

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

InductOs 1,5 mg/ml Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg (4-mg-Packung) oder 12 mg (12-mg-Packung) Dibotermine alfa. Nach Rekonstitution enthält InductOs 1,5 mg/ml Dibotermine alfa.

Dibotermine alfa (menschliches rekombinantes Knochen-Morphogeneseprotein-2; rhBMP-2) ist ein Humanprotein, das in einer rekombinanten Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation.

Das Pulver ist weiß. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Die Matrix ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

InductOs ist angezeigt bei Erwachsenen mit degenerativen Bandscheibenerkrankungen zur Lendenwirbelkörperperfusion auf einer Ebene als Ersatz für eine autologe Knochentransplantation, die eine mindestens 6-monatige nichtoperative Behandlung hinter sich haben.

InductOs ist angezeigt zur Behandlung von akuten Frakturen der Tibia bei Erwachsenen, als Ergänzung der aus Reposition und ungebohrter intramedullärer Nagelosteosynthese offener Brüche bestehenden Standardtherapie.

Siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

InductOs darf nur durch einen entsprechend qualifizierten Chirurgen angewandt werden.

Dosierung

InductOs muss unter genauer Befolgung der Anweisungen zur Zubereitung zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die geeignete Dosis ergibt sich aus dem Volumen der für die vorgesehene Indikation benötigten durchfeuchteten Matrix.

Wenn aufgrund des chirurgischen Erscheinungsbilds nur ein Teil des Produkts benötigt wird, sollte die durchfeuchtete Matrix auf die gewünschte Größe zugeschnitten werden; der nicht verwendete Teil muss entsorgt werden.

Dosiertabelle für InductOs (4-mg-Packung)

InductOs durchfeuchtete Matrizen (4-mg-Packung)	Abmessungen der durchfeuchteten Matrix	Volumen der durchfeuchteten Matrix	Konzentration der durchfeuchteten Matrix	Dosis Dibotermin alfa
1 Matrix	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 Matrizen	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Dosiertabelle für InductOs (12-mg-Packung)

Teil der InductOs durchfeuchteten Matrix (12-mg-Packung)	Abmessungen der durchfeuchteten Matrix	Volumen der durchfeuchteten Matrix	Konzentration der durchfeuchteten Matrix	Dosis Dibotermin alfa
1/6 der Matrix	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 der Matrix	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 der Matrix	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Vollständige Matrix	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Lendenwirbelkörperfusionen

Das benötigte Volumen von InductOs wird durch den Intervertebralraum und die Größe, die Form und das Innenvolumen der verwendeten Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion bestimmt. Es ist darauf zu achten, dass das Produkt nicht zusammengepresst und das für die Knochenneubildung vorgesehene Volumen nicht überfüllt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Typischerweise werden 4 mg (2,7 cm³ durchfeuchtete Matrix) InductOs im Intervertebralraum verwendet. Die maximale Dosis ist auf 8 mg (5,3 cm³ durchfeuchtete Matrix) InductOs im Intervertebralraum beschränkt. InductOs muss in die Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion oder den anterioren Teil des Intervertebralraums platziert werden.

Operative Versorgung von akuten Tibiafrakturen

Das Implantationsvolumen von InductOs hängt von den anatomischen Gegebenheiten der Fraktur und der Möglichkeit eines spannungsfreien Wundverschlusses ohne Kompression des Produkts ab. Im Allgemeinen wird jede Fraktur mit dem Inhalt einer 12-mg-Packung behandelt. Die maximale Dosis von InductOs ist auf 24 mg (2 vollständige 12-mg-Packungen) beschränkt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird als Implantation angewendet.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Die Nichteinhaltung der Dauer und Art der Anwendung von InductOs kann dessen Sicherheit und Wirksamkeit beeinträchtigen.

Für die Handhabung von InductOs muss eine Pinzette verwendet werden. Während der Handhabung und der Implantation ist darauf zu achten, dass der Flüssigkeitsverlust von der Matrix möglichst gering gehalten wird. Nicht zusammendrücken.

Lendenwirbelkörperfusionen

InductOs darf bei dieser Indikation nicht alleine, sondern sollte mit einer zugelassenen (CE-gekennzeichneten) Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion angewendet werden. Die Verträglichkeit mit Titan, Polyetheretherketon (PEEK) und Knochenallotransplantat wurde nachgewiesen.

Es muss sorgfältig und vorsichtig gearbeitet werden, um eine Überfüllung der Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion und/oder des anterioren Teils des Intervertebralraums zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Implantation

4-mg-Packung:

Die Matrix wird in 2 Stücke mit je 2,5 x 5 cm vorgeschnitten.

12-mg-Packung:

Die Matrix ist in 1 Stück mit 7,5 x 10 cm. Die durchfeuchtete Matrix sollte in 6 gleiche Stücke (ca. 2,5 x 5 cm) geschnitten werden, um die Dosiswahl zu erleichtern. Die ausgewählten Stücke können noch kleiner geschnitten werden.

Die Hohlgeometrie der Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion muss vorsichtig und lose mit dem Volumen InductOs gefüllt werden, das dem Innenvolumen der Instrumentation entspricht.

Implantation

Das Bandscheibenmaterial und die Knorpelanteile der Wirbelendplatten sollten gemäß Standardpraxis entfernt werden, um somit die kortikalen Anteile der Endplatten zu erhalten, und eine Blutstillung sollte herbeigeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anweisungen, wie die Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion zu implantieren ist, entnehmen Sie bitte der Gebrauchsanweisung des Herstellers.

InductOs darf nicht posterior der Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion implantiert werden, wo ein direkter Zugang zum Wirbelkanal und/oder zu den Nervenwurzeln möglich ist. Wenn ein Austreten in den Wirbelkanal und die Nervenwurzel möglich ist, muss eine physikalische Barriere zwischen der Matrix und dem Nervengewebe wiederhergestellt werden, z. B. durch ortsständigen Knochen oder Allotransplantat (siehe Abschnitt 4.5).

Nach der Implantation

Nach der Implantation von InductOs und der Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion darf der Intervertebralraum nicht mehr gespült werden. Außerhalb des Intervertebralraums sollte das Operationsfeld nach Bedarf gespült und ein etwaiger Flüssigkeitsverlust von der durchgefeuchteten Matrix weggespült werden.

Wenn eine chirurgische Drainage erforderlich ist, sollte der Drain an einer von der Implantationsstelle entfernten Stelle oder vorzugsweise in einer Gewebeschicht oberhalb der Implantationsstelle gesetzt werden.

Operation von akuten Tibia-Frakturen

Vor der Implantation

Vor der Implantation von InductOs muss die Reposition und Fixierung der Fraktur sowie Blutstillung herbeigeführt werden.

Vor der Implantation ist InductOs nach Bedarf zu falten oder zuzuschneiden.

Implantation

InductOs wird im Anschluss an die Standardversorgung von Fraktur und Wunde (d.h. zum Zeitpunkt des Weichteilverschlusses) implantiert.

Die zugängliche Frakturoberfläche (Frakturlinien und Defekte) sollte so weit wie möglich mit InductOs bedeckt werden. InductOs sollte so platziert werden, dass es den Bruchbereich überbrückt und ausreichenden Kontakt mit den großen proximalen und distalen Fragmenten hat.

InductOs kann je nach den geometrischen Erfordernissen der Fraktur in einen Hohlraum gelegt (lose gepackt) oder gefaltet, gerollt oder gewickelt werden. InductOs trägt nicht zur mechanischen Stabilisierung bei und darf nicht zum Ausfüllen von Hohlräumen verwendet werden, wenn Kompressionskräfte wirken.

Nach der Implantation

Nach der Implantation von InductOs darf die Wunde nicht mehr gespült werden.

Wenn eine chirurgische Drainage erforderlich ist, sollte der Drain an einer von der Implantationsstelle entfernten Stelle oder vorzugsweise in einer Gewebeschicht oberhalb der Implantationsstelle gesetzt werden.

Es ist wichtig, nach der Implantation InductOs vollständig mit Weichteilen abzudecken, um einen größtmöglichen Nutzen zu erzielen.

4.3 Gegenanzeigen

InductOs ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- noch nicht ausgewachsenem Knochenbau.
- Vorliegen jeglicher malignen Erkrankung oder bei Patienten, die sich einer Therapie einer malignen Erkrankung unterziehen.
- einer akuten Infektion an der Operationsstelle.
- andauerndem Kompartmentsyndrom oder neurovaskulären Folgen des Kompartmentsyndroms.
- pathologischen Frakturen wie z.B. (aber nicht ausschließlich) bei Paget-Krankheit oder in metastatischen Knochen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs können beeinträchtigt werden, wenn die in Abschnitt 6.6 aufgeführten Anweisungen zur Zubereitung und die in Abschnitt 4.2 genannte Art der Anwendung nicht befolgt werden.

Chirurgische Versorgung der Halswirbelsäule

Die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs bei der chirurgischen Versorgung der Halswirbelsäule ist nicht erwiesen, und daher wird diese Anwendung für InductOs nicht empfohlen. Bei der Verwendung von InductOs bei der chirurgischen Versorgung der Halswirbelsäule wurde eine örtlich begrenzte Ödembildung beobachtet. Das Ödem trat zeitverzögert auf, in der Regel in der ersten Woche nach der Operation. In einigen Fällen war es so schwer, dass es zu einer Beeinträchtigung der Atemwege kam.

Maligne Erkrankung

InductOs sollte bei Patienten mit Vorgeschichte einer malignen Erkrankung am Anwendungsort oder klinischem Verdacht darauf nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Heterotope Ossifikation

Die Anwendung von InductOs kann heterotope Ossifikation an der Implantatstelle und/oder im umliegenden Gewebe verursachen, was zu Komplikationen führen kann.

Erhöhte Knochenresorption

InductOs kann zu einer anfänglichen Resorption des umliegenden trabekulären Knochens führen, nachgewiesen durch Strahlendurchlässigkeit. Daher sollte aufgrund fehlender klinischer Daten das Produkt nicht zur direkten Applikation auf trabekulären Knochen angewendet werden, wenn durch eine vorübergehende Knochenresorption das Risiko für eine höhere Knochenbrüchigkeit besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Flüssigkeitsansammlungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von InductOs wurde über die Bildung einer Flüssigkeitsansammlung (Pseudozyste, örtlich begrenztes Ödem, Erguss an der Implantatstelle) berichtet, bisweilen verkapselt, was in manchen Fällen zu einer Nervenkompression und Schmerzen führen kann. Wenn die Symptome länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8), kann eine klinische Intervention (Aspiration und/oder chirurgische Entfernung) notwendig sein.

Immunantworten

Sowohl Diboterminalfa als auch Rinderkollagen Typ I können bei Patienten Immunantworten hervorrufen.

Anti-Diboterminalfa-Antikörper: In den Studien zur Wirbelfusion kam es bei 1,3 % der Patienten, die mit InductOs behandelt wurden, und bei 0,8 % der Patienten, die ein autologes Knochentransplantat erhielten, zur Bildung von Antikörpern gegen Diboterminalfa.

In den Studien zur Röhrenknochenfraktur kam es bei 6,3 % der Patienten, die mit Diboterminalfa mit einer Matrix aus Rinderkollagen Typ I behandelt wurden, und bei 1,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe zur Bildung von Antikörpern gegen Diboterminalfa. Bei allen auf neutralisierende Antikörper gegen knochenmorphogenes Protein-2 getesteten Patienten fiel das Ergebnis negativ aus.

Anti-Rinderkollagen Typ I-Antikörper: In den Studien zur Wirbelfusion kam es bei 13,5 % der Patienten, die mit InductOs behandelt wurden, und bei 14,3 % der Patienten, die ein autologes Knochentransplantat erhielten, zur Bildung von Antikörpern gegen Rinderkollagen Typ I.

In den Studien zur Röhrenknochenfraktur entwickelten 13,0 % der Patienten, die mit Diboterminalfa mit einer Matrix aus Rinderkollagen Typ I behandelt wurden, und 5,3 % der Kontrollpatienten Antikörper gegen Rinderkollagen Typ I.

Keiner der Patienten mit positiven Titern gegenüber Rinderkollagen Typ I hatte kreuzreagierende Antikörper gegen humanes Kollagen Typ I.

Obwohl in klinischen Studien kein Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen gesehen wurde, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass sich neutralisierende Antikörper bilden oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Die Möglichkeit einer Immunantwort auf das Produkt muss in Betracht gezogen werden bei Fällen, in denen eine Nebenwirkung mit immunologischem Hintergrund erwartet werden kann. Eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Kollagen-Injektion erhalten haben, erfolgen (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund fehlender Erfahrung wird die wiederholte Anwendung von InductOs nicht empfohlen.

Spezielle Patientengruppen

Die Unbedenklichkeit der Anwendung und Wirksamkeit von InductOs bei Patienten mit bekannten Autoimmunkrankheiten wurde nicht nachgewiesen. Diese Autoimmunkrankheiten schließen rheumatoide Arthritis, systemischen Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis ein.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs wurde bei Patienten mit metabolischen Knochenerkrankungen nicht nachgewiesen.

Es wurden keine Studien an Patienten mit eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion durchgeführt.

Bei diesen speziellen Patientengruppen sollte der Arzt vor der Anwendung von InductOs die Vorteile und Risiken für den jeweiligen Patienten sorgfältig abwägen. Auch wird bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung auf mögliche unerwünschte Reaktionen und den Erfolg der Behandlung empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Maximaldosis (zwei 12-mg-Packungen), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung zur Lendenwirbelkörperfusion

Bei den folgenden Gegebenheiten wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs nicht gezeigt:

- bei Verwendung mit Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion, die aus anderen Materialien als Titan, PEEK oder Knochen besteht.
 - bei Implantationen an anderer Stelle als im Lendenwirbelsäulenbereich
 - bei Anwendung anderer Operationstechniken als der Lendenwirbelkörperfusion
- Zur Vermeidung überschießender pharmakologischer Wirkungen von InductOs muss sorgfältig und vorsichtig gearbeitet werden, um eine Überfüllung der Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion und/oder des anterioren Teils des Intervertebralraums zu vermeiden.

Heterotope Ossifikation

Knochenbildung außerhalb des Bandscheibenfachs ist nicht wünschenswert, da sie schädliche Auswirkungen auf die lokalen neurovaskulären Strukturen haben kann.

In klinischen Studien wurde bei der Behandlung von degenerativen Bandscheibenerkrankungen mit einer posterioren Lendenwirbelkörperfusion mit Dibotermis alfa in CT-Scans eine posteriore Knochenbildung beobachtet. In manchen Fällen kann dies zu einer Nervenkompression führen, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich macht (siehe Abschnitt 4.8). Vorsichtshalber muss eine physikalische Barriere zwischen der Matrix und dem Nervengewebe wiederhergestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wanderung der Vorrichtung

Infolge der Anwendung von InductOs in einer operativen Wirbelsäulenversteifung kann es zu einer Wanderung der Vorrichtung kommen, die eine operative Korrektur erforderlich machen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung bei akuten Tibia-Frakturen

InductOs ist zur Anwendung bei Patienten bestimmt, die folgende Kriterien erfüllen:

- adäquate Reposition und Stabilisierung der Fraktur, um mechanische Stabilität zu gewährleisten
- angemessener neurovaskulärer Status (z.B. fehlendes Kompartmentsyndrom, geringes Amputationsrisiko)
- ausreichende Hämostase (d.h. für eine verhältnismäßig trockene Implantationsstelle)
- Fehlen großer Segmentdefekte der Röhrenknochen, bei denen eine erhebliche Kompression der Weichteile auftreten kann

Das Implantat darf nur unter angemessener Beobachtung und mit äußerster Umsicht an der Frakturstelle angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Daten zur Wirksamkeit bei Tibia-Frakturen stammen ausschließlich aus kontrollierten klinischen Studien, in denen offene Tibia-Frakturen mit intramedullärer Nagelosteosynthese versorgt wurden (siehe Abschnitt 5.1). In einer klinischen Studie, in der der Markkanal bis zum Kortikalis-Kontakt aufgebohrt wurde, wurde in der mit InductOs behandelten Gruppe im Vergleich zur standardmäßig versorgten Kontrollgruppe eine erhöhte Infektionsrate beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die

Verwendung von InductOs bei gebohrter Nagelung zur Versorgung offener Tibia-Frakturen wird nicht empfohlen.

InductOs trägt nicht zur mechanischen Stabilisierung bei und darf nicht zum Ausfüllen von Hohlräumen verwendet werden, wenn Kompressionskräfte wirken. Bei Behandlung der Röhrenknochenfrakturen und der Weichteile sind die Standardverfahren, einschließlich Infektionskontrolle, zu beachten.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Da Diboterin alfa ein Protein ist und nicht im großen Kreislauf nachgewiesen wurde, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen InductOs und Arzneimitteln unwahrscheinlich.

In klinischen Prüfungen zur akuten Tibia-Fraktur traten bei Patienten, die nach Anwendung von InductOs für 14 aufeinanderfolgende Tage mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt wurden, häufiger leichte bis mäßige unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Wundheilung (z.B. Wunddrainage) auf als bei InductOs-Patienten, die nicht mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt wurden. Auch wenn das Ansprechen der Patienten nicht beeinträchtigt wurde, kann eine Wechselwirkung zwischen nicht-steroidalen Entzündungshemmern und InductOs nicht ausgeschlossen werden.

Die Erfahrung aus klinischen Studien bei akuten Tibia-Frakturen zeigte, dass die Anwendung von InductOs bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden, keine offensichtliche Nebenwirkungen hervor rief. In nichtklinischen Studien wurde durch gleichzeitige Anwendung von Glucocorticoiden die Knochenreparatur unterdrückt (gemessen als %-Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe), aber die Wirkungen von InductOs wurden nicht verändert.

In einer *In-vitro*-Studie zeigte sich, dass sich Diboterin alfa an Hämostatika auf Fibrinbasis oder Dichtungsmittel bindet. Die Verwendung dieser Produkte in unmittelbarer Nähe zu InductOs wird nicht empfohlen, da dies zu Knochenbildung an der Implantationsstelle des Hämostatikums auf Fibrinbasis oder des Dichtungsmittels führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Diboterin alfa bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Wegen der unbekannten Risiken für den Fötus, die sich aus der möglichen Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Diboterin alfa ergeben, wird die Anwendung von InductOs während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Diboterin alfa oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Angesichts der Art des Produkts ist eine systemische Exposition

des Säuglings nicht zu erwarten, jedoch kann ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit InductOs verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt. Es liegen keine Erfahrungen mit der klinischen Anwendung vor, so dass das potentielle Risiko für die Anwendung beim Menschen unbekannt ist.

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

InductOs hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von InductOs waren radikulopathische Ereignisse bei Lendenwirbelkörperfusionen und eine örtlich begrenzte Infektion bei der Versorgung einer akuten Tibiafraktur. Die schwerste Nebenwirkung war ein örtlich begrenztes Ödem in der Halswirbelsäulenchirurgie. Die Inzidenz der Nebenwirkungen durch InductOs wurde weder durch das Geschlecht, noch durch das Alter oder die ethnische Zugehörigkeit beeinflusst.

Auflistung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form

In klinischen Studien haben mehr als 1.700 Patienten InductOs erhalten. In den Studien zu Frakturen der Röhrenknochen wurden mehr als 500 Patienten mit InductOs behandelt. In Studien zur Lendenwirbelkörperfusion erhielten mehr als 600 Patienten InductOs. Die übrigen Patienten nahmen an Studien teil, in denen InductOs bei Indikationen angewendet wurde, die derzeit in der EU keine Zulassung haben. Diese Erfahrungen werden durch Informationen ergänzt, die im Rahmen der Anwendung von InductOs in der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden.

In der untenstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei mit InductOs versorgten Patienten aufgeführt. Die Häufigkeiten werden angegeben als sehr häufig ($\geq 1/10$) oder häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Für die Häufigkeitsklassen gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$) sind keine Nebenwirkungen bekannt geworden.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in der klinischen Anwendung nach der Markteinführung von InductOs beobachtet wurden, sind nicht bekannt, da diese aus einer Population mit unbekannter Größe berichtet wurden.

Systemorganklasse	Häufigkeiten		
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Wanderung der Vorrichtung (des Käfigs) ^{1*} Flüssigkeitsansammlung ^{2*}	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Heterotope Ossifikation ^{1, 3}	Osteolyse* Knochenresorption erhöht*
Erkrankungen des Nervensystems		Radikulopathische Ereignisse ^{1, 4}	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Örtlich begrenzte Infektion ^{5*}		

¹ Beobachtet unter der Anwendung im Rahmen einer Lendenwirbelkörperfusion

² Flüssigkeitsansammlung umfasst örtlich begrenztes Ödem, Pseudozyste und Erguss an der Implantatstelle.

³ Heterotope Ossifikation umfasst Exostose, extraskelletale Ossifikation, postoperative heterotope Ossifikation, vermehrte Knochenbildung und Ossifikation an der Implantatstelle.

⁴ Radikulopathische Ereignisse umfassen Radikulitis, lumbale Radikulopathie, radikuläre Schmerzen, lumbosakrale Radikulitis, Radikulopathie und Ischiassyndrom.

⁵ Beobachtet unter der Anwendung im Rahmen akuter Tibiafrakturen

* Zusätzliche Information siehe unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Knochenneubildung und Knochenumbau

Im Rahmen der pharmakologischen Wirkungsweise von Dibotermis alfa kommt es zu einem Knochenumbau (siehe Abschnitt 5.1). Dieser Vorgang umfasst sowohl eine Knochenresorption als auch eine Knochenbildung. Unter manchen Umständen kann eine übertriebene Ausprägung dieser Vorgänge zu Komplikationen wie einer Nervenkompression (aufgrund der heterotopen Ossifikation) oder einer Wanderung der Vorrichtung führen (was mit einer Knochenresorption oder Osteolyse assoziiert ist).

Während einer zweijährigen Nachbeobachtung der klinischen Studie zur Lendenwirbelkörperfusion unter Verwendung eines posterioren Zugangs trat eine radiographisch festgestellte heterotope Ossifikation bei Patienten, die mit InductOs behandelt wurden häufiger auf als bei Patienten mit Autotransplantaten (siehe Abschnitt 4.4). Dieser radiographische Befund kann asymptomatisch oder symptomatisch sein.

Flüssigkeitsansammlung

Aufgrund der angiogenen Aktivität von InductOs kann es zu einer Flüssigkeitsansammlung (Pseudozyste, örtlich begrenztes Ödem, Erguss an der Implantatstelle) kommen, bisweilen verkapselt, was in manchen Fällen zu einer Nervenkompression und/oder Schmerzen führen kann.

Ein örtlich umschriebenes Ödem trat häufig auf, wenn InductOs im Rahmen einer Fusion im Bereich der Halswirbelsäule zur Anwendung kam. Die Ödembildung trat hier verzögert auf und war in manchen Fällen so stark ausgeprägt, dass es zu einer Kompression der Atemwege kam (siehe Abschnitt 4.4).

Örtlich begrenzte Infektion

In einer klinischen Studie, in der der Markkanal bis zum Kontakt mit der Kortikalis aufgebohrt wurde, trat eine örtlich begrenzte Infektion an der gebrochenen Extremität sehr häufig (>1/10 Patienten) auf. Eine erhöhte Infektionsrate wurde in der InductOs-behandelten Gruppe im Vergleich zu der standardmäßig versorgten Kontrollgruppe (19 % versus 9 %) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In einer Vergleichsstudie, die eine Anwendung mit nicht vorgebohrten Nägeln beinhaltete, fielen die

gefundenen Infektionsraten für die Behandlungs- und die Kontrollgruppe ähnlich aus (21 % versus 23 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung (d.h. ein Patient erhält eine Konzentration oder Menge Diboterminalfa, welche die empfohlene Konzentration oder Menge übersteigt), sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen.

Die Anwendung von InductOs bei Patienten, die sich einer Operation an der Halswirbelsäule unterzogen, in Mengen kleiner als oder vergleichbar der für die Lendenwirbelkörperfusion, war verbunden mit Berichten über örtlich begrenzte Ödeme, die so schwer waren, dass es zu einer Beeinträchtigung der Atemwege kam (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel für die Behandlung von Knochenerkrankungen, Knochen-Morphogeneseproteine; ATC-Code: M05BC01

Diboterminalfa ist ein osteoinduktives Protein, das die Bildung von neuem Knochengewebe an der Implantationsstelle stimuliert. Diboterminalfa bindet an Oberflächenrezeptoren von Mesenchymzellen und regt die Zellen zur Differenzierung in knorpel- und knochenbildende Zellen an. Die differenzierten Zellen bilden bei Abbau der Matrix trabekulären Knochen, wobei sich gleichzeitig eine Gefäßeinsprossung zeigt. Der Prozess der Knochenbildung verläuft von der Außenseite des Implantats zur Mitte, bis das gesamte InductOs Implantat von trabekulärem Knochen ersetzt ist.

Die Implantation von InductOs in den trabekulären Knochen führte zur vorübergehenden Resorption des das Implantat umgebenden Knochens, wonach dieser durch neuen, dichteren Knochen ersetzt wurde. Der Umbau des umgebenden trabekulären Knochens erfolgt entsprechend den einwirkenden biomechanischen Kräften. Die Fähigkeit von InductOs, den Knochenumbau zu unterstützen, kann für die durch InductOs ausgelöste biologische und biomechanische Integration des neuen Knochens in den umliegenden Knochen bedingt sein. Die röntgenologische, biomechanische und histologische Untersuchung des durch InductOs erzeugten Knochens weist darauf hin, dass er biologisch und biomechanisch genauso funktioniert wie nativer Knochen. Des Weiteren haben nichtklinische Studien gezeigt, dass sich der durch InductOs gebildete Knochen bei einer erneuten Fraktur auf eine Weise reparieren kann, die nicht von der des nativen Knochens zu unterscheiden ist.

In nichtklinischen Studien gab es Hinweise, dass die durch InductOs ausgelöste Knochenbildung ein sich selbst limitierender Prozess ist, der ein genau definiertes Knochenvolumen ergibt. Diese Selbstlimitierung hängt wahrscheinlich mit dem Abbau von Diboterminalfa an der Implantationsstelle und der Anwesenheit von Inhibitoren des Knochen-Morphogeneseproteins (BMP) in den umliegenden Geweben zusammen. Außerdem lieferten mehrere nichtklinische Studien Hinweise darauf, dass es auf molekularer Ebene einen negativen Rückkopplungs-Mechanismus gibt, der die Knochenbildung durch Knochen-Morphogeneseproteine einschränkt.

Der histologische Nachweis in tierexperimentellen Studien zu Lendenwirbelkörperfusion unter Verwendung eines anterioren oder posterioren Zugangs hat gezeigt, dass mit interkorporellen Vorrichtungen aus Titan, PEEK oder Allotransplantat verabreichtes Diboterminalfa biokompatibel war und unabhängig vom chirurgischen Zugang oder dem Material der Vorrichtung durchweg hohe

Fusionsraten erreichte und dabei weniger fibröses Bindegewebe im Vergleich zu Autotransplantat zeigte.

Klinische Studien zur Pharmakologie belegen, dass die Matrix allein nicht osteoinduktiv ist und in Biopsien, die 16 Wochen nach der Implantation entnommen wurden, bereits nicht mehr nachweisbar ist.

Pharmakodynamische Informationen spezifisch für die Lendenwirbelkörperfusion

Wirksamkeit und Sicherheit von InductOs wurden in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Nichtunterlegenheitsstudie mit 279 Patienten im Alter von 19 - 78 Jahren, die sich einer offenen anterioren Lendenwirbelfusion unterzogen, untersucht. Die Patienten hatten vor der anterioren Lendenwirbelfusion mindestens 6 Monate eine nicht chirurgische Therapie erhalten. Die Patienten wurden so randomisiert, dass sie eine Titanium-Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion entweder gefüllt mit InductOs oder einem autologen Knochentransplantat aus dem Beckenkamm erhielten.

24 Monate nach der Operation wurde gezeigt, dass InductOs dem autologen Knochentransplantat statistisch nicht unterlegen war, bei einer Erfolgsrate für die radiologisch bestimmte Fusion von 94,4 % für InductOs im Vergleich zu 88,9 % beim autologen Knochentransplantat (zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall [CI] auf Unterschied -1,53, 12,46). Für Schmerz und Behinderung (Oswestry Bewertung) betrug die Erfolgsrate 72,9 % bei der mit InductOs behandelten Gruppe gegenüber 72,5 % bei der Gruppe, die das autologe Knochentransplantat erhielt (zweiseitiges 95 % CI auf Unterschied - 11,2, 12,0).

Eine post-hoc Metaanalyse von 6 kontrollierten klinischen Studien mit Daten von Patienten, die mit InductOs oder autologem Knochentransplantat behandelt wurden, das mit CE-gekennzeichneter Instrumentation für die Lendenwirbelkörperfusion oder Alлотransplantat-Zwischenstücken und verschiedenen chirurgischen Verfahren angewendet wurde, ergab, dass 24 Monate nach der Operation InductOs mit einer höheren Fusionserfolgsrate (95 %, 241 von 255 Patienten) einher ging als autologes Knochentransplantat (85 %, 177 von 209 Patienten), bei einem Quotenverhältnis (*odds ratio*) von 3,26 (95 % CI: 1,172, 9,075; $p = 0,024$). Die geschätzte absolute Differenz der Fusionserfolgsrate zwischen InductOs und autologem Knochentransplantat lag bei 11,7 % (95 % CI: 0,8 %, 22,5 %; $p = 0,035$).

In einer gepoolten Sicherheitsdatenanalyse von 8 klinischen Studien 24 Monate nach der Operation lag die Häufigkeit von Patienten mit Pseudarthrose, nach der Behandlung mit InductOs zweimal niedriger (4,8 %, 22 von 456 Patienten) im Vergleich zur Behandlung mit autologem Knochentransplantat (12,7 %, 31 von 244 Patienten).

Pharmakodynamische Informationen spezifisch für die akute Tibia-Fraktur

Die Wirksamkeit von InductOs wurde in einer multinationalen, randomisierten, kontrollierten Einfachblindstudie an 450 Patienten (im Alter von 18 – 87 Jahren; 81 % männlich) mit offenen Tibiaschaft-Frakturen, die operativ versorgt werden mussten, untersucht. Die Patienten erhielten (im Verhältnis von 1:1:1) eine Standardbehandlung (Kontrollgruppe), die eine intramedulläre (IM) Nagelosteosynthese und eine Routine-Weichteilbehandlung umfasste, eine Standardbehandlung plus InductOs 0,75 mg/ml, oder eine Standardbehandlung plus InductOs 1,5 mg/ml. Die Patienten wurden nach Verschluss der Weichteile 12 Monate lang nachbeobachtet.

In der Hauptstudie zur akuten Tibia-Fraktur erhöhte InductOs die Wahrscheinlichkeit der Frakturheilung. Bei Patienten, die mit 1,5 mg/ml InductOs behandelt worden waren, war das Risiko für Behandlungsversagen (sekundärer Eingriff zur Förderung der Frakturheilung) gegenüber den Patienten in der Gruppe mit Standardbehandlung um 44 % gesenkt ($RR = 0,56$; 95 %-CI = 0,40 bis 0,78). Unabhängig davon wurden diese Ergebnisse von einem Radiologen-Gremium, dem die Behandlungsweise nicht bekannt war, bestätigt. Die Anzahl der sekundären und darüber

hinausgehenden Eingriffe war bei den InductOs-Patienten signifikant reduziert, insbesondere in Bezug auf hoch invasive Eingriffe wie Knochentransplantation oder Austausch der Fixiernägel ($p = 0,0326$).

Der Anteil der Patienten, bei denen es nach Anwendung von InductOs 1,5 mg/ml zu einer Heilung kam, war bei jedem der im Zeitraum von 10 Wochen bis 12 Monate nach der Operation liegenden Kontrolltermine signifikant höher, was auf eine beschleunigte Frakturheilung hinweist.

Die Wirksamkeit von InductOs 1,5 mg/ml war (im Vergleich zur Kontrollgruppe) signifikant überlegen, sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern.

Schwere der Frakturen: Die Behandlung mit InductOs 1,5 mg/ml war in allen Frakturklassen signifikant wirksam, einschließlich schwerer Gustilo IIIB Frakturen (Reduzierung des Risikos für sekundäre Eingriffe im Vergleich zu standardmäßig versorgten Patienten um 52 %).

Bei dem 6 Wochen nach der Behandlung stattfindenden Kontrolltermin war der Anteil der Patienten mit verheilten Weichteilverletzungen in der mit InductOs 1,5 mg/ml behandelten Gruppe signifikant höher als in der standardmäßig versorgten Gruppe (83 % vs. 65 %; $p = 0,0010$).

Der Anteil an Patienten, bei denen Materialversagen (verbogene oder gebrochene Arretierschrauben) aufgetreten war, war in der mit InductOs 1,5 mg/ml behandelten Gruppe signifikant niedriger als in der standardmäßig versorgten Gruppe (11 % vs. 22 %; $p = 0,0174$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

InductOs entfaltet seine Wirkung am Ort der Implantation. In zwei Vorstudien wurden einigen Patienten mit Röhrenknochenfrakturen vor und nach der Operation Serumproben entnommen. Diboterminalfa war im Serum nicht nachweisbar.

In Tierversuchen (Ratten) mit InductOs, das radioaktiv markiertes Diboterminalfa enthielt, lag die mittlere Verweilzeit an der Implantationsstelle bei 4 - 8 Tagen. Spitzenwerte von zirkulierendem Diboterminalfa (0,1 % der implantierten Dosis) waren innerhalb von 6 Stunden nach Implantation zu beobachten. Bei intravenöser Injektion betrug die terminale Halbwertszeit von Diboterminalfa 16 Minuten bei Ratten und 6,7 Minuten bei Cynomolgus-Affen. Daraus wird geschlossen, dass Diboterminalfa an der Implantationsstelle langsam aus der Matrix freigesetzt wird und nach Aufnahme in den systemischen Kreislauf eine schnelle Clearance eintritt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zur akuten und chronischen Toxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Reproduktionsstudien an Ratten, in deren Verlauf Diboterminalfa intravenös angewendet wurde, um die systemische Exposition zu maximieren, wurden ein erhöhtes fötales Gewicht und eine erhöhte fötale Ossifikation beobachtet, und ein mit der Behandlung zusammenhängender Effekt konnte nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Relevanz dieser Effekte ist nicht bekannt.

Anti-Diboterminalfa Antikörper wurden an trächtigen Kaninchen nach einer Hyperimmunisierung mit Diboterminalfa, um anti-Diboterminalfa-Antikörper experimentell zu induzieren, untersucht. Bei einigen Föten mit vermindertem Gewicht trat eine Verminderung der Ossifikation der Stirn- und Scheitelbeinknochen auf (4 von 151 Föten). Diese wird im Allgemeinen als reversibel betrachtet und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Effekte mit Antikörpern zusammenhängen. Es gab keine anderen Veränderungen in der fötalen externen, viszeralen oder Skelettmorphologie.

In vitro zeigte Diboterminalfa unterschiedliche Effekte auf humane Tumorzelllinien. Die verfügbaren *in vivo*-Daten von humanen Tumorzelllinien legen kein Potential zur Förderung des Tumorwachstums oder von Metastasen nahe. Als Produkt zur einmaligen Anwendung wurde InductOs nicht auf *In vivo*-Kanzergenität getestet (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Implantation von InductOs in die Wirbelsäule wurde in einem Hunde-Modell untersucht. InductOs wurde nach einer Wirbelbogenresektion direkt auf die freigelegte Dura aufgebracht. Obwohl eine Verengung des Nervenkanals und eine Stenose nach der Anwendung von InductOs beobachtet wurden, wurden weder eine Mineralsierung der Dura noch eine Verengung des Rückenmarkstranges oder neurologische Defizite beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Sucrose
Glycin
Glutaminsäure
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

Matrix:

Rinderkollagen Typ I

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 4-mg-Packung InductOs enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (10 ml; Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylkautschuk).
- Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (10 ml; Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylkautschuk).
- Zwei Matrizen (2,5 cm x 5 cm) in einer Blisterpackung (Polyvinylchlorid/PVC).
- Zwei Spritzen (5 ml; Polypropylen).
- Zwei Nadeln (Edelstahl).

Die 12-mg-Packung InductOs enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (20 ml; Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylkautschuk).
- Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (10 ml; Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylkautschuk).
- Eine Matrix (7,5 cm x 10 cm) in einer Blisterpackung (Polyvinylchlorid/PVC).

- Zwei Spritzen (10 ml; Polypropylen).
- Zwei Nadeln (Edelstahl).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

InductOs wird unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt. Dibotermine alfa darf nur nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel und der Matrix aus der InductOs-Packung verwendet werden.

Nach der Herstellung enthält InductOs Dibotermine alfa in einer Konzentration von 1,5 mg/ml. InductOs darf nicht in Konzentrationen von über 1,5 mg/ml verwendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

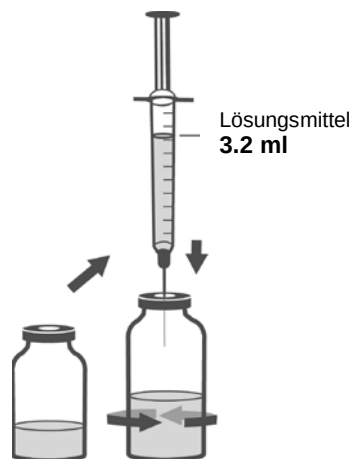
Vorbereitung des Produkts

Um ein Überladen der Matrix zu vermeiden, ist es wichtig, Dibotermine alfa wie nachfolgend beschrieben zu rekonstituieren und damit die gesamte Matrix zu durchfeuchten.

4-mg-Packung

Im nicht sterilen Bereich

1. Legen Sie eine Spritze, eine Nadel und die Innenpackung mit der Matrix unter aseptischen Bedingungen in den Sterilbereich.
2. Desinfizieren Sie die Stopfen der Dibotermine-alfa- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen.
3. Ziehen Sie mit der verbleibenden Spritze und Nadel aus der Packung 3,2 ml Lösungsmittel auf und lösen Sie das Dibotermine alfa in seiner Durchstechflasche auf. Injizieren Sie dazu langsam das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Dibotermine alfa. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. Nicht schütteln. Verwerfen Sie nach Gebrauch die Spritze und Nadel.

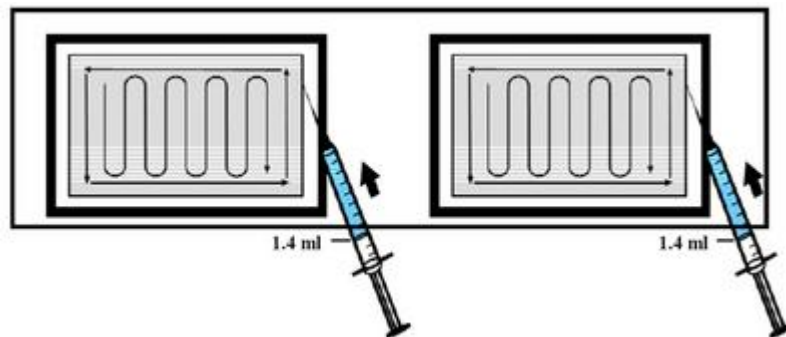


4. Desinfizieren Sie den Stopfen der Durchstechflasche, die das aufgelöste Dibotermine alfa enthält.

Im Sterilbereich

5. Reißen Sie die Innenpackung der Matrix auf und lassen Sie die Matrix in ihrer Ablage liegen.

6. Unter Einhaltung aseptischer Transfertechniken und mit der Spritze und der Nadel aus Schritt 1 entnehmen Sie 2,8 ml der rekonstituierten Diboterminalpha-Lösung aus der Durchstechflasche im nicht sterilen Bereich. Halten Sie die Durchstechflasche „Kopf nach unten“, um die Entnahme zu erleichtern.
7. Verteilen Sie 1,4 ml der Diboterminalpha-Lösung GLEICHMÄSSIG auf jeweils eine der beiden in der Ablage liegenden Matrizen mit 2,5 x 5 cm, indem Sie dem Muster in der Abbildung unten folgen.

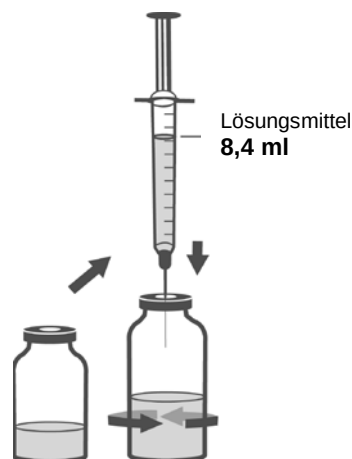


8. Vor Anwendung des zubereiteten InductOs-Produkts MINDESTENS 15 Minuten warten. Das Produkt muss innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden.

12-mg-Packung

Im nicht sterilen Bereich

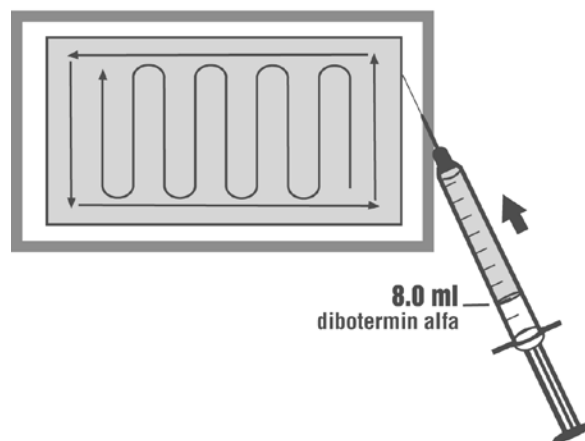
1. Legen Sie eine Spritze, eine Nadel und die Innenpackung mit der Matrix unter aseptischen Bedingungen in den Sterilbereich.
2. Desinfizieren Sie die Stopfen der Diboterminalpha- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen.
3. Ziehen Sie mit der verbleibenden Spritze und Nadel aus der Packung 8,4 ml Lösungsmittel auf und lösen Sie das Diboterminalpha in seiner Durchstechflasche auf. Injizieren Sie dazu langsam das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Diboterminalpha. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. Nicht schütteln. Verwerfen Sie nach Gebrauch die Spritze und Nadel.



4. Desinfizieren Sie den Stopfen der Durchstechflasche, die das aufgelöste Dibotermine alfa enthält.

Im Sterilbereich

5. Reißen Sie die Innenpackung der Matrix auf und lassen Sie die Matrix in ihrer Ablage liegen.
6. Unter Einhaltung aseptischer Transfertechniken und mit der Spritze und der Nadel aus Schritt 1 entnehmen Sie 8,0 ml der rekonstituierten Dibotermine-alfa-Lösung aus der Durchstechflasche im nicht sterilen Bereich. Halten Sie die Durchstechflasche „Kopf nach unten“, um die Entnahme zu erleichtern.
7. Verteilen Sie die Dibotermine-alfa-Lösung GLEICHMÄSSIG auf der in der Ablage liegenden Matrix, indem Sie dem Muster in der Abbildung unten folgen.



8. Vor Anwendung des zubereiteten InductOs Produkts MINDESTENS 15 Minuten warten. Das Produkt muss innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Niederlande
Tel.-Nr.: +31 (0) 45 566 8000
Fax-Nr.: +31 (0) 45 566 8012

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. September 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zusätzliches Lehrmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen steht unter folgender URL
[URL einfügen] <und der Internetseite des <Mitgliedstaats>> zur Verfügung.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte Periodic Safety Update Reports (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Bildungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Modalitäten der Verbreitung und aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Bildungsprogramm hat zum Ziel:

- das Bewusstsein für das Risiko einer heterotopen Ossifikation und das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern und einer Fehlanwendung von InductOs zu schärfen und Anleitungen zum richtigen Umgang mit diesen Risiken bereitzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem InductOs vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen, die InductOs voraussichtlich anwenden, das folgende Bildungspaket bereitgestellt wird:

- Bildungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen

Das Bildungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen muss Folgendes enthalten:

- Die Fachinformation
- Das Bildungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
Das Bildungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:
 - Die detaillierte Beschreibung aus der Fachinformation zu den Anwendungsverfahren von InductOs und den Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, um Medikationsfehler und eine Fehlanwendung zu verhindern und das Risiko einer heterotopen Ossifikation zu minimieren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 4-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

InductOs 1,5 mg/ml Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation
Diboterminalfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Diboterminalfa. Nach der Rekonstitution enthält InductOs 1,5 mg/ml Diboterminalfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile
Pulver: Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Polysorbat 80
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke
Matrix: Rinderkollagen Typ I

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation enthalten:
1 Durchstechflasche mit 4 mg Diboterminalfa
1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
2 sterile Matrizen (2,5 x 5 cm)
2 Spritzen (5 ml)
2 Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Implantation. Fachinformation beachten.

6. WARNSHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNSHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/226/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PRÄPARATETABLETT (OBERSEITE) FÜR 4-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

InductOs 1,5 mg/ml Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation
Dibotermine alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Dibotermine alfa. Das Produkt enthält nach der Rekonstitution
1,5 mg/ml Dibotermine alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile
Pulver: Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Polysorbat 80
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke
Matrix: Rinderkollagen Typ I

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation enthalten:
1 Durchstechflasche mit 4 mg Dibotermine alfa
1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
2 sterile Matrizen (2,5 x 5 cm)
2 Spritzen (5 ml)
2 Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Implantation. Fachinformation beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON TÄMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/226/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

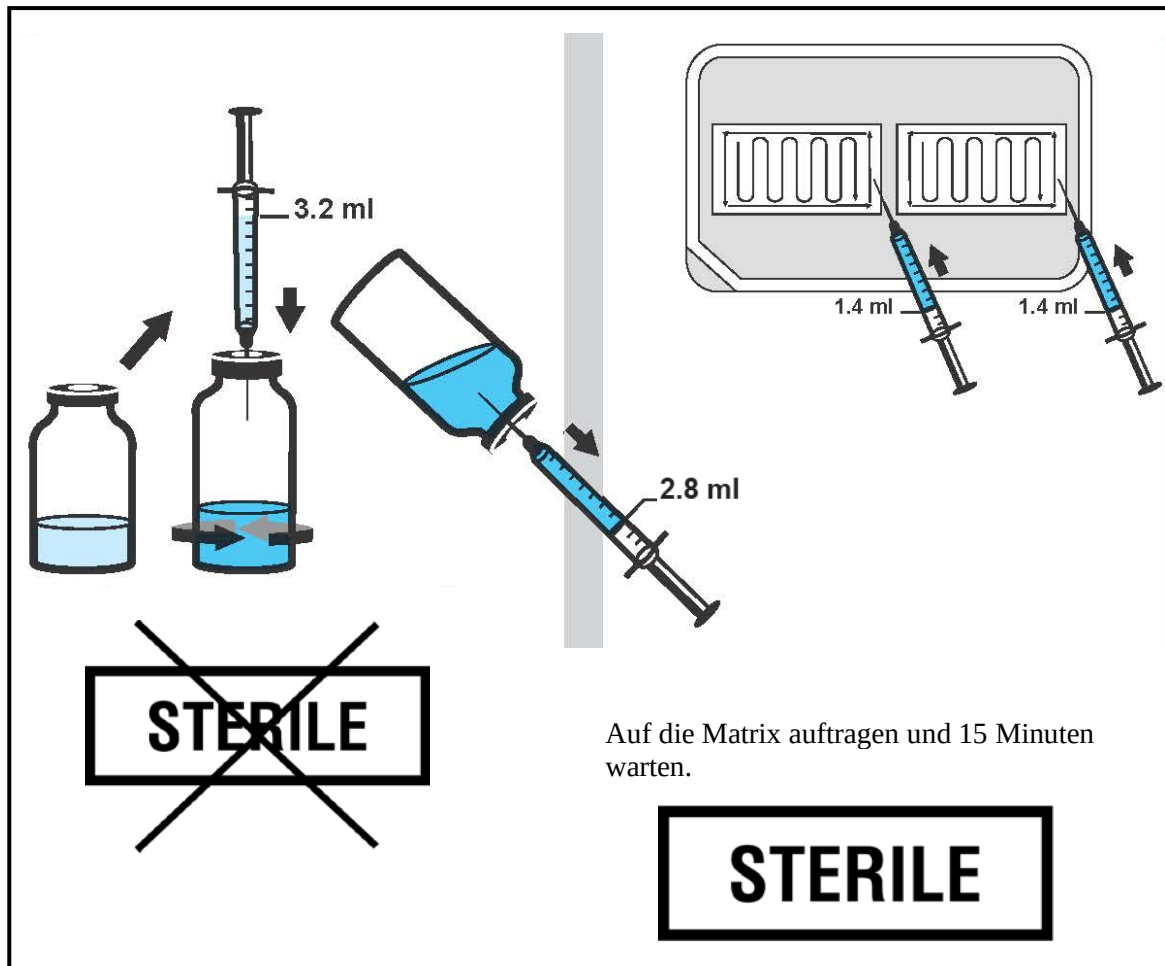
15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

TEXT AUF DER UNTERSEITE DES PRÄPARATETABLETTS FÜR 4-MG-PACKUNG



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF DURCHSTECHFLASCHE MIT PROTEIN FÜR 4-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver für InductOs 1,5 mg/ml
Dibotermin alfa
Zur Implantation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Fachinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 mg Dibotermin alfa

6. WEITERE ANGABEN

Medtronic BioPharma B.V.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL FÜR 4-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für InductOs
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Fachinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. WEITERE ANGABEN

Medtronic BioPharma B.V.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN PRIMÄRVERPACKUNGEN

BESCHRIFTUNG DER MATRIX FÜR 4-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG

Matrix für InductOs 1,5 mg/ml
Rinderkollagen Typ I

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Implantation. Fachinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: Siehe Rückseite

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: Siehe Rückseite

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 sterile Matrizen (2,5 x 5 cm)

6. WEITERE ANGABEN

7. RÜCKSEITE

{Nummer}

{JJJJ / MM}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 12-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

InductOs 1,5 mg/ml Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation
Diboterminalfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 12 mg Diboterminalfa. Nach der Rekonstitution enthält InductOs 1,5 mg/ml Diboterminalfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile
Pulver: Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Polysorbat 80
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke
Matrix: Rinderkollagen Typ I

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation enthalten:
1 Durchstechflasche mit 12 mg Diboterminalfa
1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
1 sterile Matrix (7,5 x 10 cm)
2 Spritzen (10 ml)
2 Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Implantation. Fachinformation beachten.

6. WARNSHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNSHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/226/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PRÄPARATETABLETT (OBERSEITE) FÜR 12-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

InductOs 1,5 mg/ml Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation
Dibotermine alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 12 mg Dibotermine alfa. Das Produkt enthält nach der Rekonstitution 1,5 mg/ml Dibotermine alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile
Pulver: Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Polysorbat 80
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke
Matrix: Rinderkollagen Typ I

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation enthalten:
1 Durchstechflasche mit 12 mg Dibotermine alfa
1 Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
1 sterile Matrix (7,5 x 10 cm)
2 Spritzen (10 ml)
2 Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Implantation. Fachinformation beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON TÄMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/226/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

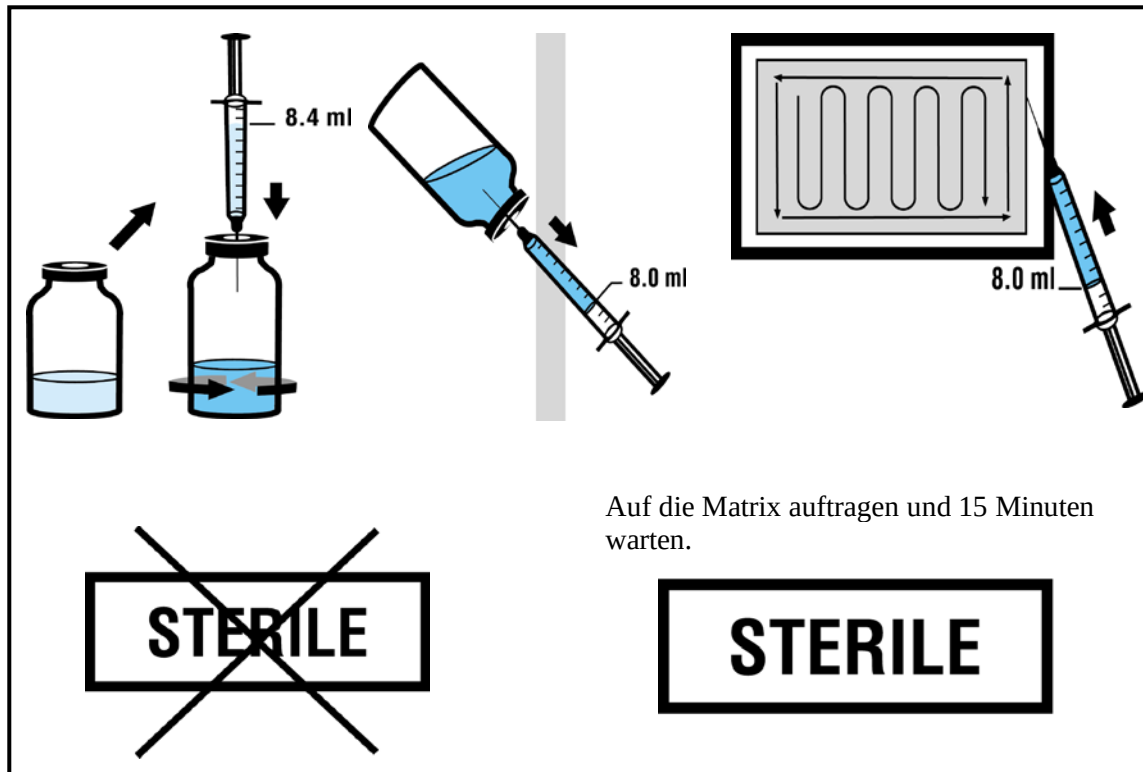
15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

TEXT AUF DER UNTERSEITE DES PRÄPARATETABLETTS FÜR 12-MG-PACKUNG



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF DURCHSTECHFLASCHE MIT PROTEIN FÜR 12-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Pulver für InductOs 1,5 mg/ml
Dibotermin alfa
Zur Implantation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Fachinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

12 mg Dibotermin alfa

6. WEITERE ANGABEN

Medtronic BioPharma B.V.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL FÜR 12-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für InductOs
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Fachinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. WEITERE ANGABEN

Medtronic BioPharma B.V.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN PRIMÄRVERPACKUNGEN

BESCHRIFTUNG DER MATRIX FÜR 12-MG-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG

Matrix für InductOs 1,5 mg/ml
Rinderkollagen Typ I

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Implantation. Fachinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: Siehe Rückseite

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: Siehe Rückseite

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 sterile Matrix (7,5 x 10 cm)

6. WEITERE ANGABEN

7. RÜCKSEITE

{Nummer}

{JJJJ / MM}

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

InductOs 1,5 mg/ml Pulver, Lösungsmittel und Matrix für Matrix zur Implantation Diboterminal alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist InductOs und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von InductOs beachten?
3. Wie ist InductOs anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist InductOs aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist InductOs und wofür wird es angewendet?

InductOs enthält den Wirkstoff Diboterminal alfa. Es ist eine Kopie eines Proteins, das als Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2) bezeichnet wird, welches natürlicherweise vom Körper produziert wird und bei der Bildung von neuem Knochengewebe behilflich ist.

InductOs kann entweder bei Operationen zur Fusion der unteren Wirbelsäule oder zur Behandlung von Schienbeinbrüchen verwendet werden.

Operationen zur Fusion der unteren Wirbelsäule

Wenn Sie starke Schmerzen durch eine beschädigte Bandscheibe im unteren Bereich Ihres Rückens haben und andere Behandlungen nicht effektiv waren, kann es sein, dass Sie für eine Operation zur Fusion der unteren Wirbelsäule in Betracht kommen. Anstatt ein Knochentransplantat aus Ihrer Hüfte zu entnehmen wird InductOs eingesetzt; dies vermeidet die Probleme und Schmerzen, die durch eine Operation zur Gewinnung des Knochentransplantats verursacht werden können.

Wenn es bei Operationen zur Fusion der unteren Wirbelsäule verwendet wird, wird InductOs in Kombination mit einem Medizinprodukt, das die Stellung Ihrer Wirbelsäule korrigiert, verwendet. Wenn Sie irgendeine Frage zu dem Medizinprodukt haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Behandlung von Schienbeinbrüchen

Wenn Sie sich Ihr Schienbein gebrochen haben sollten, wird InductOs verwendet, um die Heilung Ihres Bruches zu fördern und die Notwendigkeit weiterer, die Bruchheilung fördernder Operationen zu verringern. Es wird zusätzlich zu der Standardbehandlung und Versorgung von Schienbeinbrüchen angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von InductOs beachten?

InductOs darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegenüber Diboterminal alfa oder Rinderkollagen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie noch wachsen (Ihre Knochen noch nicht ausgewachsen sind).

- wenn Sie eine aktive Infektion an der Operationsstelle haben.
- wenn Ihr behandelnder Arzt entscheidet, dass die Blutversorgung an Ihrer Bruchstelle nicht ausreichend ist.
- zur Behandlung von krankheitsbedingten Brüchen (z.B. Brüche wegen Paget-Krankheit oder Krebs).
- wenn bei Ihnen Krebs diagnostiziert wurde bzw. bereits behandelt wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie InductOs anwenden.

- Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie an einer Autoimmunkrankheit leiden, wie z.B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis.
- Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie irgendeine Knochenerkrankung haben.
- Das Arzneimittel sollte nicht in direktem Kontakt mit bestimmten Knochenarten eingesetzt werden. Ihr Arzt weiß, welche Knochen vermieden werden sollten.
- Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatten.
- Durch Anwendung von InductOs kann es in den umliegenden Geweben zur Knochenbildung kommen (heterotope Ossifikation), was zu Komplikationen führen kann.
- Manche Patienten können Nervenschmerzen entwickeln, die durch eine örtlich begrenzte Flüssigkeitsansammlung verursacht werden, die ein Ablassen der Flüssigkeit oder einen operativen Eingriff zur Entfernung der Flüssigkeit notwendig machen kann.
- Manche Patienten können Antikörper (diese werden von Ihrem Körper gemacht, um ein fremdes Protein abzuwehren) gegen InductOs entwickeln. Obwohl keine gesundheitsschädlichen Effekte gesehen wurden, sind die Langzeiteffekte unbekannt.
- Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben.
- Örtlich begrenzte Schwellungen, die in manchen Fällen zu Atembeschwerden führten, wurden bei Patienten berichtet, wenn InductOs bei Operationen der oberen Region der Wirbelsäule (Nacken) verwendet wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verwendung von InductOs bei der chirurgischen Versorgung der Wirbelsäule im Halsbereich wurde nicht nachgewiesen, und InductOs sollte hierbei nicht angewendet werden.

Anwendung von InductOs zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für Arzneimittel, die Sie ohne Rezept gekauft haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wirkungen von InductOs auf die Schwangerschaft sind nicht bekannt. Die Anwendung des Produkts bei schwangeren Frauen wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob InductOs in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

InductOs hat keinerlei Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

InductOs enthält Rinderkollagen, ein aus Rindern gewonnenes Protein

Bei einigen Patienten kann es zur Bildung von Antikörpern (von Ihrem Organismus zur Bekämpfung eines Fremdproteins produziert) gegen das in dem Arzneimittel enthaltene Kollagen kommen.

In klinischen Studien führte das Vorhandensein von Antikörpern gegen Kollagen weder zu Nebenwirkungen wie Allergien noch zu einer abgeschwächten Wirksamkeit von InductOs. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen eine allergische Reaktion gegen Kollagen aufgetreten ist.

InductOs enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Maximaldosis (zwei 12-mg-Packungen), d.h. es ist nahezu natriumfrei.

3. Wie ist InducOs anzuwenden?

Der Sie behandelnde Arzt wird während der Operation InductOs bei Ihnen implantieren. Das medizinische Personal bereitet InductOs im Operationssaal vor. Das Pulver wird in sterilem Wasser aufgelöst, um eine Lösung zu erhalten, mit der der Schwamm getränkt wird. Der getränkte Schwamm wird dann dort implantiert, wo Knochenwachstum nötig ist. Im Laufe der Zeit verschwindet der Schwamm nach und nach in dem Maße wie neuer Knochen gebildet wird.

Erhalten Sie InductOs zur Fusion der unteren Wirbelsäule, entfernt Ihr Arzt zunächst die beschädigte Bandscheibe, die den Schmerz verursacht, und ersetzt diese durch ein Medizinprodukt, das mit InductOs gefüllt ist. Das Medizinprodukt korrigiert die Stellung Ihrer Wirbelsäule, und InductOs veranlasst ein Knochenwachstum zwischen den beiden Wirbeln, um sie dauerhaft in der richtigen Lage zu fixieren.

Wenn Sie InductOs wegen eines Schienbeinbruchs erhalten, legt Ihr Arzt während der operativen Behandlung Ihrer Fraktur InductOs um den gebrochenen Knochen. Der Arzt bestimmt je nach Größe Ihrer Fraktur und Anzahl der gebrochenen Knochen, wie viel InductOs Sie benötigen. Im Allgemeinen reicht der Inhalt einer 12-mg-Packung zur Behandlung einer Fraktur aus. Maximal können zwei 12-mg-Packungen verwendet werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann InductOs Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie unverzüglich die Notfallambulanz der nächstgelegenen Klinik auf wenn bei Ihnen örtlich begrenzte Schwellungen auftreten, die Atemprobleme zur Folge haben, nachdem InductOs im Rahmen eines operativen Eingriffs im oberen Bereich Ihrer (Hals-)Wirbelsäule eingesetzt wurde. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzen.

Sonstige Nebenwirkungen

Operation im Bereich der Lendenwirbelsäule

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Häufig (bis zu 1 von 10 Patienten können betroffen sein):
Zusätzliches Knochenwachstum, unerwünschte Wanderung des Medizinprodukts, örtlich begrenzte Flüssigkeitsansammlung und Schmerzen, die vom Rücken in das Bein ausstrahlen (Ischiassyndrom)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Vermehrter Knochenabbau

Schienbeinbrüche

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt wenn Sie Folgendes bemerken:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 Patienten können betroffen sein):
Örtlich begrenzte Infektion
- Häufig (bis zu 1 von 10 Patienten können betroffen sein):
Örtlich begrenzte Flüssigkeitsansammlung
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Vermehrter Knochenabbau

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist InductOs aufzubewahren?

Sie dürfen dieses Produkt nicht selber aufbewahren.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was InductOs enthält

- Der Wirkstoff in InductOs ist Dibotermine alfa (auch menschliches rekombinantes Knochen-Morphogeneseprotein-2, rhBMP-2 genannt), 4 mg (4-mg-Packung) oder 12 mg (12-mg-Packung).
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke und Rinderkollagen Typ I.

Wie InductOs aussieht und Inhalt der Packung

InductOs wird Ihrem Arzt in einem Kit zur Implantation während einer Operation geliefert.

- Dibotermine alfa ist ein weißes Pulver, das in einer Durchstechflasche aus Glas bereitgestellt wird.
- Wasser für Injektionen ist eine klare, farblose Flüssigkeit, die in einer Durchstechflasche aus Glas bereitgestellt wird.
- Der Schwamm ist weiß und wird in einer Blisterpackung aus Kunststoff bereitgestellt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.