 209 pasienter), med et oddsforhold på 3,26 (95 % CI: 1,172, 9,075; P = 0,024). Anslått absolutt differanse i fusjonssuksessfrekvens mellom InductOs og autogent bengraft var 11,7 % (95 % CI: 0,8 %, 22,5 %; P = 0,035).

Ved en samlet sikkerhetsdataanalyse av 8 kliniske studier ved 24 måneder etter kirurgi, var frekvensen av pasienter med pseudoartrose omtrent 2 ganger lavere etter behandling med InductOs (4,8 %, 22 av 456 pasienter) sammenlignet med autogent bengraft (12,7 % 31 av 244 pasienter).

Farmakodynamisk informasjon spesifikk for akutte tibiabruddstudier

Effekten av InductOs ble påvist i en multinasjonalt, randomisert, kontrollert, enkeltblindet studie med 450 pasienter (i alderen 18 til 87 år; 81 % menn) med åpne tibialbrudd som krevde operative inngrep. Pasientene mottok (i et 1:1:1 forhold) henholdsvis standard behandling (kontrollgruppe) bestående av intramedullær (IM) fiksering med nagler og rutinemessig mykvevsbehandling, standard behandling pluss InductOs 0,75 mg/ml, eller standard behandling pluss InductOs 1,5 mg/ml. Pasientene ble fulgt i 12 måneder etter mykvevslukking.

I den pivotale akutte tibiabrudd-studien økte InductOs sannsynligheten for bruddheling. Pasientene som ble behandlet med InductOs 1,5 mg/ml hadde en redusert risiko på 44 % for mislykket behandling (sekundær intervensjon for å fremme bruddheling) sammenlignet med pasientene i gruppen med

standard behandling (RR=0,56; 95 % KI=0,40-0,78). Disse resultatene ble bekreftet uavhengig av et røntgenpanel som var blindet for behandlingen. Antallet sekundære og påfølgende intervensjoner ble signifikant redusert for InductOs-pasientene, særlig med hensyn til mer invasive intervensjoner, som benstransplantasjoner og bytte av nagler ($p=0,0326$).

Andelen av pasienter som ble friske etter behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant høyere ved alle besøk fra 10 uker til 12 måneder postoperativt, noe som tyder på akselerert bruddtilheling.

Behandlingen med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant mer effektiv (sammenlignet med standard behandling) hos alle pasientene, uansett røykehistorie.

Bruddenes alvorlighetsgrad: Behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant mer effektiv i alle bruddklasser, inkludert alvorlig Gustilo IIIB-brudd (52 % redusert risiko for sekundære intervensjoner sammenlignet med pasienter med standard behandling).

Andelen pasienter med helede bløtdelsår var signifikant høyere hos InductOs-gruppen som fikk 1,5 mg/ml, sammenlignet med gruppen som fikk standard behandling (83 % versus 65 %; $p=0,0010$) ved besøket 6 uker etter behandling. Andelen pasienter med feil på utstyr (bøyde eller ødelagte låseskruer) var signifikant lavere hos gruppen som fikk InductOs 1,5 mg/ml, enn hos gruppen som fikk standard behandling (11 % versus 22 %; $p=0,0174$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

InductOs er aktiv ved implantasjonsstedet. I to forsøksstudier ble pre- og postoperative serumprøver samlet fra noen få pasienter med brudd på lange ben. Dibotermin alfa kunne ikke detekteres i serum.

Ved bruk av radiomerket InductOs i dyreforsøk (rotte), var gjennomsnittlig oppholdstid ved implantasjonsstedet 4-8 dager. Toppkonsentrasjonene av sirkulerende dibotermin alfa (0,1 % av implantert dose) ble observert innen 6 timer etter implantasjon. Etter intravenøs injeksjon var halveringstiden til dibotermin alfa 16 minutter hos rotte og 6,7 minutter hos cynomolgusape. Det konkluderes derfor at dibotermin alfa frigjøres sakte fra matrisen på implantasjonsstedet og fjernes raskt når det tas opp i den systemiske sirkulasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt og akutt dosering og gentoksisitet.

Reproduksjonsstudier hos rotte, hvor dibotermin alfa ble administrert intravenøst for å maksimere systemisk eksponering, viste økt fostervekt og -ossifikasjon, og en behandlingsrelatert effekt kunne ikke utelukkes. Den kliniske relevansen av disse effektene er ikke kjent.

Anti-dibotermin antistoffer er undersøkt hos drektige kaniner etter hyperimmunisering med dibotermin alfa for å eksperimentelt indukere anti-dibotermin alfa-antistoffer. Hos noen fostre med nedsatt kroppsvekt forekom ossifikasjon av frontal- og parietalbena (hos 4 av 151 fostre) som stort sett var reversibel, og antistoffrelaterte effekter kunne ikke utelukkes. Det var ingen andre endringer i fosterets ytre morfologi, visceral morfologi eller skjelettmorfologi.

Dibotermin alfa har vist variabel effekt på humane tumorcellerlinjer *in vitro*. Tilgjengelige *in vivo*-data fra humane tumorcellerlinjer antyder ikke potensial for fremming av tumorvekst eller metastase. Fordi InductOs er et engangsprodukt, er det ikke testet for karsinogenitet *in vivo* (se også pkt. 4.3).

InductOs har blitt studert i en spinal implantasjonsmodell av hund. InductOs ble implantert direkte i eksponert dura etter laminektomi. Til tross for at det ble observert en innsnevring av neuroforamen og

stenose, ble det ikke observert verken mineralisering av dura, spinalstenose eller neurologiske mangler som følge av bruk av InductOs.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Sakkarose

Glysin

Glutaminsyre

Natriumklorid

Polysorbat 80

Natriumhydroksid.

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker.

Matriks

Kollagen av bovin type I.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

InductOs 4 mg-pakning inneholder:

- Pulver i et hetteglass (10 ml, glass type I), med propp (brombutylgummi).
- Oppløsningsvæske i et hetteglass (10 ml, glass type I), med propp (brombutylgummi).
- To matrikser (2,5 cm x 5 cm) i blisterpakning (polyvinylklorid - PVC).
- To sprøyter (5 ml, polypropylen).
- To kanyler (rustfritt stål).

InductOs 12 mg-pakning inneholder:

- Pulver i et hetteglass (20 ml, glass type I), med propp (brombutylgummi).
- Oppløsningsvæske i et hetteglass (10 ml, glass type I), med propp (brombutylgummi).
- Én matriks (7,5 cm x 10 cm) i blisterpakning (polyvinylklorid - PVC).
- To sprøyter (10 ml, polypropylen).
- To kanyler (rustfritt stål).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

InductOs tilberedes umiddelbart før bruk. Dibotermin alfa må kun brukes etter rekonstituering sammen med oppløsningsvæsken og matriks i InductOs-pakningen.

Etter tilberedning inneholder InductOs dibotermin alfa i en konsentrasjon på 1,5 mg/ml. InductOs må ikke brukes i konsentrasjoner som overstiger 1,5 mg/ml (se pkt. 4.9).

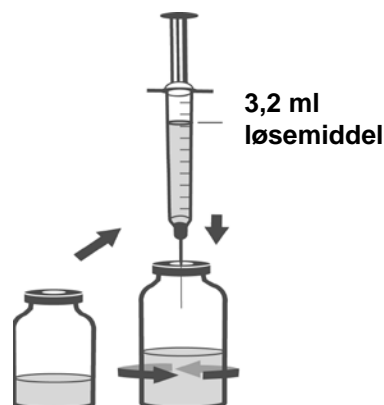
Tilberedning av produktet

For å hindre overdosering av matriksen, er det viktig å rekonstituere dibotermin alfa og å fukte hele matriksen slik beskrevet nedenfor.

4 mg-pakning:

Ikke-sterilt område

1. Bruk steril teknikk. Plasser en sprøyte, en kanyle og den indre emballasjen med matriksen i det sterile området.
2. Desinfiser proppene til hetteglassene med dibotermin alfa og løsemidlet.
3. Bruk den gjenværende sprøyten og kanylen fra pakningen til å rekonstituere hetteglasset inneholdende dibotermin alfa med 3,2 ml løsemiddel. Injisér løsemidlet sakte i hetteglasset inneholdende frysetørret diboterminalfa. Drei forsiktig på hetteglasset for å hjelpe rekonstitueringen. Skal ikke ristes. Kast sprøyten og kanylen etter bruk.

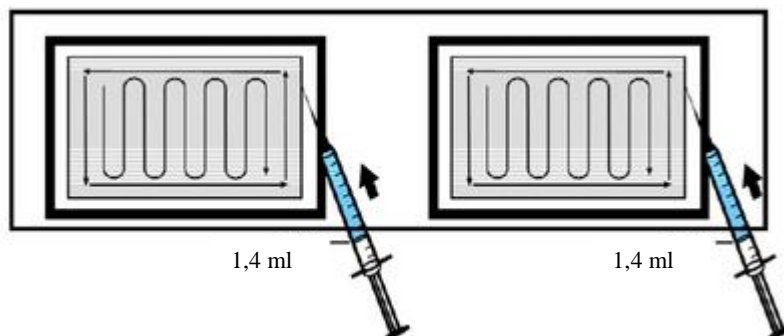


4. Desinfiser proppen til hetteglasset med rekonstituert dibotermin alfa.

I sterilt område

5. Åpne inneremballasjen til matriksene og la matriksene ligge på brettene.
6. Bruk aseptisk overføringsteknikk, og sprøyten og kanylen fra trinn 1. Trekk opp 2,8 ml av den rekonstituerte dibotermin alfa-oppløsningen fra hetteglasset i det ikke-sterile området ved å holde hetteglasset opp-ned for å gjøre det lettere å trekke ut innholdet.

7. La matriksen ligge på brettet, og fordel 1,4 ml dibotermin alfa-oppløsning JEVNT over de to 2,5 x 5 cm matriksene etter det mønsteret som er vist i figuren under.

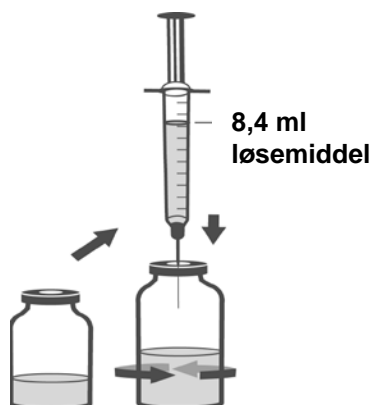


8. Vent i MINST 15 minutter før du bruker det tilberedte InductOs-produktet. Preparatet må brukes innen 2 timer etter tilberedning.

12 mg-pakning:

Ikke-sterilt område

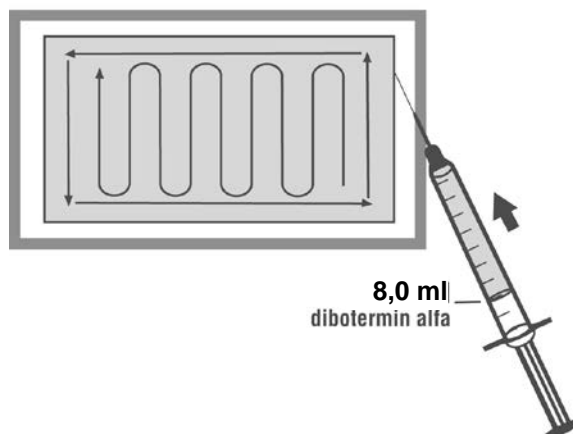
1. Bruk steril teknikk. Plasser en sprøyte, en kanyle og den indre emballasjen med matriksen i det sterile området.
2. Desinfiser proppene til hetteglassene med dibotermin alfa og løsemidlet.
3. Bruk den gjenværende sprøyten og kanylen fra pakningen til å rekonstituere hetteglasset inneholdende dibotermin alfa med 8,4 ml løsemiddel. Injiser løsemidlet sakte i hetteglasset inneholdende frysetørret dibotermin alfa. Drei forsiktig på hetteglasset for å hjelpe rekonstitueringen. Skal ikke ristes. Kast sprøyten og kanylen etter bruk.



4. Desinfiser proppen til hetteglasset med rekonstituert dibotermin alfa.

I sterilt område

5. Åpne inneremballasjen til matriksen og la matriksen ligge på brettet.
6. Bruk aseptisk overføringsteknikk, og sprøyten og kanylen fra trinn 1. Trekk opp 8,0 ml av den rekonstituerte dibotermin alfa oppløsningen fra hetteglasset i det ikke-sterile området ved å holde hetteglasset opp-ned for å gjøre det lettere å trekke ut innholdet.
7. La matriksen ligge på brettet, og fordel dibotermin alfa oppløsningen JEVNT over matriksen etter det mønsteret som er vist i figuren under.



8. Vent i MINST 15 minutter før du bruker det tilberedte InductOs-produktet. Preparatet må brukes innen 2 timer etter tilberedning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland
tlf +31 (0) 45 566 8000
faks +31 (0) 45 566 8012

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/226/001/NO
EU/1/02/226/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. september 2002
Dato for siste fornyelse: 20. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Ytterligere opplæringsmateriell for helsepersonell er tilgjengelig på følgende nettadresse: [nettadresse settes inn] <og den <medlemsstatens> nettside>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TIL VIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Wyeth BioPharma
One Burtt Road
Andover
Massachusetts 01810
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal avtale innhold og format for opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogrammet tar sikte:

- på økt oppmerksomhet rundt risikoen for heterotop ossifikasjon og potensiell risiko for medisineringsfeil og ukorrekt bruk av InductOs, og å gi veiledning om hvordan håndtere slik risiko.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor InductOs markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som forventes å bruke InductOs får følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriell for helsepersonell

Opplæringsmateriell for helsepersonell skal inneholde:

- Preparatomtalen
 - Øvingsmateriell for helsepersonell
- Øvingsmateriell for helsepersonell skal inneholde følgende hovedmomenter:
- Detaljert beskrivelse fra preparatomtalen av administrasjonsprosedyrer for InductOs og tiltakene som må iverksettes for å hindre medisineringsfeil og ukorrekt bruk, samt minimere risikoen for heterotop ossifikasjon.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE FOR 4 MG-PAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon
dibotermin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg diboterminalfa. InductOs inneholder 1,5 mg/ml dibotermin alfa når rekonstituert

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer

Pulver: Sukrose, glysin, glutamatsyre, natriumklorid, natriumhydroksid og polysorbat 80

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Matriks: bovint kollagen type I

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon inneholder:

1 hetteglass med 4 mg dibotermin alfa

1 hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker

2 sterile matrikser (2,5 x 5 cm)

2 sprøyter (5 ml)

2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Implantasjon. Les preparatomtalen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/226/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDSKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BRETT-ETIKETT (ØVRE PANEL) FOR 4 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

InductOs 1,5 mg/ml pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon
dibotermin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg dibotermin alfa. InductOs inneholder 1,5 mg/ml dibotermin alfa når rekonstituert.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer

Pulver: Sukrose, glysin, glutamatsyre, natriumklorid, natriumhydroksid og polysorbat 80

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Matriks: Bovint kollagen type I

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon inneholder:

1 hetteglass med 4 mg dibotermin alfa

1 hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker

2 sterile matrikser (2,5 x 5 cm)

2 sprøyter (5 ml)

2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Implantasjon. Les preparatomtalen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/226/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

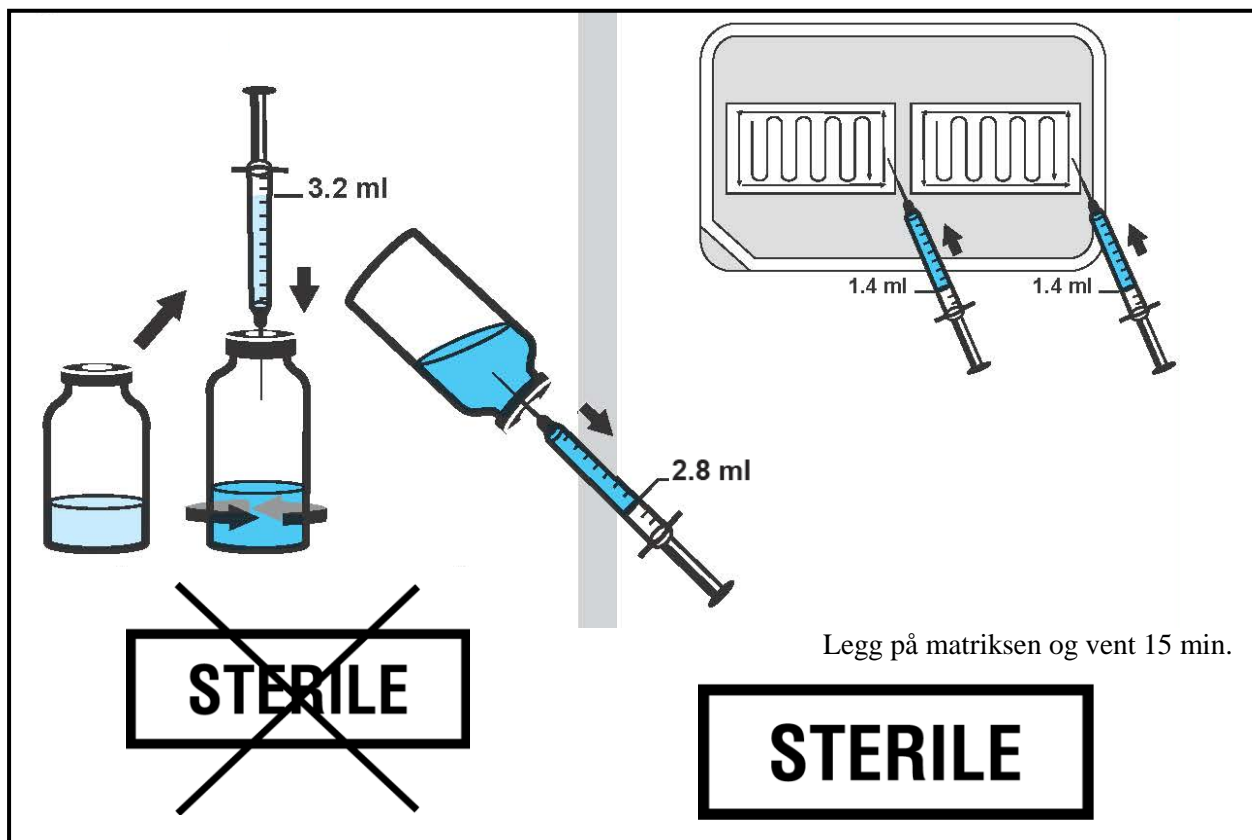
Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDSKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ DIREKTE PÅ LEGEMIDDELPÅKNINGEN

MERKING AV BRIKKEN (UNDERSIDEN) FOR 4 MG-PAKNING



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED PROTEIN FOR 4 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pulver til InductOs 1,5 mg/ml
dibotermin alfa
Implantasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les preparatomtalen før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg dibotermin alfa

6. ANNET

Medtronic BioPharma B.V.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSMIDDEL FOR 4 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel til InductOs
vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les preparatomtalen før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

Medtronic BioPharma B.V.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

MERKING AV MATRIX FOR 4 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Matriks til InductOs 1,5 mg/ml
bovint kollagen type I

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Implantasjon. Les preparatomtalen før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato: se baksiden

4. PRODUKSJONSSUMMER

Lot: se baksiden

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 sterile matrikser (2,5 x 5 cm)

6. ANNET

7. BAKSIDEN

{nummer}

{ÅÅÅÅ / MM}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE FOR 12 MG-PAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon
dibotermin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 12 mg diboterminalfa. InductOs inneholder 1,5 mg/ml dibotermin alfa når rekonstituert

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer

Pulver: Sukrose, glysin, glutamatsyre, natriumklorid, natriumhydroksid og polysorbat 80

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Matriks: bovint kollagen type I

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon inneholder:

1 hetteglass med 12 mg dibotermin alfa

1 hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker

1 steril matriks (7,5 x 10 cm)

2 sprøyter (10 ml)

2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Implantasjon. Les preparatomtalen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/226/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDSKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BRETT-ETIKETT (ØVRE PANEL) FOR 12 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

InductOs 1,5 mg/ml pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon
dibotermin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 12 mg dibotermin alfa. InductOs inneholder 1,5 mg/ml dibotermin alfa når rekonstituert.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer

Pulver: Sukrose, glysin, glutamatsyre, natriumklorid, natriumhydroksid og polysorbat 80

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Matriks: Bovint kollagen type I

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon inneholder:

1 hetteglass med 12 mg dibotermin alfa

1 hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker

1 steril matriks (7,5 x 10 cm)

2 sprøyter (10 ml)

2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Implantasjon. Les preparatomtalen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/226/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

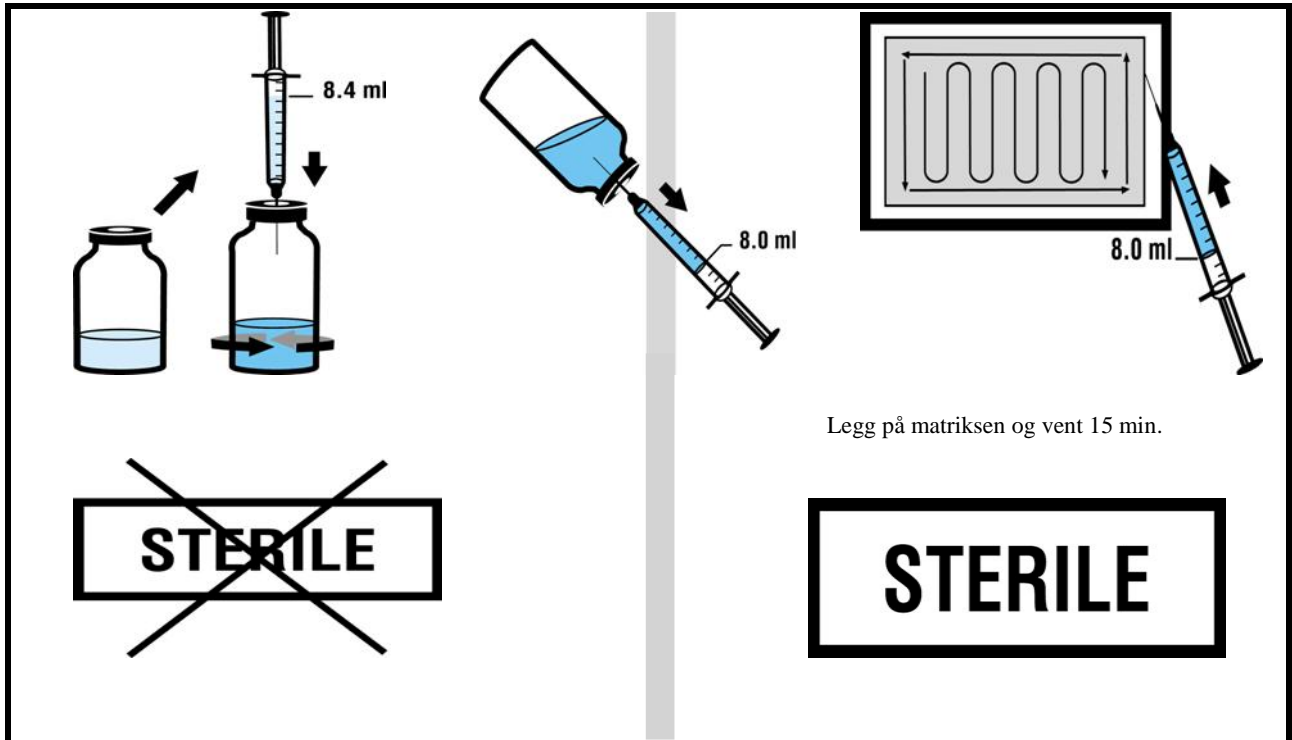
Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDSKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ DIREKTE PÅ LEGEMIDDELPÅKNINGEN

MERKING AV BRIKKEN (UNDERSIDEN) FOR 12 MG-PAKNING



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED PROTEIN FOR 12 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pulver til InductOs 1,5 mg/ml
dibotermin alfa
Implantasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les preparatomtalen før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

12 mg dibotermin alfa

6. ANNET

Medtronic BioPharma B.V.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSMIDDEL FOR 12 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel til InductOs
vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les preparatomtalen før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

Medtronic BioPharma B.V.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

MERKING AV MATRIX FOR 12 MG-PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Matriks til InductOs 1,5 mg/ml
bovint kollagen type I

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Implantasjon. Les preparatomtalen før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato: se baksiden

4. PRODUKSJONSSUMMER

Lot: se baksiden

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 steril matriks (7,5 x 10 cm)

6. ANNET

7. BAKSIDEN

{nummer}

{ÅÅÅÅ / MM}

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

InductOs 1,5 mg/ml pulver, væske og matriks til matriks til implantasjon dibotermin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva InductOs er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker InductOs
3. Hvordan du bruker InductOs
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer InductOs
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva InductOs er og hva det brukes mot

InductOs inneholder virkestoffet, diboterminalfa. Dette er en kopi av et protein som heter beinmorfogenetisk protein 2 (BMP-2), som produseres naturlig i kroppen og som bidrar til å danne nytt beinvev.

InductOs kan brukes enten til fusjonskirurgi i nedre del av ryggen eller til å reparere brudd i leggen (skinnebenet).

Fusjonskirurgi i nedre del av ryggen

Dersom du har store smerter som en følge av en skadet ryggskive i nedre del av ryggen og andre behandlingsmetoder ikke har vist seg å være effektive, kan det være aktuelt med fusjonskirurgi i nedre del av ryggen. InductOs anvendes i stedet for benvev hentet fra hoften din, og dermed unngår du eventuelle problemer og smerter som er forbundet med operasjonen som må til for å hente ut benet fra hoften.

Når InductOs brukes ved fusjonskirurgi i nedre del av ryggen, anvendes det i kombinasjon med medisinsk utstyr som korrigerer ryggstøylens stilling. Spør legen din dersom du har spørsmål om det medisinske utstyret.

Brudd i leggen (skinnebenet)

Dersom du har brukket skinnebenet, brukes InductOs til å fremskynde bruddtilhelingen og redusere behovet for ytterligere operasjoner for å oppnå bruddtilheling. Det brukes i tillegg til standardbehandling og pleie av skinnebennbrudd.

2. Hva du må vite før du bruker InductOs

Bruk ikke InductOs

- dersom du er allergisk overfor diboterminalfa, bovint kollagen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du fortsatt vokser (har umoden benbygning).
- dersom du har aktiv infeksjon på operasjonsstedet.
- dersom behandlende lege avgjør at det er utilstrekkelig blodtilførsel på bruddstedet.

- ved behandling av sykdomsrelaterte brudd (f.eks. brudd grunnet Pagets sykdom eller kreft).
- dersom du har fått diagnostisert kreft eller behandles for kreft i området rundt bruddstedet.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Du bør informere legen din hvis du har en autoimmun sykdom, som f.eks. reumatoid artritt (leddgikt), systemisk lupus erythematosus, skleroderma (hardning, krymping av bindevevet i huden), Sjögrens syndrom eller dermatomyositt/polymyositt (betennelsestilstand i underhuden med nedbryting av muskel- og bindevev).
- Informer legen om eventuell bensykdom.
- Du bør informere legen din hvis du tidligere har hatt kreft.
- Legemidlet bør ikke plasseres i direkte kontakt med visse typer ben. Kirurgen vet hvilke ben som skal unngås.
- Bruk av InductOs kan føre til bendannelse i omliggende vev (heterotop ossifikasjon), som kan resultere i komplikasjoner.
- Noen pasienter kan utvikle nervesmerter på grunn av lokale ansamlinger av væske. Væsken vil da måtte fjernes ved drenering eller kirurgi.
- Enkelte pasienter kan utvikle antistoffer (stoffer produsert i menneskekroppen for å bekjempe fremmede proteiner) mot InductOs. Selv om ingen skadelige effekter er registrert, er ikke langtidseffektene kjente.
- Informer legen om eventuell nyre- eller leversykdom.
- Det har vært rapportert lokale hevelser som i noen tilfeller har medført pustevansker, hos pasienter som har fått InductOs ved ryggradskirurgi i nakken. Sikkerhet og effekt av InductOs ved ryggradskirurgi i nakken har ikke blitt fastslått, og InductOs bør derfor ikke brukes ved slike inngrep.

Andre legemidler og InductOs

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Effektene av InductOs på graviditet er ikke kjent. Legemidlet anbefales ikke brukt under graviditet.

Det er ikke kjent om InductOs går over i morsmelk.

Rådfør deg med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

InductOs påvirker ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

InductOs inneholder bovint kollagen, et protein fra storfe.

Noen pasienter kan utvikle antistoffer (stoffer produsert av menneskekroppen for å bekjempe fremmede proteiner) mot kollagenet i legemidlet.

Tilstedeværelsen av antistoffer ble ikke forbundet med bivirkninger, f.eks. allergier mot kollagen, i kliniske studier. De ble heller ikke påvist å redusere effektiviteten til InductOs. Hvis du tror du har en allergisk reaksjon på kollagen, rådfør deg med legen din.

InductOs inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimum dose (to 12 mg-pakninger), dvs. det er praktisk talt 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker InductOs

Legen som behandler deg, vil implantere InductOs under operasjonen. Medisinsk personell tilbereder InductOs i operasjonssalen. Pulveret løses opp i det sterile vannet, slik at det danner en oppløsning

som kan brukes til å væte svampen. Den vætede svampen blir så implantert der benvekst er nødvendig. Over tid vil svampen gradvis forsvinne etter hvert som nytt ben dannes.

Dersom du får InductOs for fusjon i nedre del av ryggen, vil kirurgen fjerne den skadede ryggskiven som forårsaker smertene, og erstatte denne med medisinsk utstyr fylt med InductOs. Det medisinske utstyret korrigerer posisjonen av ryggsoylen, og InductOs fremmer benveksten mellom de to virvlene slik at disse kan fikseres permanent i korrekt stilling.

Dersom du får InductOs for skinnedbensbrudd, vil legen plassere InductOs rundt bruddet når bruddet behandles. Avhengig av størrelsen på bruddet og antall brudd, vil legen avgjøre hvor mye InductOs som skal benyttes. Vanligvis behandles ett brudd med innholdet i én 12 mg-pakning. Maksimalt to 12 mg-pakninger kan brukes.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Fortell legen din umiddelbart, eller gå umiddelbart til akuttmottaket på nærmeste sykehus hvis du har lokal hevelse, noe som kan resultere i pustevansker, etter InductOs har blitt brukt i kirurgi i øvre (nakken) del av ryggraden. Hyppigheten av denne bivirkningen er ukjent og kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

Andre bivirkninger

Bivirkninger ved spinalkirurgi

Snakk med legen din hvis du har noen av følgende:

- Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
Ekstra beinvekst, bevegelse av det medisinske utstyret, lokal væskeansamling og smerter som stråler fra ryggen til benet (isjias)
- Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Økt nedbrytning av bein

Bivirkninger ved kirurgi ved skinnedbensbrudd

Snakk med legen din hvis du har noen av følgende:

- Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
Lokal infeksjon
- Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
Lokal væskeansamling
- Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Økt nedbrytning av bein

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer InductOs

Du trenger ikke å oppbevare dette produktet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av InductOs

- Virkestoffet i InductOs er diboterminalfa (også kalt rekombinant humant Ben-Morfo-genetisk Protein-2, rhBMP-2), 4 mg (4 mg-pakning) eller 12 mg (12 mg-pakning).
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, glysin, glutaminsyre, natriumklorid, natriumhydroksid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker og kollagen av bovin type I.

Hvordan InductOs ser ut og innholdet i pakningen

InductOs leveres til legen din som et sett til implantasjon ved kirurgi.

- Diboterminalfa er et hvitt pulver som leveres i et hetteglass av glass.
- Vann til injeksjonsvæsker er en klar, fargeløs væske som leveres i et hetteglass av glass.
- Svampen er hvit og leveres i en blisterpakning av plast.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.