

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

InductOs 1,5 mg/ml pulver, solvens og matrix til matrix til implantation

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 4 mg (4 mg pakning) eller 12 mg (12 mg pakning) dibotermine alfa. Efter rekonstitution indeholder InductOs 1,5 mg dibotermine alfa/ml.

Dibotermine alfa (rekombinant humant knogle-morfogenetisk protein-2; rhBMP-2) er et humant protein, der er fremstillet ved rekombinant teknologi i en cellelinje fra kinesiske hamsters æggestokke (CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver, solvens og matrix til matrix til implantation.

Pulveret er hvidt. Solvenset er en klar, farveløs væske. Matrixen er hvid.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

InductOs er indiceret ved enkeltniveau lumbal interkorporal spinal fusion som erstatning for autogent knogletransplantat hos voksne med degenerativ diskussygdom, som i mindst 6 måneder er behandlet ikke-operativt for denne sygdom.

InductOs er indiceret til behandling af akut tibiafraktur hos voksne, som et supplement til standardbehandling ved reduktion af åbne brud og intramedullær, ikke-opboret sømfiksering.

Se afsnit 5.1.

4.2 Dosering og administration

InductOs bør bruges af en kirurg med passende kvalifikationer.

Dosering

InductOs skal klargøres nøjagtigt ifølge anvisningerne til klargøring (se pkt. 6.6).

Den rette dosis bestemmes ved hjælp af volumen af våd matrix, der er nødvendig til den pågældende indikation.

Hvis kun en del af præparatet er nødvendigt ved den kirurgiske procedure, skal den våde matrix klippes til i den ønskede størrelse og den ubrugte del kasseres.

Doseringstabel for InductOs 4 mg pakning

InductOs våd(e) matrix(er) (4 mg pakning)	Dimension af våd matrix	Volumen af våd matrix	Koncentration af våd matrix	Diboterminalfa-dosis
1 matrix	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrixer	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Doseringstabel for InductOs 12 mg pakning

Del af InductOs våd matrix (12 mg pakning)	Dimension af våd matrix	Volumen af våd matrix	Koncentration af våd matrix	Diboterminalfa-dosis
1/6 af matrixen	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 af matrixen	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 af matrixen	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Hele matrixen	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Lumbal interkorporal fusionskirurgi

Det nødvendige volumen af InductOs bestemmes af det intervertebrale diskusrum og størrelsen, formen og det indre volumen af det/de anvendte lumbale interkorporale fusionsdevice(r). Der skal udvises omhu med ikke at komprimere præparatet eller overfylde volumenet, der er beregnet til ny knogledannelse (se pkt. 4.4).

Der anvendes typisk 4 mg (2,7 cm³ våd matrix) InductOs i det intervertebrale diskusrum. Den maksimale dosis er begrænset til 8 mg (5,3 cm³ våd matrix) InductOs i det intervertebrale diskusrum. InductOs skal anbringes i det/de lumbale interkorporale fusionsdevice(s) eller i den anteriore del af det intervertebrale diskusrum.

Akut tibiafrakturkirurgi

Volumenet af InductOs, der skal implanteres, afgøres af frakturens anatomi og muligheden for at lukke såret uden at pakke og presse præparatet for meget sammen. Generelt behandles hver fraktur med indholdet af én 12 mg pakning. Maksimaldosis er 24 mg (2 hele 12 mg paknings-matrixer).

Pædiatrisk population

InductOs' sikkerhed og virkning til børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Lægemidlet administreres ved implantation.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Manglende overholdelse af metoden til administration af InductOs kan kompromittere sikkerheden og virkningen.

Der bør anvendes en tang til at håndtere InductOs. Minimér væsketab fra matrixen under håndtering og implantation. Må ikke trykkes.

Lumbal interkorporal fusionskirurgi

InductOs må ikke anvendes alene ved denne indikation, men skal anvendes sammen med et eller flere godkendte (CE-mærkede) lumbale interkorporale fusionsdevices. Der er vist forenelighed med titan, polyetheretherketon (PEEK) og allotransplantatknogle.

Der skal udvises omhu og forsigtighed for at undgå overfyldning af det lumbale interkorporale fusionsdevices og/eller den anteriore del af det intervertebrale diskusrum (se pkt. 4.4).

Før implantation

4 mg pakning:

Matrixen er i forvejen blevet klippet i 2 stykker på hver 2,5 x 5 cm.

12 mg pakning:

Matrixen er i 1 stykke på 7,5 cm x 10 cm. Den våde matrix skal klippes i 6 ens stykker (ca. 2,5 x 5 cm) som en hjælp til dosisvalg. De valgte stykker kan klippes yderligere efter behov.

Hulrummet af det lumbale interkorporale fusionsdevice skal fyldes omhyggeligt og løst med den mængde InductOs, der svarer til devices indre volumen. .

Implantation

I henhold til standardpraksis skal diskusmateriale og de kartilaginøse dele af de vertebrale endeplader fjernes, mens de kortikale dele af endepladerne bevares, og der skal opnås hæmostase (se pkt. 4.5).

For instruktioner i implantation af det lumbale interkorporale fusionsdevice henvises til fremstillerens brugsanvisning.

InductOs må ikke implanteres posteriozt for det lumbale interkorporale fusionsdevice, hvor der er mulighed for direkte adgang til spinalkanalen og/eller nerverødder. Hvis der er risiko for lækage til spinalkanalen og nerveroden, skal der genskabes en fysisk barriere mellem matrixen og eventuelt neurologisk væv ved anvendelse af for eksempel lokal knogle eller allotransplantat (se pkt. 4.5).

Efter implantation

Når InductOs og det/de lumbale interkorporale fusionsdevice (s) er implanteret, må indersiden af det intervertebrale diskusrum ikke skylles. Uden for det intervertebrale diskusrum skal operationsfeltet skylles efter behov, og eventuel væske fra den våde matrix skal vaskes væk.

Hvis der er behov for kirurgisk dræn, skal drænet placeres på afstand af implantationsstedet eller helst et niveau over implantationsstedet.

Akut tibiafrakturoperation

Før implantation

Der skal opnås fuldstændig frakturreduktion, fiksering og hæmostase forud for implantation af InductOs.

InductOs skal foldes eller klippes efter behov forud for implantationen.

Implantation

InductOs implanteres efter afslutning af den normale fraktur- og sårbehandling (dvs. når bløddelene lukkes).

I det omfang, det er muligt, skal frakturs tilgængelige overflade (frakturlinjer og defekter) dækkes med InductOs. InductOs skal anbringes, så det dækker frakturområdet og opnår god kontakt med de større proximale og distale fragmenter.

InductOs kan anbringes i et mellemrum (løst pakket), foldet, rullet eller viklet om afhængigt af frakturs geometri. InductOs giver ikke mekanisk stabilitet og bør ikke anvendes til fyldning af et mellemrum ved tilstedeværelse af kompressive kræfter.

Efter implantation

Når InductOs er implanteret, må såret ikke skylles.

Hvis der er behov for kirurgisk dræn, skal drænet anbringes på afstand af implantationsstedet eller helst et lag over implantationsstedet.

For at opnå den størst mulige virkning er det vigtigt, at InductOs er dækket fuldstændigt af bløddede efter implantation.

4.3 Kontraindikationer

InductOs er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed overfor det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1
- umodent skelet
- aktiv malignitet eller patienter i behandling for malignitet
- aktiv infektion på operationsstedet
- vedvarende kompartment syndrom eller neurovaskulært residuum af kompartment syndromet
- patologiske frakturer som de, der observeres ved Paget's sygdom eller ved metastatiske knogler

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Manglende overholdelse af anvisningerne på klargøring i pkt. 6.6 og administrationsmetoden i pkt. 4.2 kan være kompromitterende for InductOs' sikkerhed og virkning.

Kirurgi på den cervikale rygsøjle

InductOs' sikkerhed og virkning ved operation af den cervikale del af rygsøjlen er ikke klarlagt, derfor kan InductOs ikke anbefales ved denne operation. Lokalt ødem i forbindelse med brug af InductOs har været rapporteret hos patienter ved operation af den cervikale del af rygsøjlen. Ødemet opstod sent og forekom i reglen i den første uge efter operationen. I nogle tilfælde var ødemet alvorligt nok til at være luftvejskompromitterende.

Malignitet

InductOs bør ikke anvendes til patienter med maligniteter i anamnesen eller ved mistanke om kliniske maligniteter på applikationsstedet (se pkt. 4.3).

Heterotop ossifikation

InductOs kan forårsage heterotop ossifikation på implantationsstedet og/eller de omgivende væv, hvilket kan resultere i komplikationer.

Forøget knogleresorption

InductOs kan forårsage begyndende resorption af omgivende trabekulær knogle, hvilket er påvist ved radiolucens. I mangel på kliniske data bør præparatet derfor ikke appliceres direkte på trabekulær knogle, hvor forbigående knogleresorption kan udgøre en risiko for knogleskørhed (se pkt. 4.8).

Væskeansamlinger

Dannelse af en væskeansamling (pseudocyste, lokalt ødem, ekssudat på implantationsstedet), nogle gange indkapslet og i visse tilfælde med nervekompression og smerter til følge, er rapporteret i forbindelse med InductOs. Klinisk intervention (dræn og/eller operativ fjernelse) kan være nødvendig, hvis symptomerne varer ved (se pkt. 4.8).

Immunrespons

Både diboterminalfa og bovin type 1-kollagen kan fremkalde immunreaktion hos patienten.

Anti-diboterminalfa antistoffer: I studier med spinal fusion udviklede 1,3 % af patienterne behandlet med InductOs antistoffer mod diboterminalfa sammenlignet med 0,8 % af patienterne behandlet med autogent knogletransplantat. I studier med fraktur af lange knogler udviklede 6,3 % af patienterne, behandlet med diboterminalfa med bovin type 1-kollagenmatrix, antistoffer mod diboterminalfa

sammenlignet med 1,3 % i kontrolgruppen. Alle patienter, der blev testet for neutraliserende antistoffer mod knogle-morfogenetisk protein-2, var negative.

Anti-bovin type 1-kollagen antistoffer: I studier med spinal fusion udviklede 13,5 % af patienterne, behandlet med InductOs, antistoffer mod bovin type 1-kollagen sammenlignet med 14,3 % af patienterne, behandlet med autogent knogletransplantat. I studier med fraktur af lange knogler udviklede 13,0 % af patienterne, behandlet med diboterminal alfa med bovin type 1-kollagenmatrix, antistoffer mod bovin type 1-kollagen sammenlignet med 5,3 % i kontrolgruppen. Ingen af patienterne med positive titre for bovin type I-kollagen havde krydsreagerende antistoffer mod human type 1-kollagen.

Selvom der ikke blev observeret nogen sammenhæng mellem det kliniske udbytte og den uønskede virkning i de kliniske studier, kan muligheden for at udvikle neutraliserende antistoffer eller hypersensitivitetsreaktioner ikke udelukkes. Muligheden for en immunreaktion mod præparatet skal evalueres i tilfælde, hvor der er mistanke om en bivirkning med immunologisk baggrund. Særlig overvejelse af fordele og ulemper er nødvendig for patienter, som allerede har modtaget injektioner med kollagen (se afsnit 4.3). På grund af manglende erfaring frarådes gentagen brug af InductOs.

Særlige populationer

Sikkerhed og virkning af InductOs hos patienter med kendt autoimmun sygdom er ikke klarlagt. Disse autoimmune sygdomme omfatter reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, Sjögrens syndrom og dermatomyositis/polymyositis.

Sikkerhed og virkning af InductOs er ikke klarlagt hos patienter med metaboliske knoglesygdomme.

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion.

For disse særlige populationer tilrådes lægen at foretage nøje afvejning af fordele og risici for den pågældende patient, før InductOs anvendes. Omhyggelig monitorering af patienten for eventuelle bivirkninger og behandlingens succes anbefales.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 ng) natrium pr. maksimumdosis (to 12 mg pakninger), dvs. det er næsten 'natriumfrit'.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen specielt ved lumbal interkorporal fusion:

Sikkerhed og virkning af InductOs er ikke fastslået under følgende forhold:

- anvendt med interkorporale fusionsdevices lavet af andet materiale end titan, PEEK eller knogle
- implanteret andre steder end lumbal rygsøjle
- anvendt ved andre kirurgiske teknikker end lumbal interkorporal fusion

For at undgå overdreven farmakologisk virkning af InductOs skal der udvises omhu og forsigtighed for at undgå overfyldning af det lumbale interkorporal fusionsdevice og/eller den anteriore del af det intervertebrale diskusrum.

Heterotop ossifikation

Knogledannelse uden for det intervertebrale diskusrum er ikke ønskelig, da det kan have en skadelig virkning på lokale neurovaskulære strukturer.

I kliniske studier, hvor degenerativ diskussygdom blev behandlet ved hjælp af en posterior lumbal interkorporal fusionsprocedure med diboterminal alfa, observeredes posterior knogledannelse i CT-scanninger. I nogle tilfælde kan det føre til nervekompression, der potentielt kan kræve kirurgisk intervention (se pkt. 4.8). Som en forsigtighedsforanstaltning skal der gøres en fysisk barriere mellem matrixen og eventuelt neurologisk væv (se pkt. 4.2).

Dislokation af device

Der kan forekomme dislokation af device efter brug af InductOs ved spinal fusionskirurgi, hvilket kan nødvendiggøre kirurgisk revision (se pkt. 4.8).

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen specielt ved akutte tibiafrakturer:

InductOs er beregnet til anvendelse hos patienter med følgende:

- tilstrækkelig frakturreduktion og stabilisering til at sikre mekanisk stabilitet
- tilstrækkelig neurovaskulær status (d.v.s. fravær af kompartment syndrom, lav risiko for amputation)
- tilstrækkelig hæmostase (det vil sige tilvejebringelse af et relativt tørt implantationssted)
- fravær af store segmentdefekter i lange knogler, som medfører risiko for kompression af blødt væv

Implantatet må kun anvendes på frakturstedet under passende visuel kontrol og med stor forsigtighed (se afsnit 4.2).

Information om virkning er kun til rådighed fra kliniske studier, hvor åbne tibiale frakturer blev behandlet med intramedullær sømfiksering (se afsnit 5.1). I et klinisk studie med opboring af den intramedullære kanal til det punkt, hvor der blev opnået kontakt med den kortikale siden af knoglen, blev der observeret en øget infektionshyppighed i den gruppe, som blev behandlet med InductOs, i forhold til kontrolgruppen, som fik standardbehandling (se pkt. 4.8). Brug af InductOs sammen med opboret sømfiksering til behandling af åben tibiafraktur anbefales ikke.

InductOs giver ikke mekanisk stabilitet og bør ikke bruges til udfyldning af et mellemrum ved tilstedeværelse af kompressionskræfter. Behandling af fraktur af lange knogler og håndtering af bløddele bør være baseret på standardpraksis, der inkluderer kontrol af infektion.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da diboterminal alfa er et protein og ikke er blevet identificeret i den almindelige cirkulation, er det usandsynligt, at en farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler opstår.

I kliniske studier med akut tibiafraktur oplevede flere InductOs-patienter, som samtidig tog NSAID i 14 sammenhængende dage, lette eller moderate bivirkninger i forbindelse med sårheling (f.eks. eksudat) end InductOs-patienter, der ikke tog NSAID. Selvom resultatet for patienten ikke blev påvirket, kan en interaktion mellem NSAID og InductOs ikke udelukkes.

Information fra kliniske studier af akutte tibiafrakturer indikerer at brug af InductOs hos patienter behandlet med glukokortikoider, ikke var forbundet med nogen åbenbare negative reaktioner. I prækliniske studier med samtidig administration af glukokortikoider blev knogleopbygningen nedsat (målt som en % ændring fra kontrolgruppen), men virkningen af InductOs blev ikke ændret.

Det er i et *in vitro*-studie blevet vist, at diboterminal alfa binder til fibrinbaserede hæmostatika og vævsklæbere. Anvendelse af disse stoffer i umiddelbar nærhed af InductOs frarådes, da det kan føre til knogledannelse på implantationsstedet for det fibrinbaserede hæmostatikum eller vævsklæber (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af diboterminal alfa til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

På grund af den ukendte risiko for fosteret i forbindelse med potentiel udvikling af neutraliserende antistoffer mod diboterminal alfa bør InductOs ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontrception (se pkt. 4.4).

Amning

Der foreligger ingen data for udskillelse af diboterminal alfa/metabolitter i human mælk. Ud fra præparatets type forventes der ingen systemisk eksponering for det ammede barn, men en risiko for den nyfødte / spædbarnet kan dog ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med InductOs undlades, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet og i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke detekteret nogen indvirkning på fertiliteten i prækliniske studier. Der foreligger ingen kliniske data. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

InductOs påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger for InductOs ved lumbal interkorporale fusionskirurgi var radikulopatiske hændelser og ved akut tibiafrakturkirurgi lokaliseret infektion. Den alvorligste bivirkning er lokalt ødem ved cervikal spinalkirurgi. Forekomsten af bivirkninger ved brug af InductOs påvirkedes ikke af køn, alder eller race.

Tabel over bivirkninger

Mere end 1.700 patienter er behandlet med InductOs i kliniske studier. I studier med fraktur af lange knogler fik mere end 500 patienter InductOs. I studier med lumbal interkorporale fusion fik over 600 patienter InductOs. De resterende patienter, der deltog i studierne med InductOs, behandledes for indikationer, der ikke for øjeblikket er godkendt i EU. Disse data leveres med informationer fra brug af InductOs i den almene population.

Hyppigheden af bivirkninger hos patienter, der blev eksponeret for behandling med InductOs, er fremlagt i nedenstående tabel. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$) eller almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Der er ikke observeret nogen reaktioner med hyppigheden ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældene ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjældne ($< 1/10.000$).

De hyppigheder af bivirkninger, der identificeredes under brug efter markedsføring af InductOs, er ikke kendt, da disse reaktioner er indberettet fra en population af ukendt størrelse.

Systemorganklasse	Hyppighed		
	Meget almindelig	almindelig	Ukendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Dislokation af device ^{1*} Væskeansamling ^{2*}	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Heterotop ossifikation ^{1,3*}	Osteolyse* Øget knogleresorption*
Nervesystemet		Radikulopatiske hændelser ^{1,4}	
Infektioner og parasitære sygdomme	Lokal infektion ^{5*}		

¹ Observeret under brug ved lumbal interkorporal fusion

² Væskeansamling inkluderer lokalt ødem, pseudocyste og eksudat fra implantationsstedet

³ Heterotop ossifikation inkluderer eksostose, ekstraskelletal ossifikation, postoperativ heterotop kalcifikation, øget knogledannelse og kalcifikation på implantationsstedet

⁴ Radikulopatiske hændelser inkluderer radikulitis, lumbal radikulopati, radikulære smerter, lumbalsakral radikulitis, radikulopati og iskias

⁵ Observeret under anvendelse ved akutte tibiafrakturer

* Supplerende oplysninger angivet nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ny knogledannelse og knogleremodellering

Som en del af diboterminalfasens farmakologiske virkning forekommer knogleremodellering (se pkt. 5.1). I denne proces sker der både knogleresorption og -dannelse. Under visse omstændigheder kan en overdrivelse af disse processer medføre komplikationer som nervekompression (på grund af heterotop ossifikation) eller dislokation af device (i forbindelse med knogleresorption eller osteolyse).

I en to-årig opfølgningsperiode af kliniske studier med lumbal interkorporal fusion ved anvendelse af en posterior metode forekom heterotop ossifikation observeret på røntgenbilleder oftere hos patienter behandlet med InductOs sammenlignet med autotransplantat (se pkt. 4.4). Dette radiografiske fund kan være asymtomatisk eller symptomatisk.

Væskeansamling

På grund af InductOs' angiogene aktivitet kan der forekomme væskeansamling (pseudocyste, lokalt ødem, effusion på implantationsstedet), sommetider indkapslede, sommetider med nervekompression og/eller smerter til følge.

Lokalt ødem var almindeligt, når InductOs blev anvendt til cervikal spinal fusion. Ødemet opstod forsinket i begyndelsen og var i nogle tilfælde så alvorligt, at det var luftvejskompromitterende (se pkt. 4.4).

Lokal infektion

Lokal infektion specifikt for den frakturerede ekstremitet var meget almindeligt (>1/10) hos patienter i et klinisk studie, hvor den intramedullære kanal blev oprømmet, til kontakt med knogle kunne høres. En øget infektionshyppighed blev observeret i den InductOs-behandlede gruppe i forhold til kontrolgruppen, der fik standardbehandling (henholdsvis 19 % og 9 %; se pkt. 4.4). Ved brug sammen med ikke-rømmede søm var de skønnede infektionshyppigheder sammenlignelige i behandlings- og kontrolgruppen i et studie (henholdsvis 21 % og 23 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering (hvis en patient får en koncentration eller mængde af diboterminalfa, der er større end anbefalet) skal behandlingen være støttende.

Brug af InductOs til patienter, der opereres i den cervikale del af rygsøjlen, i mængder, der er mindre end eller lig med de mængder, der anvendes til lumbal interkorporal fusion, er blevet forbundet med rapporter om lokalt ødem, der er tilstrækkeligt svært til at resultere i påvirkning af luftvejene (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme.
Knoglemorfogenetiske proteiner, ATC-kode: M05BC01

Diboterminalfa er et osteoinduktivt protein, der medfører induktion af nyt knoglevæv på implantationsstedet. Diboterminalfa binder til receptorer på overfladen af mesenchymale celler og får cellerne til at dele sig i brusk- og knogledannende celler. De differentierede celler danner trabekulær knogle efterhånden som matrix nedbrydes, således at vaskulær invasion samtidig er tydelig. Den knogledannende proces udvikler sig fra implantatets yderside og ind mod centrum, til hele InductOs implantatet er erstattet af trabekulær knogle.

Anbringelse af InductOs i trabekulært knoglevæv medførte forbigående resorption af knoglen omkring implantatet efterfulgt af erstatning med nyt, tættere knoglevæv. Remodellering af den omgivende knogle sker på en måde, der er i overensstemmelse med de biomekaniske kræfter, den udsættes for. InductOs evne til at understøtte genformningen af knoglen kan være årsagen til den biologiske og biomekaniske integration af den nye knogle med den omgivende knogle, som InductOs medfører. Radiografisk, biomekanisk og histologisk vurdering af det fremkaldte knoglevæv indikerer, at det biologisk og biomekanisk fungerer som patientens eget knoglevæv. Yderligere har prækliniske studier indikeret, at hvis der opstår fraktur på en InductOs-induceret knogle, reparerer dette sig selv på en måde, som ikke er til at skelne fra patientens eget knoglevæv.

Prækliniske studier har antydnet, at knogledannelse, der fremkaldes af InductOs, er en selvbegrænsende proces, der danner en veldefineret mængde knogle. Denne selvbegrænsning skyldes sandsynligvis tabet af diboterminalfa fra implantationsstedet samt tilstedeværelsen af BMP-hæmmere i det omgivende væv. Desuden indikerer flere prækliniske studier, at der er en negativ feedback-mekanisme på molekylærniveau, der begrænser BMP'ers knogleinduktion.

Histologiske resultater fra dyrestudier af lumbal interkorporal fusion ved anvendelse af anteriore eller posteriore operationsmetoder viste, at diboterminalfa administreret med titan, PEEK eller allotransplantat interkorporal devices var biokompatibelt og frembragte konsekvent høje hyppigheder af fusion uafhængigt af operationsmetode eller devicemateriale med mindre synligt fibrøst væv sammenlignet med autotransplantat.

Kliniske farmakologistudier påviser, at matrix alene ikke er osteoinduktiv og ikke længere er til stede i biopsier, der tages allerede 16 uger efter implantationen.

Farmakodynamiske oplysninger specielt fra studier af interkorporal fusion:

Virkning og sikkerhed ved InductOs-behandling blev påvist i et randomiseret, kontrolleret, multicenter, ikke-interventionsstudie med 279 patienter i alderen 19-78 år behandlet med åben interkorporal fusion. Patienterne fik mindst seks måneders ikke-operativ behandling forud for behandlingen med InductOs og spinalfusion. Patienterne blev randomiseret til et titan interkorporale fusionsdevice fyldt med enten InductOs eller autogent knogletransplantat fra hoftebenskammen.

24 måneder efter operationen påvistes det, at InductOs statistisk set var non-inferiort til autogent knogletransplantat med et positivt udfald ved røntgenologisk bestemt fusion på 94,4 % for InductOs mod 88,9 % for autogent knogletransplantat (95 % to-sidet konfidensinterval for forskellen: -1,53; 12,46). For smerte og handicap (Oswestry score) var positivt udfald 72,9 % i gruppen, der fik InductOs, *versus* 72,5 % i gruppen, der fik autogen knogletransplantat (95 % to-sidet konfidensinterval for forskellen: -11,2; 12,0).

En post-hoc-metaanalyse af 6 kontrollerede kliniske studier med data fra patienter behandlet med InductOs eller autogent knogletransplantat, der blev administreret ved anvendelse af CE-mærkede interkorporale fusionsdevices eller allotransplantat-knoglespacere og forskellige operationsmetoder, viste, at InductOs 24 måneder efter operation var forbundet med en højere succeshyppighed for fusion (95 %, 241 ud af 255 patienter), sammenlignet med autogent knogletransplantat (85 %, 177 ud af 209 patienter) med en *odds ratio* på 3,26 (95 % CI: 1,172, 9,075; $P = 0,024$). Den estimerede, absolutte forskel i fusions-succes hyppighed mellem InductOs og autogent knogletransplantat var 11,7 % (95 % CI: 0,8 %, 22,5 %; $P = 0,035$).

I en analyse af puljede sikkerhedsdata fra 8 kliniske studier 24 måneder efter operation var frekvensen af patienter med pseudoartrose ca. 2 gange lavere efter behandling med InductOs (4,8 %, 22 ud af 456 patienter) sammenlignet med autogent knogletransplantat (12,7 %, 31 ud af 244 patienter).

Farmakodynamiske oplysninger specielt fra studier af akut tibiafraktur:

InductOs virkning blev påvist i et multinational, randomiseret, kontrolleret, enkeltblindet studie af 450 patienter (aldersinterval 18 til 87 år; 81 % mænd) med åbne tibiaskaffrakture, der krævede kirurgisk indgreb. Patienterne modtog (i forholdet 1:1:1) standardbehandling (kontrolgruppe) omfattende intramedullær (IM) sømfiksering og rutinemæssig behandling af bløddele, standardbehandling plus InductOs 0,75 mg/ml, eller standardbehandling plus InductOs 1,5 mg/ml. Patienterne blev fulgt i 12 måneder efter lukning af bløddele.

I det centrale studie af akut tibiafraktur øgede InductOs sandsynligheden for frakturheling; patienter som blev behandlet med InductOs 1,5 mg/ml havde en 44 % reduktion af risiko for mislykket behandling (sekundær intervention for at fremme frakturhelingen) sammenlignet med patienterne i gruppen med standardbehandling ($RR=0,56$; 95 % CI=0,40 til 0,78). Disse resultater blev bekræftet af et uafhængigt udvalg af af radiologer, som var blindet for behandlingen. Antallet af efterfølgende og senere interventioner var signifikant reduceret for de patienter, som blev behandlet med InductOs, især for de mere invasive interventioner som knogletransplantation og udskiftning af søm ($P = 0,0326$).

Andelen af patienter, som helede efter behandling med InductOs 1,5 mg/ml, var signifikant bedre ved alle besøg fra 10 uger til 12 måneder efter operationen, hvilket tyder på en accelereret frakturheling.

Behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant mere effektiv (sammenlignet med standardbehandling) for alle patienter, uanset om de var/havde været rygere eller ej.

Frakturens sværhedsgrad: Behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant mere effektiv i alle frakturklasser, inklusive alvorlige Gustilo IIIB-frakture (52 % reduceret risiko for sekundære interventioner sammenlignet med patienter, der modtog standardbehandling).

Andelen af patienter med helede sår i bløddelene var signifikant højere ved besøget 6 uger efter behandlingen i den gruppe, der modtog InductOs 1,5 mg/ml, sammenlignet med den gruppe, der modtog standardbehandling (83 % vs. 65 %; $P = 0,0010$). Andelen af patienter med materialefejl

(låseskruer bøjet eller knækket) var signifikant lavere i InductOs 1,5 mg/ml gruppen sammenlignet med den gruppe, der modtog standardbehandling (11 % vs. 22 %; P = 0,0174).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

InductOs virker på implantationsstedet. I to eksplorative studier blev præ- og postoperative serumprøver indsamlet fra nogle få patienter med fraktur i lange knogler. Dibotermin alfa kunne ikke spores i serum.

I dyrestudier (rotte) med radiomærket dibotermin alfa i InductOs, var middel-residualtiden på implantationsstedet 4-8 dage. Den største mængde cirkulerende dibotermin alfa (0,1 % af den implanterede dosis) blev observeret inden for 6 timer efter implantationen. Ved intravenøs injektion var sluthalveringstiden for dibotermin alfa 16 minutter hos rotte og 6,7 minutter hos cynomolgusabe. Det konkluderes derfor, at dibotermin alfa på implantationsstedet langsomt frigøres fra matrix og hurtigt fjernes, når det optages i det systemiske kredsløb.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akut eller gentagen eksponering og genotoksicitet.

I reproduktionstoksicitetsstudier på rotter, hvor dibotermin alfa blev administreret intravenøst for at maksimere den systemiske optagelse, blev der observeret forøget føtal vægt og forøget føtal ossifikation, og en behandlingsrelateret virkning kunne ikke udelukkes. Den kliniske relevans af denne virkning er ukendt.

Anti-dibotermin antistoffer er undersøgt hos drægtige kaniner efter hyper-immunisering med dibotermin alfa for eksperimentelt at fremkalde anti-dibotermin alfa antistoffer. Hos nogle fostre med nedsat kropsvægt var der nedsat ossifikation af frontale og parietale knogler (hos 4 ud af 151 fostre), hvilket almindeligvis betragtes som reversibelt, og antistof relateret virkning kunne ikke udelukkes. Der var ikke andre føtale morfologiske forandringer med hensyn til ydre og indre organer eller skelettet.

Dibotermin alfa har udvist variabel virkning på humane tumor-cellelinjer *in vitro*. De tilgængelige *in vivo*-data for humane tumorcellelinjer tyder ikke på et potentiale for fremme af tumorvækst eller metastasering. Da InductOs er til engangsbrug, er det ikke blevet testet for *in vivo*-karcinogenicitet (se også pkt. 4.3).

InductOs er blevet afprøvet i en spinal implantationsmodel på hunde. InductOs blev implanteret direkte på den blottede dura efter en laminektomi. Der blev ikke observeret nogen mineralisation af dura, ingen rygmarvsstenose eller neurologiske defekter efter påføring af InductOs.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Saccharose

Glycin

Glutaminsyre

Natriumchlorid

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

Matrix:

Bovin type 1-kollagen

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under afsnit 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

InductOs 4 mg pakning indeholder:

- pulver i et hætteglas (10 ml, type 1-glas) med en prop (brombutylgummi)
- solvens i et hætteglas (10 ml, type 1-glas) med en prop (brombutylgummi)
- to matrixer (2,5 cm x 5 cm) i en blisterpakning (polyvinylchlorid – PVC)
- to sprøjter (5 ml, polypropylen)
- to nåle (rustfrit stål)

InductOs 12 mg pakning indeholder:

- pulver i et hætteglas (20 ml, type 1-glas) med en prop (brombutylgummi)
- solvens i et hætteglas (10 ml, type 1-glas) med en prop (brombutylgummi)
- en matrix (7,5 cm x 10 cm) i en blisterpakning (polyvinylchlorid – PVC)
- to sprøjter (10 ml, polypropylen)
- to nåle (rustfrit stål)

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

InductOs klargøres umiddelbart før brug. Diboterminalfa må kun bruges efter rekonstitution med solvenset og matrixen, der leveres i InductOs-pakningen.

Efter klargøring indeholder InductOs diboterminalfa med en koncentration på 1,5 mg/ml.
InductOs må ikke anvendes i koncentrationer højere end 1,5 mg/ml (se afsnit 4.9).

Klargøring af præparatet

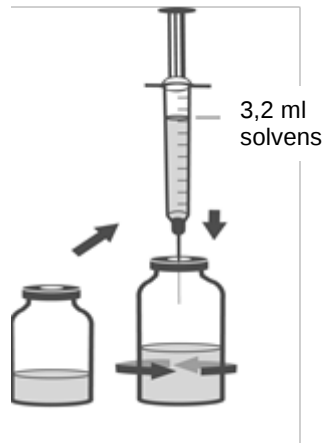
For at undgå overdosering er det vigtigt at rekonstituere diboterminalfa og fugte hele matrix som beskrevet nedenfor.

4 mg pakning:

I det ikke-sterile område

1. Med steril teknik anbringes en sprøjte, en nål og den indre matrix-emballage i det sterile område.

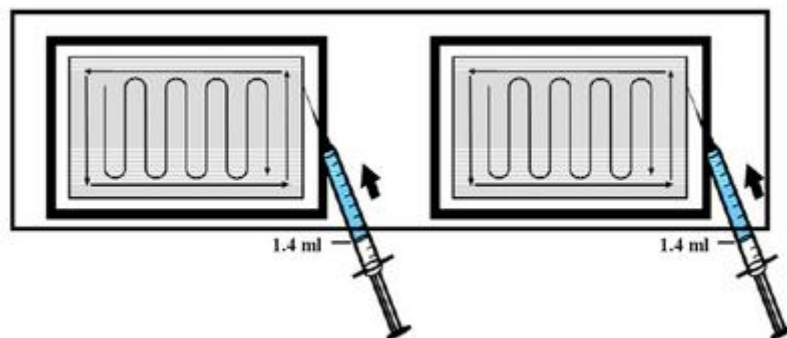
2. Desinficér propperne på hætteglassene, der indeholder dibotermine alfa og solvens.
3. Ved hjælp af den anden sprøjte og nålen fra pakningen rekonstitueres indholdet af dibotermine alfa hætteglasset med 3,2 ml solvens. Injicer langsomt solvensen i hætteglasset, der indeholder den frysetørrede dibotermine alfa. Skvulp forsigtigt hætteglasset for at fremme rekonstitution. Ryst ikke. Kassér sprøjte og nål efter brug.



4. Desinficér proppen på hætteglasset, der indeholder den rekonstituerede dibotermine alfa.

I det sterile område

5. Åbn den indre matrix-emballage og lad matrixerne ligge i deres bakker.
6. Ved hjælp af aseptisk teknik og kanyler og nåle fra trin 1 udtages 2,8 ml af den rekonstituerede dibotermine alfa-opløsning fra hætteglasset i det ikke-sterile område ved at holde hætteglasset med bunden i vejret for at lette udtrækningen.
7. Lad matrixen ligge i bakken og fordel 1,4 ml dibotermine alfa-opløsning ENSARTET over hver af de to 2,5 x 5 cm matrixer som vist på figuren nedenfor.



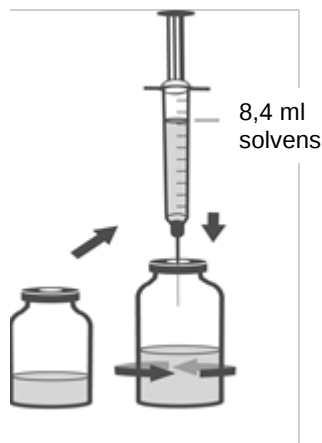
8. Vent MINDST 15 minutter, før det klargjorte InductOs præparat anvendes. Præparatet skal anvendes inden for 2 timer efter klargøringen.

12 mg pakning

I det ikke-sterile område

1. Med steril teknik anbringes en sprøjte, en nål og den indre matrix-emballage i det sterile område.

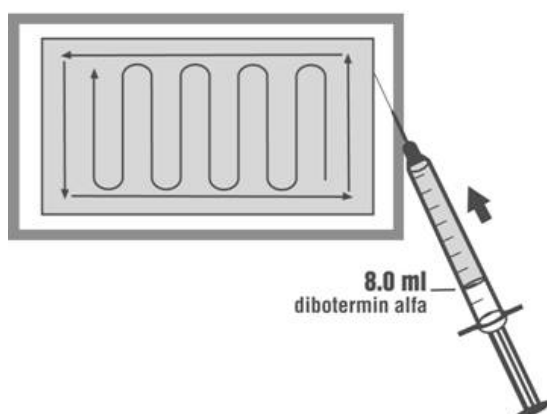
2. Desinficér propperne på hætteglassene, der indeholder dibotermine alfa og solvens.
3. Ved hjælp af den anden sprøjte og nålen fra pakningen rekonstitueres indholdet af dibotermine alfa hætteglasset med 8,4 ml solvens. Injicer langsomt solvensen i hætteglasset, der indeholder den frysetørrede dibotermine alfa. Skvulp forsigtigt hætteglasset for at fremme rekonstitution. Ryst ikke. Kassér sprøjte og nål efter brug.



4. Desinficér proppen på hætteglasset, der indeholder den rekonstituerede dibotermine alfa.

I det sterile område

5. Åbn den indre matrix-emballage og lad matrix ligge i deres bakke.
6. Ved hjælp af aseptisk teknik og kanyler og nål fra trin 1, udtages 8,0 ml af den rekonstituerede dibotermine alfa-opløsning fra hætteglasset i det ikke-sterile område ved at holde hætteglasset med bunden i vejret for at lette udtrækningen.
7. Lad matrixen ligge i bakken og fordel dibotermine alfa-opløsningen ENSARTET over matrix som vist på figuren nedenfor.



8. Vent MINDST 15 minutter, før det klargjorte InductOs præparat anvendes. Præparatet skal anvendes inden for 2 timer efter klargøringen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Medtronic BioPharma B.V.

Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Holland
tlf +31 (0) 45 566 8000
fax +31 (0) 45 566 8012

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/226/001
EU/1/02/226/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 9. september 2002
Dato for seneste fornyelse: 20. juli 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Yderligere uddannelsesmateriale til sundhedspersonale er tilgængeligt på følgende internetadresse:
[indsæt internetadresse] <og <medlemsstats> webside>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDREFORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover
Massachusetts 01810
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal være enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammets mål er:

- at øge kendskabet til risikoen for heterotop ossifikation og den mulige risiko for medicineringsfejl og ukorrekt anvendelse af InductOs samt give retningslinjer for håndtering af disse risici.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hvert medlemsstat, hvor InductOs markedsføres, sikre, at alle læger og alt sundhedspersonale, der forventes at anvende InductOs, forsynes med følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til læger og sundhedspersonale

Uddannelsesmateriale til læger og sundhedspersonale skal indeholde:

- Produktresuméet
 - Undervisningsmateriale til læger og sundhedspersonale
- Undervisningsmateriale til læger og sundhedspersonale skal indeholde følgende nøgleelementer:

- En detaljeret beskrivelse fra produktresuméet af administrationsmetoderne for InductOs og af de forsigtighedsregler, der skal tages for at forhindre medicineringsfejl, ukorrekt anvendelse og minimere risikoen for heterotop ossifikation.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**UDVENDIG ÆSKE TIL 4 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, solvens og matrix til matrix til implantation
diboterminalfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 4 mg diboterminalfa. Efter rekonstitution indeholder InductOs 1,5 mg/ml
diboterminalfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer

Pulver: Saccharose, glycin, glutaminsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid og polysorbat 80.

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Matrix: Bovint type 1-kollagen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, solvens og matrix til matrix til implantation indeholder:

1 hætteglas med 4 mg diboterminalfa

1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker

2 sterile matrixer (2,5 x 5 cm)

2 sprøjter (5 ml)

2 nåle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Implantation. Læs produktresuméet før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/226/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**LABEL TIL BAKKE (TOPPANEL) TIL 4 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, solvens og matrix til matrix til implantation
Diboterminalfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 4 mg diboterminalfa. Efter rekonstitution indeholder InductOs 1,5 mg/ml diboterminalfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer

Pulver: Saccharose, glycin, glutaminsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid og polysorbat 80.

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Matrix: Bovint type 1-kollagen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, solvens og matrix til matrix til implantation indeholder:

1 hætteglas med 4 mg diboterminalfa

1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker

2 sterile matrixer (2,5 x 5 cm)

2 sprøjter (5 ml)

2 nåle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Implantation. Læs produktresuméet før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/226/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

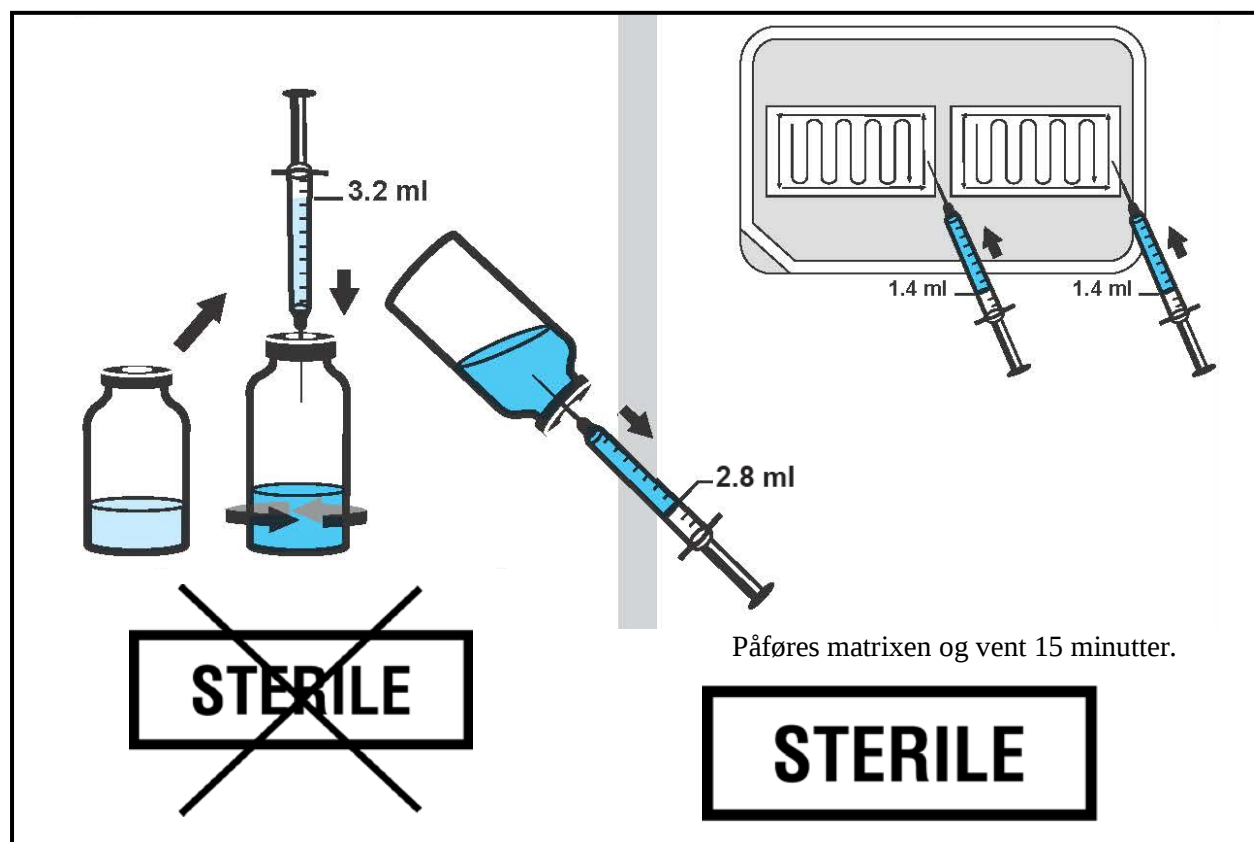
Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

MÆRKAT TIL UNDERSIDE AF BAKKE TIL 4 MG PAKNING



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**LABEL PÅ HÆTTEGLAS MED PROTEIN TIL 4 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver til InductOs 1,5 mg/ml
dibotermín alfa
Implantation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs produktresuméet før brug

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 mg dibotermín alfa

6. ANDET

Medtronic BioPharma B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS TIL 4 MG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til InductO
Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs produktresuméet før brug

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

Medtronic BioPharma B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MATRIX ETIKET TIL 4 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Matrix til InductOs 1,5 mg/ml
Bovint type 1-kollagen

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Implantation. Læs produktresuméet før brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato: Se modsatte side

4. BATCHNUMMER

Lot: Se modsatte side

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 sterile matrixer (2,5 x 5 cm)

6. ANDET**7. MODSATTE SIDE**

{nummer}

{ÅÅÅÅ MM}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**UDVENDIG ÆSKE TIL 12 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, solvens og matrix til matrix til implantation
dibotermin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 12 mg dibotermin alfa. Efter rekonstitution indeholder InductOs 1,5 mg/ml dibotermin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer

Pulver: Saccharose, glycin, glutaminsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid og polysorbat 80.

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Matrix: Bovint type 1-kollagen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, solvens og matrix til matrix til implantation indeholder:

1 hætteglas med 12 mg dibotermin alfa

1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker

1 steril matrix (7,5 x 10 cm)

2 sprøjter (10 ml)

2 nåle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Implantation. Læs produktresuméet før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/226/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**LABEL TIL BAKKE (TOPPANEL) TIL 12 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, solvens og matrix til matrix til implantation
Dibotermin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 12 mg dibotermin alfa. Efter rekonstitution indeholder InductOs 1,5 mg/ml dibotermin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer

Pulver: Saccharose, glycin, glutaminsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid og polysorbat 80.

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Matrix: Bovint type 1-kollagen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, solvens og matrix til matrix til implantation indeholder:

1 hætteglas med 12 mg dibotermin alfa

1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker

1 steril matrix (7,5 x 10 cm)

2 sprøjter (10 ml)

2 nåle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Implantation. Læs produktresuméet før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/226/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

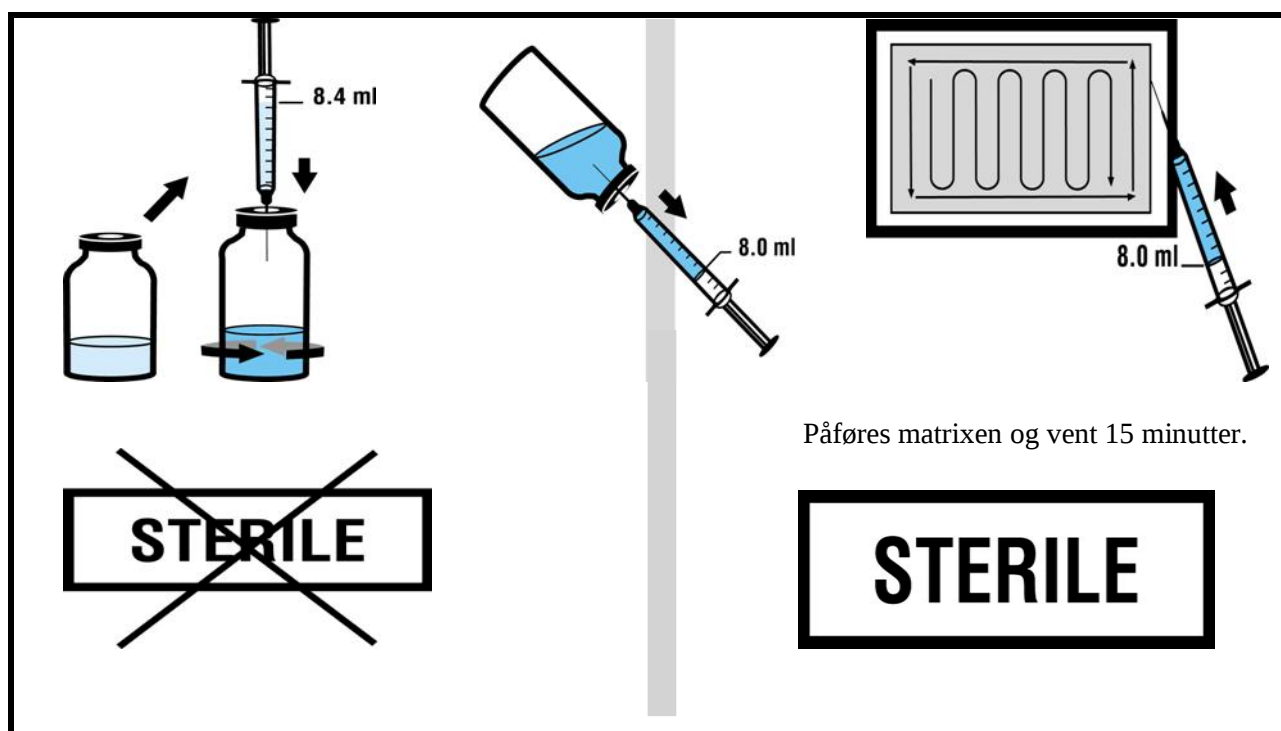
Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

MÆRKAT TIL UNDERSIDE AF BAKKE TIL 12 MG PAKNING



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**LABEL PÅ HÆTTEGLAS MED PROTEIN TIL 12 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Pulver til InductOs 1,5 mg/ml
dibotermín alfa
Implantation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs produktresuméet før brug

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

12 mg dibotermín alfa

6. ANDET

Medtronic BioPharma B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS TIL 12 MG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til InductO
Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs produktresuméet før brug

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

Medtronic BioPharma B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MATRIX ETIKET TIL 12 MG PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Matrix til InductOs 1,5 mg/ml
Bovint type 1-kollagen

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Implantation. Læs produktresuméet før brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato: Se modsatte side

4. BATCHNUMMER

Lot: Se modsatte side

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 steril matrix (7,5 x 10 cm)

6. ANDET**7. MODSATTE SIDE**

{nummer}

{ÅÅÅÅ MM}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

InductOs 1,5 mg/ml pulver, solvens og matrix til matrix til implantation diboterminalfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge InductOs
3. Sådan skal De bruge InductOs
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

InductOs indeholder det aktive stof diboterminalfa. Det er en kopi af et protein kaldet knoglemorphogenetisk protein 2 (BMP-2), der dannes naturligt af kroppen og medvirker ved dannelsen af nyt knoglevæv.

InductOs kan bruges enten ved operation af den nedre del af rygsøjlen eller til reparation af brud på skinnebenet.

Operation i den nedre del af rygsøjlen

Hvis De har mange smerter fra en ødelagt diskus i den nedre del af ryggen, og anden behandling ikke har vist sig effektiv, kan det være, De kan blive opereret for det. InductOs bruges i stedet for at tage et knogletransplantat fra hoften. Dermed undgås problemer og smerter, som kan forårsages af operationen, hvor knogletransplantatet tages.

Ved operation i den nedre del af rygsøjlen anvendes InductOs sammen med en medicinsk anordning, som korrigerer rygsøjlets stilling. Hvis De har nogen spørgsmål om den medicinske anordning, skal De spørge lægen.

Brud på skinnebenet

Hvis De har brud på skinnebenet, anvendes InductOs til at få bruddet til at hele hurtigere og for at reducere behovet for yderligere kirurgi. Det anvendes som supplement til standardbehandling og pleje af skinnebendsbrud.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge InductOs

Brug ikke InductOs

- hvis De er allergisk over for diboterminalfa eller bovint kollagen eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De stadig vokser (har et umodent skelet).
- hvis De har en aktiv infektion på operationsstedet.
- hvis lægen, der behandler Dem, mener, at De har utilstrækkelig blodforsyning ved frakturstedet.

- til behandling af sygdomsrelaterede frakturer (f.eks. brud som skyldes Paget's sygdom eller kræft).
- hvis De har fået stillet en diagnose om eller behandles for kræft.

Advarsler og forsigtighedsregler

- De skal informere Deres læge, hvis De lider af en autoimmun sygdom som f.eks. reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, Sjögrens syndrom eller dermatomyositis/polymyositis.
- De skal informere Deres læge, hvis De lider af en knoglesygdom.
- De skal informere Deres læge, hvis De har haft kræft – uanset hvilken type.
- Præparatet må ikke placeres i direkte kontakt med visse typer knogler. Kirurgen ved, hvilke knogler der skal undgås.
- Anvendelse af InductOs kan medføre knogledannelse (heterotop forbening) i det omgivende væv, hvilket kan medføre komplikationer.
- Visse patienter kan udvikle nervesmerter på grund af lokal væskeansamling, hvilket vil kræve anlæggelse af dræn eller kirurgisk indgreb for at fjerne væsken.
- Visse patienter kan udvikle antistoffer (udvikles af kroppen til bekæmpelse af et fremmed protein) mod InductOs. Selvom ingen skadelige virkninger er registreret, er langtidsvirkningerne ukendte.
- De skal fortælle det lægen, hvis De lider af en nyre- eller leversygdom.
- Lokaliseret hævelse, som i nogle tilfælde har resulteret i vejrtrækningsbesvær, har været rapporteret hos patienter, ved brug af InductOs i forbindelse med operation af den øverste del af rygsøjlen (halsen). Sikkerheden og virkningen af InductOs ved operation af rygsøjlen i nakken er ikke fastslået, hvorfor det ikke kan anbefales at anvende InductOs i forbindelse med denne operation.

Brug af anden medicin sammen med InductOs

Fortæl altid lægen, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Virkningerne af InductOs hos gravide er ikke kendt. Præparatet bør ikke anvendes til gravide kvinder.

Det vides ikke, om InductOs udskilles i mælken hos mennesker.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

InductOs påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

InductOs indeholder bovint kollagen, et protein der stammer fra kvæg

Nogle patienter kan udvikle antistoffer (udvikles af kroppen for at bekæmpe et fremmed protein) mod kollagenet i medicinen. I kliniske studier blev tilstedeværelsen af antistoffer mod kollagen ikke sat i forbindelse med bivirkninger som fx allergier, og der blev heller ikke påvist nogen reduktion i virkningen af InductOs. Hvis De mener, De kan være allergisk over for kollagen, så kontakt lægen.

InductOs indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23) mg natrium pr. maksimumdosis (to 12 mg pakninger), dvs. det er stort set 'natrium-frit'.

3. Sådan skal De bruge InductOs

Lægen, som behandler Dem, vil implantere InductOs under operationen. Lægerne vil klargøre InductOs på operationsstuen. Pulveret opløses i det sterile vand, og opløsningen bruges til at

gennemvæde svampen. Den gennemvædede svamp implanteres herefter, hvor der er brug for knoglevækst. Svampen vil forsvinde gradvist over tid, efterhånden som der dannes ny knogle.

Hvis De behandles med InductOs i den nedre del af rygsøjlen, vil kirurgen fjerne den ødelagte diskus, som forårsager smerten, og erstatte den med en medicinsk anordning fyldt med InductOs. Den medicinske anordning korrigerer rygsøjlets stilling, og InductOs fremmer knoglevæksten mellem de to ryghvirvler, så de fikseres permanent i korrekt stilling.

Hvis De behandles med InductOs for skinnensbrud, vil Deres læge ad kirurgisk vej anbringe InductOs omkring bruddet på knoglen, når Deres fraktur behandles. Deres læge vil afgøre, hvor meget InductOs De skal have, afhængigt af bruddets størrelse og antal brud. Generelt behandles en fraktur med indholdet af én 12 mg pakning, men der kan anvendes maksimalt to 12 mg pakninger.

4. Bivirkninger

InductOs kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl omgående lægen det eller gå til nærmeste skadestue, hvis De får lokal hævelse, som kan medføre åndedrætsbesvær, efter at InductOs er blevet anvendt ved en operation i den øverste (hals) del af rygsøjlen. Hyppigheden af denne bivirkning er ukendt og kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data.

Andre bivirkninger

Fusionsoperation i den nederste del af rygsøjlen

Tal med lægen, hvis De oplever noget af følgende:

- Almindeligt (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):
Ekstra knoglevækst, bevægelse af den implanterede, medicinske anordning, lokal ansamling af væske samt smerter, der stråler fra ryggen ned i benet (iskias)
- Ukendt (kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)
Øget knoglenedbrydning

Brud på skinnensbrud

Tal med lægen, hvis De oplever noget af følgende:

- Meget almindeligt (kan ramme mere end 1 ud af 10 personer):
Lokal infektion
- Almindeligt (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):
Lokal væskeansamling
- Ukendt (kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)
Øget knoglenedbrydning

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

De skal ikke opbevare dette præparat.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

InductOs indeholder:

- Aktiv stof: Diboterminalfa (også kaldet rekombinant humant morfogenetisk knogleprotein, rhBMP-2), 4 mg (4 mg pakning) eller 12 mg (12 mg pakning).
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, glycin, glutaminsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker og type 1-oksekollagen.

InductOs' udseende og pakningsstørrelse

InductOs leveres til lægen som et sæt til implantation ved operation.

- Diboterminalfa er et hvidt pulver, der leveres i et hætteglas.
- Vand til injektionsvæsker er en klar farveløs væske, der leveres i et hætteglas.
- Svampen er hvid og leveres i en blisterpakning af plastik.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om InductOs på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.