

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

InductOs 1,5 mg/ml jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg (4 mg:n pakkaus) tai 12 mg (12 mg:n pakkaus) dibotermiini alfaa. Liuottamisen jälkeen InductOs sisältää 1,5 mg/ml dibotermiini alfaa.

Dibotermiini alfa on kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa tuotettu ihmisen proteiini (rekombinantti ihmisen luun morfogeneettinen proteiini 2).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten

Jauhe on valkoista. Liuotin on kirkasta ja väritöntä nestettä. Matriksi on valkoista.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

InductOs on tarkoitettu yhden nikamavälin lannenikamien solmujenväliseen (interkorporaaliseen) luudutukseen aikuisille autogeenisen luusiirteen sijasta välilevyrappeumassa, jota on hoidettu non-operatiivisesti vähintään 6 kuukauden ajan.

InductOs on tarkoitettu akuuttien sääriluumurtumien hoitoon aikuisille tavanomaisen hoidon lisänä, johon kuuluu murtuman avoin reduktio ja riimaamaton luuydinnalaus.

Katso kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

InductOs-valmisteen käyttö tulee toteuttaa asianmukaisesti perehtyneen kirurgin toimesta.

Annostus

InductOs-valmiste täytyy valmistaa tarkkaan valmistusohjeita noudattaen (ks. kohta 6.6).

Matriksin sopiva annos määräytyy tarkoitetun käyttöaiheen edellyttämän kostutetun matriksin määrästä.

Jos kirurginen hoitoasetelma edellyttää, että vain osa valmisteesta käytetään, kostutettu matriksi on leikattava haluttuun kokoon ja käyttämätön osa täytyy hävittää.

InductOs-matriksin 4 mg:n pakkauksen annostustaulukko

| Kostutetun InductOs-matriksin osuus (4 mg:n pakkaus) | Kostutetun matriksin mitat | Kostutetun matriksin tilavuus | Kostutetun matriksin pitoisuus | Dibotermiini alfan annos |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1 matriksi | 2,5 cm x 5 cm | 1,3 cm ³ | 1,5 mg/cm ³ | 2 mg |
| 2 matriksia | 2 x (2,5 cm x 5 cm) | 2,7 cm ³ | 1,5 mg/cm ³ | 4 mg |

InductOs-matriksin 12 mg:n pakkauksen annostustaulukko

| Kostutetun InductOs-matriksin osuus (12 mg:n pakkaus) | Kostutetun matriksin mitat | Kostutetun matriksin tilavuus | Kostutetun matriksin pitoisuus | Dibotermiini alfan annos |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1/6 matriksista | 2,5 cm x 5 cm | 1,3 cm ³ | 1,5 mg/cm ³ | 2 mg |
| 1/3 matriksista | 2,5 cm x 10 cm | 2,7 cm ³ | 1,5 mg/cm ³ | 4 mg |
| 2/3 matriksista | 5 cm x 10 cm | 5,3 cm ³ | 1,5 mg/cm ³ | 8 mg |
| Koko matriksi | 7,5 cm x 10 cm | 8 cm ³ | 1,5 mg/cm ³ | 12 mg |

Lannenikamien solmujenvälinen luudutus

InductOs-valmisteen tarvittava tilavuus määräytyy nikamavälilevytilasta ja lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävän luudutuslaitteen (tai -laitteiden) koosta, muodosta ja sisätilavuudesta. On noudatettava varovaisuutta, ettei valmistetta puristeta tai uuden luun muodostukseen tarkoitettua tilavuutta ylitäydetä (ks. kohta 4.4).

Nikamavälilevytilaan käytetään tyypillisesti 4 mg (2,7 cm³ kostutetusta matriksista) InductOs-valmistetta. Nikamavälilevytilan enimmäisannostus on 8 mg (5,3 cm³ kostutetusta matriksista) InductOs-valmistetta. InductOs-valmiste on asetettava lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävän laitteen (tai laitteiden) sisään tai nikamavälilevytilan anterioriseen osaan.

Akuutin sääriluumurtuman leikkaus

Implantoitavan InductOs-valmisteen määrä riippuu murtuman anatomiasta ja siitä, miten haava saadaan suljetuksi pakkaamatta tai painamatta tuotetta liikaa. Yleensä kukin murtuma hoidetaan yhden 12 mg:n pakkauksen sisällöllä. Valmisteen maksimiannos on rajoitettu 24 mg:aan (kahteen koko 12 mg:n pakkauksen matriksiin).

Pediatriset potilaat

InductOs-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lääkevalmiste annetaan implantoimalla.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. InductOs-valmisteen antotavan noudattamatta jättäminen saattaa vaarantaa valmisteen turvallisuuden ja tehokkuuden.

InductOs-valmisteen käsittelyssä on käytettävä apuna pinsettejä. Käsittelyn ja implantoinnin aikana on minimoitava nestehävikki matriksista. Älä purista.

Lannenikamien solmujenvälinen luudutus

InductOs-valmistetta ei saa käyttää yksin tähän tarkoitukseen, vaan sitä on käytettävä yhdessä lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävän hyväksytyt (CE-merkinnällä varustetun) laitteen (tai laitteiden) kanssa. Yhteensopivuus titaanin, PEEK-materiaalin ja allograftiluun kanssa on osoitettu.

On noudatettava huolellisuutta ja varovaisuutta, ettei lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävää laitetta eikä nikamavälilevytilan anteriorista osaa ylitäytetä (ks. kohta 4.4).

Ennen implantaatiota

4 mg:n pakkaus:

Matriksi on leikattu valmiiksi kahteen 2,5 x 5 cm:n kokoiseen osaan.

12 mg:n pakkaus:

Matriksi on yhdessä 7,5 cm x 10 cm:n kokoisessa osassa. Kostutettu matriksi on leikattava kuuteen samankokoiseen osaan (noin 2,5 x 5 cm) annoksen valinnan helpottamiseksi. Leikattuja osia voidaan leikata tarvittaessa lisää.

Lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävän laitteen onnto geometria täytetään varovaisesti ja kevyesti InductOs-valmisteen tilavuusmäärällä, joka vastaa laitteen sisätilavuutta,

Implantaatio

Poista normaalikäytännön mukaisesti välilevyaines ja nikamapäätelevyjen rustoiset osat säilyttäen päätelevyjen kortikaaliset osat; lisäksi on saavutettava hemostaasi (ks. kohta 4.5).

Tarkista lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävän laitteen valmistajan antamista käyttöohjeista, kuinka sitä käytetään implantaatioissa.

InductOs-valmistetta ei saa implantoida lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävästä laitteesta posteriorisuuntaan, jossa suora yhteys selkäydinkanavaan ja/tai hermojuureen tai -juuriin on mahdollinen. Jos vuoto selkäydinkanavaan ja hermojuureen on mahdollinen, on luotava uudelleen fyysinen este matriksin ja kaiken neurologisen kudoksen välille esimerkiksi paikallisen luun tai allograftin avulla (ks. kohta 4.5).

Implantaation jälkeen

Kun implantaatio on tehty InductOs-valmisteella ja lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen käytettävällä laitteella, nikamavälilevytilaa ei saa kastella. Nikamavälilevytilan ulkopuolella voidaan leikkausalueita tarvittaessa kastella, ja kaikki nestehävikki kostutetusta matriksista on pestävä pois.

Jos tarvitaan kirurginen dreeni, dreeni on sijoitettava kauas implantaatiokohdasta tai mieluiten yhden kerroksen päähän implantaatiokohdasta pintaan päin.

Akuutin sääriluumurtuman leikkaus

Ennen implantaatiota

Selvä luiden paikalleen asettuminen ja kiinnittyminen sekä hemostaasi on saavutettava ennen InductOs-valmisteen implantaatiota.

InductOs-valmistetta on tarpeen mukaan taivutettava tai leikattava ennen implantoimista.

Implantaatio

InductOs implantoidaan murtuman ja haavan standardihoidon jälkeen eli pehmytkudoksen sulkemisen yhteydessä.

Murtuma-alue, johon päästään käsiksi (murtumalinjat ja vauriot), peitetään InductOs -valmisteella mahdollisimman laajasti. InductOs on asetettava siten, että se asettuu koko murtuma-alueen yli ja on kunnolla kosketuksissa suurimpiin proksimaalisiin ja distaalisiin fragmentteihin.

InductOs voidaan panna aukkokohtaan (kevyesti pakaten) taitettuna, rullalla tai ympäri kierrettynä siten kuin murtuman geometria vaatii. InductOs-valmisteella ei aikaansaada mekaanista stabiiliutta, eikä sitä pidä käyttää puristuksessa olevan aukkokohdan täyttämiseen.

Implantaation jälkeen

Sen jälkeen kun InductOs on implantoitu, ei haavaa pidä kastella.

Jos tarvitaan kirurginen dreeni, dreeni on sijoitettava kauas implantaatiokohdasta tai mieluiten yhden kerroksen päähän implantaatiokohdasta pintaan päin.

Maksimaalisen tehon saavuttamiseksi on tärkeää, että peität InductOs -valmisteen kokonaan pehmytkudoksella implantaation jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

InductOs on vasta-aiheinen potilailla, joilla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- epäkypsä luusto
- aktiivinen maligniteetti tai käynnissä oleva maligniteetin hoito
- aktiivinen infektio leikkausalueella
- pysyvä lihasaitio-oireyhtymä tai lihasaitio-oireyhtymän neurovaskulaarinen jäämä
- patologiset murtumat kuten Pagetin taudissa (mutta ei siihen rajoittuvat) tai metastaatissa luussa havaitut

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohdan 6.6 valmisteluohjeiden ja kohdan 4.2 antotavan noudattamatta jättäminen voi vaarantaa InductOs-valmisteen turvallisuuden ja tehokkuuden.

Kaularankaleikkaus

InductOs-valmisteen käytön turvallisuutta ja tehoa kaularankaleikkauksissa ei ole varmistettu. Näissä tilanteissa InductOs-valmistetta ei pidä käyttää. Kaularankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla on raportoitu paikallista turvotusta käytettäessä InductOs-valmistetta. Turvotus alkoi viiveellä ja ilmeni yleensä ensimmäisellä viikolla leikkauksen jälkeen. Turvotus oli joissakin tapauksissa niin voimakas, että se aiheutti hengenahdistusta.

Maligniteetti

InductOs-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on ollut tai on kliinisesti epäilty maligniteetti antopaikassa (ks. kohta 4.3).

Heterotooppinen luutuminen

InductOs-valmisteen käyttö voi aiheuttaa heterotooppista luutumista implantaatiokohdassa ja/tai ympäröivissä kudoksissa, mikä voi johtaa komplikaatioihin.

Lisääntynyt luun resorptio

InductOs voi aluksi aiheuttaa ympäröivän trabekulaarisen luun resorptiota, mikä röntgenkuvissa näkyy läpikuultavuutena. Siksi kliinisen tiedon puuttuessa, valmistetta ei tule käyttää suoraan trabekulaariseen luuhun silloin, kun tilapäinen luun resorptio voi aiheuttaa luunmurtumariskin (ks. kohta 4.8).

Nestekertymät

InductOs-valmistetta käytettäessä on raportoitu nestekertymiä (pseudokystia, paikallista turvotusta, nestepurkautumaa implantaatiokohdan effuusiota), jotka joskus ovat olleet kotiloituneina ja jotka joissakin tapauksissa ovat aiheuttaneet hermopuristusta ja kipua. Kliininen toimenpide (aspiraatio ja/tai kirurginen poisto) saattaa olla tarpeen, jos oireet jatkuvat (ks. kohta 4.8).

Immuunivaste

Sekä dibotermiini alfan että naudan tyyppi I kollageenin on todettu aiheuttavan potilailla vasta-ainemuodostusta.

Dibotermiini-alfa-vasta-aineet: Nikamien luudutustutkimuksissa InductOs-valmistetta saavista potilaista 1,3 %:lle kehittyi vasta-aineita dibotermiini alfalle, kun vastaava luku oli 0,8 % autogeenistä luusiirrännäistä saavilla potilailla. Pitkien luiden murtuman tutkimuksissa 6,3 %:lle dibotermiini alfaa ja naudan tyyppi I -kollageenimatriksia saavista potilaista kehittyi vasta-aineita, kun vastaava luku verrokkiryhmässä oli 1,3 %. Luun morfogeneettistä proteiini 2:ta neutralisoivien vasta-aineiden testit olivat kaikilla testatuilla potilailla negatiivisia.

Naudan tyyppi I kollageeni -vasta-aineet: Nikamien luudutustekniikalla tehdyissä tutkimuksissa InductOs-valmistetta saavista potilaista 13,5 %:lle kehittyi vasta-aineita naudan tyyppi I kollageenille, kun vastaava luku oli 14,3 % autogeenistä luusiirrännäistä saavilla potilailla. Pitkien luiden murtuman tutkimuksissa 13,0 %:lle dibotermiini alfaa ja naudan tyyppi I -kollageenimatriksia saavista potilaista kehittyi vasta-aineita tyyppi I naudan kollageenille, kun vastaava luku verrokkiryhmässä oli 5,3 %.

Vaikka yhteyksiä kliinisiin tuloksiin tai haittatapahtumiin ei löydetty kliinisissä tutkimuksissa, neutraloivien vasta-aineiden tai yliherkkyystyyppisten reaktioiden kehittymismahdollisuutta ei voida sulkea pois. Mahdollisuutta vasta-ainemuodostukseen valmisteelle on arvioitava tapauksissa, joissa epäillään immunologista haittatapahtumaa. Hoidon riski/hyöty-suhde tulee ottaa huomioon erityisesti niillä potilailla, joille hiljattain on injisoitu kollageenia (ks. kohta 4.3). InductOs-valmisteen toistuvasta käytöstä ei ole kokemusta, joten sitä ei suositella.

Erytisryhmät

InductOs-valmisteen käytön tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, ei ole tutkittu. Näihin autoimmuunisairauksiin lasketaan mukaan nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus, skleroderma, Sjögrenin syndrooma tai dermatomyosiitti/polymyosiitti.

InductOs –valmisteen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on metabolinen luusairaus, ei ole osoitettu.

Tutkimuksia maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoimintapotilailla ei ole tehty.

Kaikissa näissä erityisryhmissä lääkärin on hyvä harkita InductOs-hoidon hyötyä ja riskejä yksittäisen potilaan osalta tarkoin. Potilasta on syytä seurata tarkoin haittavaikutusten ja hoidon onnistumisen suhteen.

Apuaineet

Tämä valmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia enimmäisannoksessa (kaksi 12 mg:n pakkausta) ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet lannenikamien solmujenvälisessä luudutuksessa

InductOs-valmisteen käytön tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu:

- muiden nikamien solmujenväliseen luudutukseen tarkoitettujen laitteiden kanssa, jotka on valmistettu muusta materiaalista kuin titaanista, PEEK-materiaalista tai luusta
- muualla kuin lannerangassa käytettynä
- muilla leikkaustekniikoilla kuin lannenikamien solmujenvälisellä luudutusmenetelmällä.

InductOs-valmisteen liiallisten farmakologisten vaikutusten välttämiseksi on oltava erityisen huolellinen ja noudatettava varovaisuutta, ettei lannenikamien solmujenväliseen luudutukseen tarkoitettua laitetta ja/tai nikamavälilevytilan anteriorista osaa ylitäytetä.

Heterotooppinen luutuminen

Luunmuodostus nikamavälilevytilan ulkopuolella ei ole suotavaa, koska sillä voi olla haitallinen vaikutus paikallisiin neurovaskulaarisiin rakenteisiin.

Kun välilevyrappeumaa hoidettiin posteriorisella lannenikamien solmujenvälisellä luudutusmenetelmällä käyttäen dibotermiini alfaa, kliinisissä tutkimuksissa havaittiin TT-kuvauksissa posteriorista luunmuodostusta. Joissakin tapauksissa tämä saattaa johtaa hermokompressioon, joka vaatii mahdollisesti kirurgista interventiota (ks. kohta 4.8). Varotoimena on luotava uudelleen fyysinen este matriksin ja kaiken neurologisen kudoksen välille (ks. kohta 4.2).

Laitteen siirtyminen

InductOs-valmisteen käytön yhteydessä saattaa ilmetä selkärangan luudutusleikkauksen jälkeistä laitteen siirtymistä, joka saattaa edellyttää kirurgista korjaamista (ks. kohta 4.8).

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet akuutissa sääriluumurtumassa

InductOs on tarkoitettu käytettäväksi:

- potilailla, joiden murtuma parantunut ja stabiloitunut riittävästi, takaamaan mekaaninen stabilisuus
- potilailla, joilla riittävä neurovaskulaarinen status (esim. ei lihasaitio-oireyhtymää, vähäinen amputaatoriski)
- potilailla, joilla riittävä hemostaasi (jotta implantaatiokohta on melko kuiva)
- potilailla, joilla ei ole laajoja pitkien luiden segmentaalisia puutoksia, sillä ne voivat aiheuttaa pehmytkudoksen kompressiota

InductOs tulee implantoida murtuma-alueelle ainoastaan riittävässä näköyhteydessä ja äärimmäisellä huolella (ks. kohta 4.2).

InductOs-valmisteen tehosta sääriluumurtumassa on käytettävissä ainoastaan tietoa, joka on saatu kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa hoidettiin avoimia sääriluumurtumia luuydinnaulausta käyttäen (ks. kohta 5.1). Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa ydinkanava riimattiin kuoriluuhun asti, InductOs-hoitoa saaneessa ryhmässä todettiin enemmän infektioita kuin standardihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä (ks. kohta 4.8). InductOs-valmisteen käyttö riimatun ydinnaulauksen yhteydessä sääriluun avomurtumien hoitoon ei ole suositeltavaa.

InductOs ei saa aikaan mekaanista stabiliteettia eikä sitä tule käyttää aukkokohdan täyttämiseen, jos se jää puristuksiin. Pitkien luiden murtumien ja pehmytkudoksen hoitotoimenpiteiden tulisi perustua normaalikäytäntöön, infektion hoito mukaan lukien.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska dibotermiini alfa on proteiini, eikä sitä ole havaittu verenkierrossa, on epätodennäköistä, että sillä olisi farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Akuuttien sääriluumurtumien kliinisissä tutkimuksissa InductOs-potilailla, jotka saivat 14 peräkkäisenä päivänä tulehduskipulääkkeitä, esiintyi useammin lieviä tai kohtalaisia haavan paranemiseen (esim. haavan dreneeraus) liittyviä haittatapahtumia kuin InductOs-potilailla, jotka eivät käyttäneet tulehduskipulääkkeitä. Vaikkakaan potilaiden hoitotuloksiin tällä ei ollut vaikutusta, tulehduskipulääkkeiden ja InductOs-valmisteen yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois.

Akuuteilla sääriluumurtumilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat, ettei InductOs-valmisteen käyttöön liittynyt mitään ilmeisiä haittavaikutuksia glukokortikoideja saavilla potilailla. Ei-kliinisissä tutkimuksissa samanaikainen glukokortikoidin käyttö heikensi luun paranemista (mitattuna prosentuaalisena muutoksena kontrollista), mutta InductOs-valmisteen teho ei tästä muuttunut.

In vitro -tutkimuksessa dibotermini alfan osoitettiin sitoutuvan fibriinipohjaisiin hemostaatteihin tai liimoihin. Näiden valmisteiden käyttöä InductOs-valmisteen lähellä ei suositella, sillä se saattaa johtaa luunmuodostukseen fibriinipohjaisen hemostaatin tai liiman implantointikohdassa (ks. kohta 4.2).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja dibotermini alfan käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Dibotermini alfalle mahdollisesti kehittyvien neutralisoivien vasta-aineiden vaikutusta sikiölle ei tunneta. Siksi InductOs-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä ks.hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei ole olemassa tietoja siitä, erittyykö dibotermini alfa ihmisen rintamaitoon. Kun otetaan huomioon valmisteen tyyppi, imetettävän lapsen systeeminen altistuminen ei ole odotettavissa, mutta vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko InductOs-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. .

Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä kokeissa ei ole todettu vaikutusta hedelmällisyyteen. Kliinisiä tuloksia ei ole saatavilla, mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

InductOs-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä InductOs-valmisteen haittavaikutuksia olivat radikulopaattiset tapahtumat lannenikaman solmujenvälisen luudutusleikkauksen yhteydessä ja paikallinen infektio akuutin sääriluumurtuman leikkauksen yhteydessä. Vaikein haittatapahtuma oli paikallinen turvotus kaularankaleikkauksen yhteydessä. Haittatapahtumien ilmaantuvuus InductOs-hoidon yhteydessä ei riippunut sukupuolesta, iästä eikä etnisestä ryhmästä.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Yli 1700 potilasta on hoidettu InductOs-valmisteella kliinisissä tutkimuksissa. Pitkien luiden murtumatutkimuksissa yli 500 potilasta hoidettiin InductOs-valmisteella. Lannenikamien solmujenvälisen luudutuksen tutkimuksissa yli 600 potilasta hoidettiin InductOs-valmisteella. Loput potilaista osallistuivat tutkimuksiin, joissa InductOs-valmistetta käytettiin sellaisiin käyttöaiheisiin,

jotka eivät tällä hetkellä ole EU-alueella hyväksytyjä. Näiden tietojen lisäksi on tietoa InductOs-valmisteen käytöstä yleisväestön keskuudessa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty haittavaikutusten yleisyys InductOs-hoitoa saaneilla. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) tai yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$). Yhtään sellaista haittavaikutusta ei ole todettu, joka olisi ollut melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

InductOs-valmisteen markkinoille tulon jälkeen todettujen haittavaikutusten yleisyyttä ei tiedetä, koska sen ihmisryhmän koosta, jossa niitä on ilmoitettu, ei ole varmuutta.

| Elinjärjestelmäluokka | Yleisyys | | |
|---|------------------------------------|--|--|
| | Hyvin yleinen | Yleinen | Tuntematon |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Laitteen dislokaatio ^{1*} Nestekertymä ^{2*} | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Heterotooppinen luutumisen ^{1,3*} | Osteolyysi* Lisääntynyt luun resorptio* |
| Hermosto | | Radikulopaattiset tapahtumat ^{1,4} | |
| Infektiot | Paikallinen infektio ^{5*} | | |

¹ Todettu käytettäessä lannerikamien solmujenvälisen luudutuksen aikana.

² Nestekertymiä ovat paikallinen turvotus, pseudokysta ja implantaatiokohdan effuusio.

³ Heterotooppisia luutumia ovat eksostoosi, luurangon ulkopuolinen luutumisen, postoperatiivinen heterotooppinen kalkkeutumisen, lisääntynyt luunmuodostus ja implantaatiokohdan kalkkeutumisen.

⁴ Radikulopaattisia tapahtumia ovat radikuliitti, lannerangan radikulopatia, radikulaarinen kipu, lanneristipunoksen hermojuuritulehdus, radikulopatia ja iskiaa.

⁵ Todettu käytettäessä akuuttien sääriluumurtumisen hoitoon

* Lisätietoa seuraavassa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Uuden luun muodostuminen ja luun uudelleen muotoutuminen

Osa dibotermiini alfan farmakologista vaikutusta on luun uudelleen muotoutuminen (ks. kohta 5.1). Siinä tapahtuu luun resorptiota ja muodostusta. Joissain olosuhteissa näiden prosessien liiallisuus voi aiheuttaa komplikaatioita, kuten hermokompressiota (joka johtuu heterotooppisesta luutumisesta) tai laitteen dislokaation (joka liittyy luun resorptioon tai osteolyysiin).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa posteriorisesti tehtyä lannerikamien solmujenvälisestä luudutusta arvioitiin kahden vuoden seurannan aikana, röntgenkuviissa todettua heterotooppista luutumista esiintyi useammin InductOs-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna autograftilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Tämä röntgenkuvalöydös voi olla asymptomattinen tai symptomattinen.

Nesteen kertyminen

InductOs-valmisteen verisuonia muodostavan vaikutuksen vuoksi voi ilmetä nestekertymiä (pseudokysta, paikallista turvotusta, implantaatiokohdan effuusiota), jotka ovat joskus koteloituneita ja saattavat aiheuttaa hermokompressiota ja mahdollisesti myös kipua.

Paikallinen turvotus oli yleistä, kun InductOs-valmistetta käytettiin kaulanikamien luuduttamiseen. Turvotus oli viivästynyt ja joissain tapauksissa niin vaikeaa, että se heikensi hengitysteiden toimintaa (ks. kohta 4.4).

Paikallinen infektio

Murtuneen raajan paikalliset infektiot olivat hyvin yleisiä (> 1/10) kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joiden ydinkanava riimattiin kuoriluuhun asti. Infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi InductOs-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna tavanomaista hoitoa saaneeseen verrokkiryhmään (19 % / 9 %, ks. kohta 4.4). Riimaamatonta nauлаusta käytettäessä infektioiden arvioitu ilmaantuvuus oli samaa luokkaa tutkimuksen hoitoryhmissä (21 % / 23 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa (ts. potilaalle annetaan suositeltua suurempia pitoisuuksia tai suurempia annoksia dibotermiini alfaa) on potilaalle annettava tukihoidoa.

Kaularankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla raportoitu paikallinen turvotus, joka on riittävän vakava vaarantaakseen hengitysteiden avoimuuden, liittyi tapauksiin, joissa InductOs-valmistetta käytettiin pienempinä tai samanlaisina annoksina kuin lannenikaman solmujenväliseen luudutukseen. (ks. kohta 4.4)

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, luun morfogeneettiset proteiinit, ATC-koodi: M 05BC01.

Dibotermiini alfa on osteoinduktiivinen proteiini (Bone Morphogenetic Protein, BMP), joka induktoi uutta luukudosta implantaatiokohdassa. Dibotermiini alfa sitoutuu mesenkyymisolujen pintareseptoreihin ja saa aikaan solujen erilaistumisen rustoa ja luuta muodostaviksi soluiksi. Erilaistuneet solut muodostavat trabekkeliluuta matriksin hajotessa, ja samalla tapahtuu verisuoni-invaasiota. Luunmuodostus lähtee implantin ulkopuolelta keskusta kohti, kunnes koko InductOs-implantti on korvautunut trabekkeliluulla.

InductOs-valmisteen asettaminen trabekkeliluuhun sai aikaan implanttia ympäröivän luun ohimenevän resorption, jota seurasi korvautuminen uudella, tiheimmällä luulla. Trabekkeliluun muovautuminen tapahtuu siihen kohdistuvien biomekaanisten voimien mukaisesti. InductOs-valmisteen kyky tukea luun muovautumista voi olla sen taustalla, että InductOs-valmisteen indusoima uusi luu integroituu biologisesti ja biomekaanisesti ympäröivään luuhun. Indusoidun luun radiografinen, biomekaaninen ja histologinen tutkimus osoittaa, että se toimii biologisesti ja biomekaanisesti kuten tavallinen luu. Lisäksi, ei-kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että jos InductOs-valmisteen indusoima luu murtuu, se korjaantuu samalla tavoin kuin tavallinen luu.

Ei-kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että InductOs-valmisteen käynnistämä luunmuodostus on itsestään rajoittuva tapahtuma ja tuottaa hyvin määritellyn luumassan. Tämä rajoittuminen johtuu todennäköisesti dibotermiini alfan häviämisestä implantaatiokohdasta sekä ympäröivän kudoksen BMP-estäjistä. Lisäksi useissa ei-kliinisissä tutkimuksissa todetaan, että molekyyllitasolla on negatiivinen palautejärjestelmä, joka rajoittaa BMP:n aiheuttamaa luun induktiota.

Eläintutkimuksissa, joissa arvioitiin anteriorisella tai posteriorisella leikkaustavalla tehtyä lannenikamien solmujenvälistä luudutusta, todettiin histologisen näytön perusteella, että titaanista, PEEK-materiaalista tai allograftista valmistettujen solmujenvälisten laitteiden kanssa annettu dibotermiini alfa oli biologisesti yhteensopiva ja luutumismäärät olivat yhdenmukaisesti suuret leikkausmenetelmästä tai laitemateriaalista riippumatta ja sidekudosta havaittiin vähemmän autograftiin verrattuna.

Kliinisen farmakologian tutkimukset osoittavat, että pelkkä matriksi ei ole osteoinduktiivinen, eikä sitä ole jäljellä enää 16 viikon kuluttua implantaatiosta otetuissa biopsioissa.

Farmakodynaaminen tieto erityisesti lannenikamien solmujenvälistä luudutusta käsittelevissä tutkimuksissa

InductOs – valmisteen turvallisuus ja tehokkuus osoitettiin satunnaistetussa, kontrolloidussa, monikeskus-, non-inferiority -tutkimuksessa, jossa oli 279 19 - 78-vuotiasta potilasta. Näille potilaille tehtiin avoin anteriorinen lannenikamien luudutus. Potilaat olivat saaneet vähintään kuusi kuukautta ei-operatiivista hoitoa ennen InductOs-valmisteen käyttöä anterioriseen lannenikamien luuduttamiseen. Potilaat oli satunnaistettu saamaan titaanista valmistetulla solmujenvälisellä luudutuslaitteella joko InductOs-valmistetta tai suoliluusta otettua autogeenistä luunsiirrästä.

24 kuukautta leikkauksen jälkeen InductOs – valmiste ei osoittautunut olevan huonompi tilastollisesti (non-inferiority) kuin autogeeninen luunsiirrästä; InductOs -valmisteella onnistumisprosentti röntgenologisesti määritetyssä luutumisessa oli 94,4 % ja autogeenisellä luunsiirrästä vastaavasti 88,9 % (eron kaksisuuntainen luottamusväli (95 %); -1,53, 12,46). Kivun ja toimintakyvyn suhteen (Oswestry score) InductOs -valmistetta käyttävällä ryhmällä onnistumisprosentti oli 72,9 % ja autogeenista luunsiirrästä käyttävällä ryhmällä 72,5 % (eron kaksisuuntainen luottamusväli (95 %); -11,2, 12,0).

Kuuden kontrolloidun kliinisen tutkimuksen post hoc -meta-analyysin tiedot potilaista, joita oli hoidettu InductOs-valmisteella tai autogeenisellä luunsiirrästä, jotka annettiin CE-merkinnällä varustetuilla nikamien solmujenväliseen luudutukseen tarkoitetuilla laitteilla tai allograftiluutäytteillä ja erilaisilla leikkaustavoilla, osoittivat InductOs-valmisteen käytön onnistumisprosentin olevan suurempi (95 %, 241 / 255 potilasta) kuin autogeenisen luunsiirrästä (85 %, 177 / 209 potilasta) 24 kuukauden kuluttua leikkauksesta, kun kerroinsuhde OR oli 3,26 (95 %:n luottamusväli 1,172, 9,075; P = 0,024). Luutumisen onnistumisprosentin arvioitu absoluuttinen ero InductOs-valmisteen ja autogeenisen luunsiirrästä välillä oli 11,7 % (95 % CI: 0,8 %, 22,5 %; P = 0,035).

Kahdeksan kliinisen tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuustietoanalyysissä 24 kuukauden kuluttua leikkauksesta pseudoartroosipotilaiden määrä oli noin 2 kertaa pienempi InductOs-hoidon jälkeen (4,8 %, 22 / 456 potilasta) autogeeniseen luunsiirrästähoitoon verrattuna (12,7 %, 31 / 244 potilasta).

Farmakodynaaminen tieto erityisesti akuuttia sääriluumurtumaa käsittelevissä tutkimuksissa

InductOs-valmisteen tehokkuus osoitettiin monikansallisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa sokkoutetussa tutkimuksessa 450 potilaalla (18 - 87 vuotiaat, 81 % miehiä) kirurgista hoitoa vaativissa sääriluun varren avomurtumissa. Potilaat saivat (suhteessa 1:1:1) murtuman ja pehmytkudoksen standardihoidon (standardihoitoon kuului luuydinnalaus), standardihoidon ja 0,75 mg/ml InductOs-valmistetta tai standardihoidon ja 1,5 mg/ml InductOs-valmistetta. Potilaita seurattiin 12 kuukautta pehmytkudoksen sulkemisen jälkeen.

Akuutin sääriluumurtuman avaintutkimuksessa InductOs-valmiste lisäsi murtuman paranemistodennäköisyyttä. Potilailla, jotka saivat 1,5 mg/ml InductOs-valmistetta, oli 44 % pienempi hoidon epäonnistumisriski (sekundaarinen toimenpide murtuman paranemisen edistämiseksi) kuin potilailla, jotka saivat standardihoitoa (RR = 0,56; 95 % CI = 0,40 - 0,78). Tulokset vahvisti radiologipaneeli, joka ei tiennyt mitä hoitoa potilas sai. Sekundaaristen ja myöhempien toimenpiteiden määrä oli merkitsevästi pienempi InductOs-potilailla, erityisesti hyvin invasiivisten toimenpiteiden kuten luusiirteiden käytön ja ydinnaulan vaihdon osalta (P = 0,0326).

Parantuneiden potilaiden osuus oli InductOs 1,5 mg/ml-hoidon jälkeen huomattavasti suurempi kaikilla 10 viikon ja 12 kuukauden välisenä aikana tehdyillä postoperatiivisilla käynneillä mikä viittaa murtumien paranemisen nopeutumiseen. InductOs-valmiste 1,5 mg/ml oli merkitsevästi tehokkaampi (verrattuna standardihoitoon) tupakointianamneesista riippumatta.

Murtuman vaikeusaste: InductOs-valmiste 1,5 mg/ml oli merkitsevästi tehokkaampi kaikissa murtumaryhmissä, vaikeat Gustilo IIIB -murtumat mukaan lukien (sekundaaritoimenpideriski pienentynyt 52 % standardihoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna).

Niiden potilaiden osuus, joilla pehmytkudoshavat olivat parantuneet, oli 6 viikon kuluttua hoidosta tapahtuneella käynnillä merkitsevästi suurempi InductOs 1,5 mg/ml -ryhmässä kuin standardihoitoryhmässä (83 % vs. 65 %; $P = 0,0010$). Niiden potilaiden osuus, joilla ydinnaulaus petti (lukitusruuvin vääntyminen tai katkeaminen) oli merkitsevästi pienempi InductOs 1,5 mg/ml -ryhmässä kuin standardihoitoryhmässä (11 % vs. 22 %; $P = 0,0174$).

5.2 Farmakokinetiikka

InductOs-valmiste vaikuttaa implantaatiokohdassa. Kahdessa kartoittavassa tutkimuksessa kerättiin pre- ja postoperatiivisesti otetut seeruminäytteet muutamalta potilaalta, joilla oli pitkän luun murtuma. Seerumista ei löytynyt dibotermiini alfaa.

Eläintutkimuksissa (rotta) radioaktiivisella InductOs-valmisteella merkkiainetta oli implantaatiokohdassa keskimäärin 4 - 8 päivää. Veren dibotermiini alfan huippupitoisuus (0,1 % implantoidusta annoksesta) mitattiin 6 tunnin kuluttua implantaatiosta. Laskimoon annetun dibotermiini alfan puoliintumisaika oli 16 minuuttia rotalla ja 6,7 minuuttia makakiapinalla. Voidaan päätellä, että dibotermiini alfa vapautuu hitaasti matriksista implantaatiokohdassa ja poistuu nopeasti imeytyttyään systeemiseen verenkiertoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa dibotermiini alfaa annettiin suonensisäisesti systeemisen altistuksen maksimoimiseksi, havaittiin sikiön painon nousua sekä edistynyttä luutumista. Dibotermiini alfan vaikutusta tähän ei voitu poissulkea. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Anti-dibotermiinivasta-aineita on tutkittu kantavilla kaneilla, jotka on yli-immunisoitu dibotermiini alfalla anti-dibotermiini alfan vasta-aineiden kokeellisen indusoitumisen aikaansaamiseksi. Joillain sikiöillä, joiden paino oli pieni, otsa- ja päälakilohkon luutuminen heikentyi (neljä sikiötä 151 sikiöstä), mitä yleensä pidetään palautuvana, eikä vasta-aineisiin liittyviä vaikutuksia voitu sulkea pois. Sikiön ulkoisessa, viskeraalisessa tai luuston morfologiassa ei ollut muita muutoksia.

Dibotermiini alfalla on osoitettu olevan vaihtelevia vaikutuksia ihmisen tuumorisolulinjoissa *in vitro*. Olemassa olevat ihmisen tuumorisolulinjoista saadut *in vitro*- tiedot eivät viittaa kasvaimen kasvun edistämisen tai metastaasin mahdollisuuteen. Kertakäyttöisenä valmisteena InductOs-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole testattu *in vivo* (ks. myös kohta 4.3).

InductOs –valmistetta on tutkittu koiran selkärangan implantaatiomallissa. InductOs asetettiin suoraan kovakalvoon (duuraan) nikamakaaren poiston (laminektomia) jälkeen. Vaikka juuriaukon kaventumista ja stenoosia havaittiin, tutkimuksessa ei havaittu duuran mineralisoitumista, selkäytimen ahtautumista eikä neurologisia puutoksia InductOs – valmisteen käytön jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe

Sakkarooosi
Glysiini
Glutamiinihappo
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Matriksi

Naudan tyyppi I kollageeni

6.2 Yhteensopimattomuudet

InductOs-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

InductOs 4 mg:n pakkauksessa on:

- jauhetta injektio­pullo­ssa (10 ml; tyy­pin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia)
- liuotinta injektio­pullo­ssa (10 ml; tyy­pin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia)
- kaksi matriksia (2,5 cm x 5 cm) läpipainopak­kauksessa (polyvinylikloridia (PVC))
- kaksi ruiskua (5 ml; polypropyleeniä)
- kaksi neulaa (ruostumatonta terästä).

InductOs 12 mg:n pakkauksessa on:

- jauhetta injektio­pullo­ssa (20 ml; tyy­pin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia)
- liuotinta injektio­pullo­ssa (10 ml; tyy­pin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia)
- yksi matriksi (7,5 cm x 10 cm) läpipainopak­kauksessa (polyvinylikloridia (PVC))
- kaksi ruiskua (10 ml; polypropyleeniä)
- kaksi neulaa (ruostumatonta terästä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varo­toimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

InductOs valmistetaan välittömästi ennen käyttöä. Diboter­miini alfaa saa käyttää ainoastaan InductOs-pak­kauksen liuottimen ja matriksin kanssa käyttö­kuntoon saattamisen jälkeen.

Käyttövalmis InductOs sisältää dibotermini alfaa pitoisuutena 1,5 mg/ml. InductOs –valmistetta ei saa käyttää yli 1,5 mg/ml pitoisuuksina (ks. kohta 4.9).

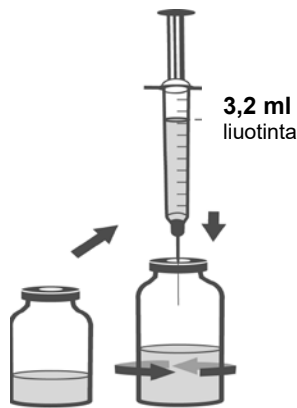
Tuotteen valmistus

Matriksin ylitäytymisen estämiseksi on tärkeää liuottaa dibotermini alfa ja kostuttaa koko matriksi kuten alla kuvataan.

4 mg:n pakkaus:

Epästeriilillä alueella

1. Steriiliä tekniikkaa noudattaen laita yksi ruisku, yksi neula ja matriksin sisäpakkaus steriilille alustalle.
2. Desinfioi dibotermini alfan ja liuotinpullojen tulpat.
3. Käyttäen pakkauksessa jäljellä olevaa ruiskua ja neulaa lisää dibotermini alfa-injektiopulloon 3,2 ml liuotinta. Lisää liuotin dibotermini alfaa sisältävään injektiopulloon hitaasti. Pyörittele pulloa varovasti, jotta liuos sekoittuu. Älä ravista. Hävitä ruisku ja neula käytön jälkeen.

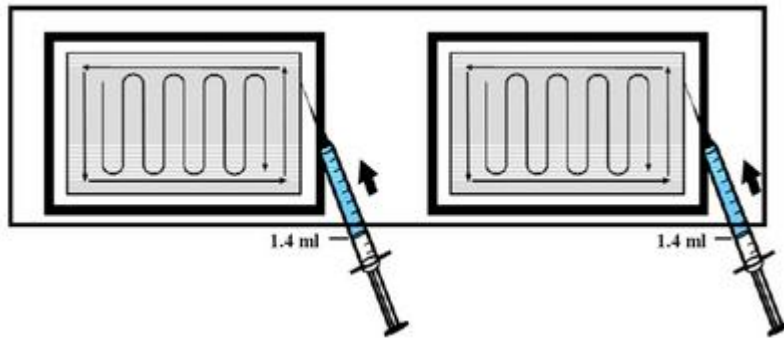


4. Desinfioi käyttövalmiin dibotermini alfa-injektiopullon tulppa.

Steriilillä alueella

5. Vedä auki matriksien sisäpakkaus ja jätä matriksit alustoilleen.
6. Käyttäen aseptista siirtotekniikkaa ja vaiheen 1 ruiskua ja neulaa vedä 2,8 ml käyttövalmista dibotermini alfa-liuosta injektiopullosta epästeriilillä alueella. Pidä injektiopullo ylösalaisin, jotta sen sisältö on helpompi vetää ruiskuun.

7. Jätä matriksi alustalle. Levitä 1,4 ml diboteriini alfa-liuosta TASAISESTI kummallekin 2,5 x 5 cm:n matriksille, allaolevan kuvan esimerkin mukaisesti.

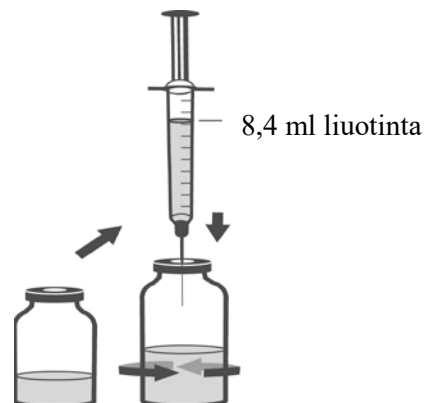


8. Odota VÄHINTÄÄN 15 minuuttia ennen kuin käytät käyttövalmista InductOs-valmistetta. Valmiste tulee käyttää 2 tunnin kuluessa valmistamisesta.

12 mg:n pakkaus:

Epästeriilillä alueella

1. Steriiliä tekniikkaa noudattaen laita yksi ruisku, yksi neula ja matriksin sisäpakkaus steriilille alustalle.
2. Desinfioi diboteriini alfan ja liuotinpullojen tulpat.
3. Käyttäen pakkauksessa jäljellä olevaa ruiskua ja neulaa lisää diboteriini alfa-injektiopulloon 8,4 ml liuotinta. Lisää liuotin diboteriini alfaa sisältävään injeksiopulloon hitaasti. Pyörittele pulloa varovasti, jotta liuos sekoittuu. Älä ravista. Hävitä ruisku ja neula käytön jälkeen.

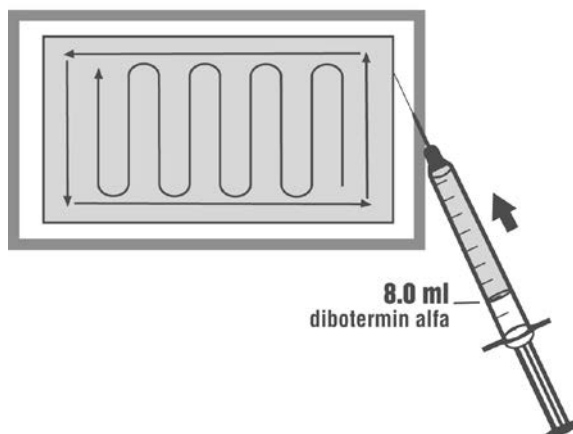


4. Desinfioi käyttövalmiin diboteriini alfa-injektiopullon tulppa.

Steriilillä alueella

5. Vedä auki matriksin sisäpakkaus ja jätä matriksi alustalleen.
6. Käyttäen aseptista siirtotekniikkaa ja vaiheen 1 ruiskua ja neulaa vedä 8,0 ml käyttövalmista diboteriini alfa-liuosta injeksiopullostasi epästeriilillä alueella. Pidä injeksiopullo ylösalaisin, jotta sen sisältö on helpompi vetää ruiskuun.

7. Jätä matriksi alustalle. Levitä dibotermini alfa-liuosta TASAISESTI matriksille, allaolevan kuvan esimerkin mukaisesti.



8. Odota VÄHINTÄÄN 15 minuuttia ennen kuin käytät käyttövalmista InductOs-valmistetta. Valmiste tulee käyttää 2 tunnin kuluessa valmistamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Alankomaat
tel +31 (0) 45 566 8000
fax +31 (0) 45 566 8012

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. syyskuuta 2002
Uudistamispäivämäärä: 20 heinäkuu 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

Lisää koulutusmateriaalia terveydenhuollon ammattilaisille on saatavissa seuraavasta linkistä: [lisää linkki] ja <jäsenmaan> kotisivuilta.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoimintaan tai riskien minimoimiseksi).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan täytyy sopia koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. tiedonvälityksen välineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä ominaisuuksista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tavoitteet:

- lisätä tietoutta heterotooppisen luutumisen riskistä ja lääkintävirheiden ja InductOs-valmisteen virheellisen käytön mahdollisesta riskistä sekä antaa ohjeita näiden riskien hallintaan.

Myyntiluvan haltijan on myös varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa InductOs on saanut myyntiluvan, kaikki InductOs-valmistetta oletettavasti käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat seuraavan koulutuspaketin:

- terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaali.

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalin tarvittava sisältö:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisten opetusmateriaali.

Terveydenhuollon ammattilaisten opetusmateriaalin tarvittavat pääosat:

- yksityiskohtainen kuvaus valmisteyhteenvedosta saaduista InductOs-valmisteen antomenetelmistä ja niistä toimenpiteistä, joihin on ryhdyttävä lääkintävirheiden ja virheellisen käytön estämiseksi sekä heterotooppisen luutumisen riskin minimoimiseksi.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**4 MG:N PAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

InductOs 1,5 mg/ml jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten
Dibotermini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg dibotermini alfaa. Käyttövalmis liuos sisältää 1,5 mg/ml dibotermini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet

Jauhe sakkaroosi, glysiini, glutamiinihappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja polysorbaatti 80

Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi

Matriksi: naudan tyyppi I -kollageeni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten sisältää:

1 injektiopullo, jossa on 4 mg dibotermini alfaa

1 injektiopullo, jossa on 10 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä

2 steriiliä matriksia (2,5 x 5 cm)

2 ruiskua (5 ml)

2 neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Implantaatio. Lue valmisteyhteenvedo ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/226/002

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**4 MG:N PAKKAUKSEN ALUSTAN ETIKETTI (KANSI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

InductOs 1,5 mg/ml jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten
Dibotermini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg dibotermini alfaa. Käyttövalmis liuos sisältää 1,5 mg/ml dibotermini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet

Jauhe sakkaroosi, glysiini, glutamiinihappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja polysorbaatti 80

Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi

Matriksi: naudan tyyppi I -kollageeni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten sisältää:

1 injektiopullo, jossa on 4 mg dibotermini alfaa

1 injektiopullo, jossa on 10 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä

2 steriiliä matriksia (2,5 x 5 cm)

2 ruiskua (5 ml)

2 neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Implantaatio. Lue valmisteyhteenveto ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/226/002

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

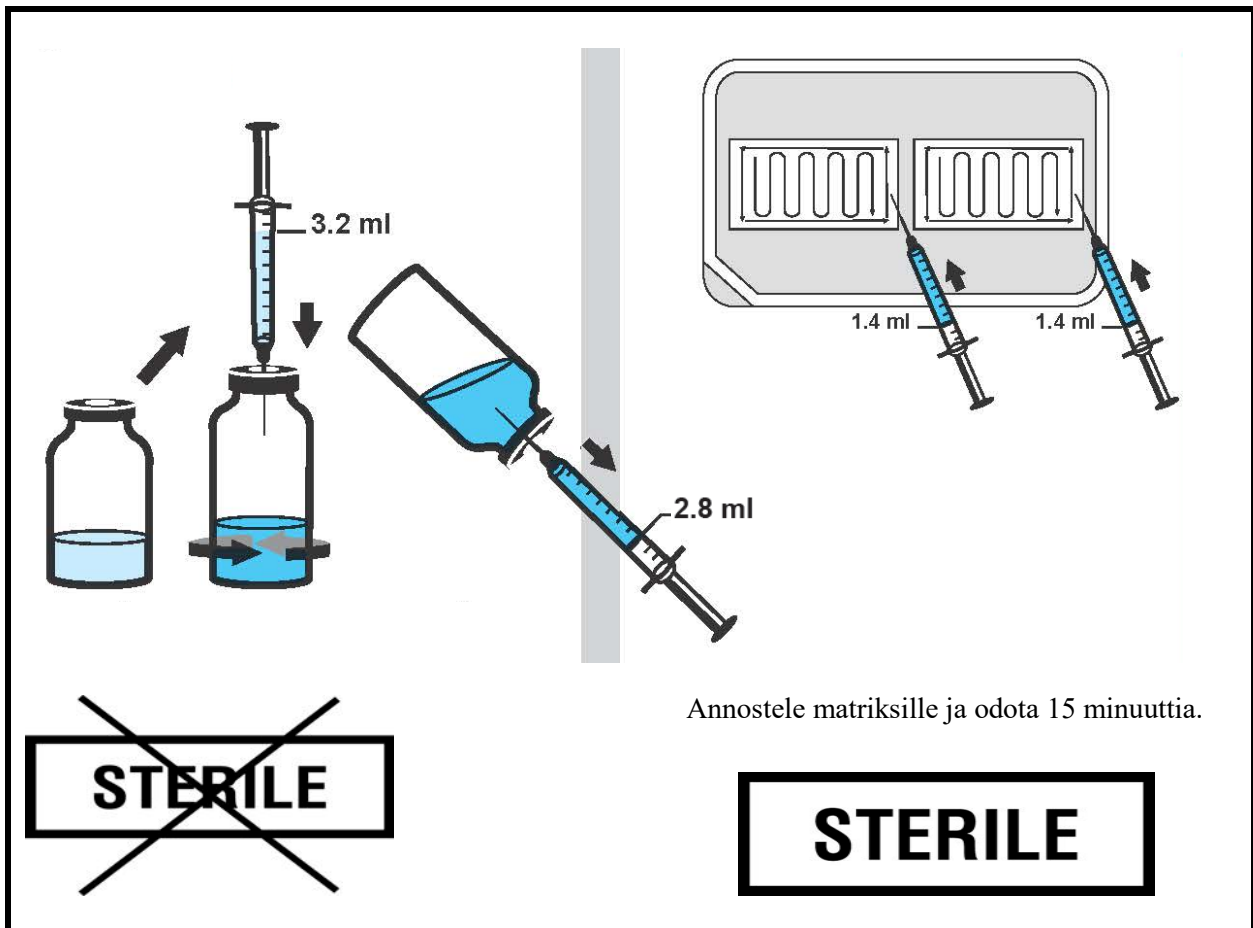
Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

4 MG:N PAKKAUKSEN ALUSTAN TARRA (ALAPINTA)



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
4 MG:N PAKKAUKSEN PROTEIINI-INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe, InductOs 1,5 mg/ml
dibotermiini alfa
Implantaatio

2. ANTOTAPA

Lue valmisteyhteenvedo ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg dibotermiini alfaa

6. MUUTA

Medtronic BioPharma B.V.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
4 MG:N PAKKAUKSEN LIUOTININJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin InductOs
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue valmisteyhteenvedo ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml

6. MUUTA

Medtronic BioPharma B.V.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
4 MG:N PAKKAUKSEN MATRIKSIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Matriksi InductOs 1,5 mg/ml
Naudan tyyppi I -kollageeni

2. ANTOTAPA

Implantaatio. Lue valmisteyhteenveto ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim: ks. Kääntöpuoli

4. ERÄNUMERO

Erä: ks. Kääntöpuoli

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 steriiliä matriksia (2,5 x 5 cm)

6. MUUTA

7. REVERSE

{numero}

{VVVV KK}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

12 MG:N PAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

InductOs 1,5 mg/ml jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten
Dibotermini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioampulli sisältää 12 mg dibotermini alfaa. Käyttövalmis liuos sisältää 1,5 mg/ml dibotermini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet

Jauhe sakkaroosi, glysiini, glutamiinihappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja polysorbaatti 80

Liuotin: injektioneesteisiin käytettävä vesi

Matriksi: naudan tyyppi I -kollageeni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten sisältää:

1 injektioampulli, jossa on 12 mg dibotermini alfaa

1 injektioampulli, jossa on 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä

1 steriili matriksi (7,5 x 10 cm)

2 ruiskua (10 ml)

2 neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Implantaatio. Lue valmisteyhteenvedo ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/226/001

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**12 MG:N PAKKAUKSEN ALUSTAN ETIKETTI (KANSI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

InductOs 1,5 mg/ml jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten
Dibotermini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 12 mg dibotermini alfaa. Käyttövalmis liuos sisältää 1,5 mg/ml dibotermini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet

Jauhe sakkaroosi, glysiini, glutamiinihappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja polysorbaatti 80

Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi

Matriksi: naudan tyyppi I -kollageeni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten sisältää:

1 injektiopullo, jossa on 12 mg dibotermini alfaa

1 injektiopullo, jossa on 10 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä

1 steriili matriksi (7,5 x 10 cm)

2 ruiskua (10 ml)

2 neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Implantaatio. Lue valmisteyhteenveto ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätää.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/226/001

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

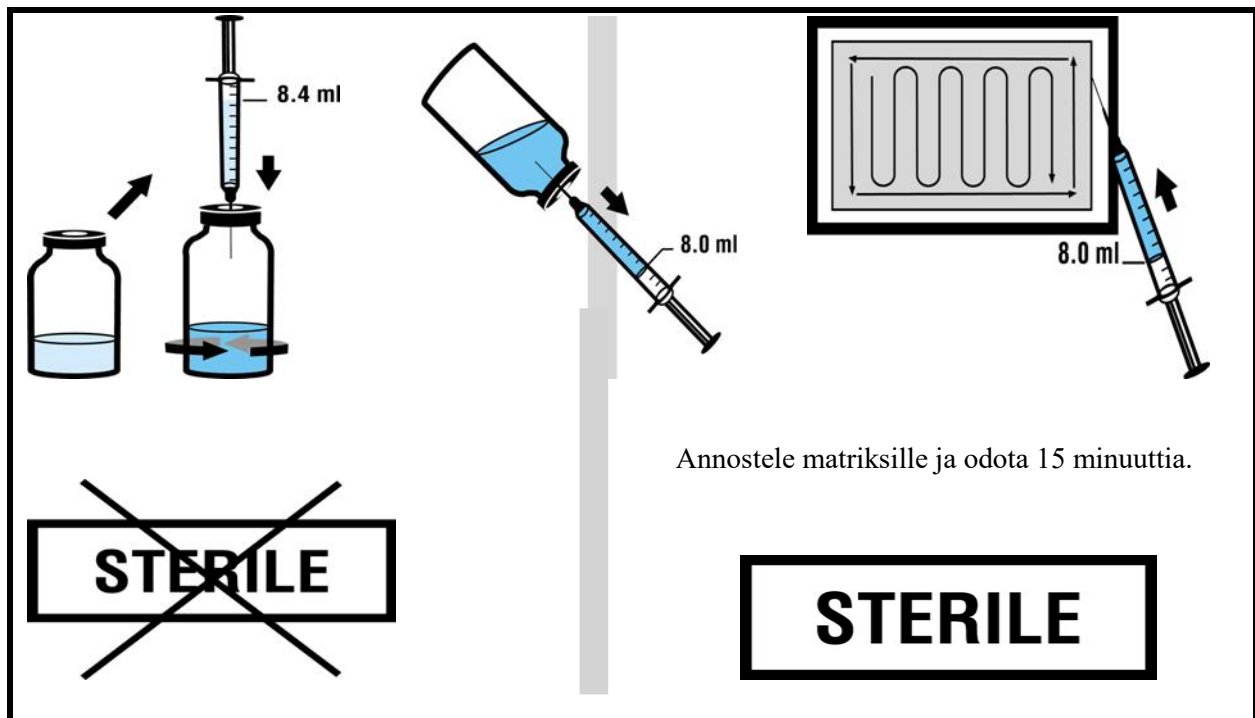
Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

12 MG:N PAKKAUKSEN ALUSTAN TARRA (ALAPINTA)



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
12 MG:N PAKKAUKSEN PROTEIINI-INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Jauhe, InductOs 1,5 mg/ml
dibotermiini alfa
Implantaatio

2. ANTOTAPA

Lue valmisteyhteenvedo ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

12 mg dibotermiini alfaa

6. MUUTA

Medtronic BioPharma B.V.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
12 MG:N PAKKAUKSEN LIUOTININJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin InductOs
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Lue valmisteyhteenvedo ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml

6. MUUTA

Medtronic BioPharma B.V.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
12 MG:N PAKKAUKSEN MATRIKSIIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Matriksi InductOs 1,5 mg/ml
Naudan tyyppi I -kollageeni

2. ANTOTAPA

Implantaatio. Lue valmisteyhteenveto ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim: ks. Kääntöpuoli

4. ERÄNUMERO

Erä: ks. Kääntöpuoli

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 steriili matriksi (7,5 x 10 cm)

6. MUUTA

7. REVERSE

{numero}

{VVVV KK}

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

InductOs 1,5 mg/ml jauhe, liuotin ja matriksi implantaattimatriksia varten Diboteriini alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä InductOs on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan InductOs-valmistetta
3. Miten InductOs-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. InductOs-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä InductOs on ja mihin sitä käytetään

InductOs-valmisteen vaikuttava aine, diboteriini alfa, on kopio luun morfogeneettisestä proteiinista 2 (BMP-2), jota elimistössä muodostuu luonnostaan ja joka edistää uuden luun muodostusta.

InductOs –valmistetta voidaan käyttää joko alaselän luudutusleikkauksissa tai sääriluumurtumissa.

Alaselän selkärangan luudutusleikkaus

Jos sinulla on voimakasta kipua alaselässä välilevyvaurion vuoksi eivätkä muut hoidot ole auttaneet, sinulle voidaan harkita alaselän selkärangan luudutusleikkausta. InductOs –valmistetta käytetään lantion luunsiirrännäisen sijasta. Tällä tavalla estetään leikkauksen jälkeisiä luunsiirrännäisestä aiheutuvia ongelmia ja kipuja.

Alaselän luudutusleikkauksissa InductOs –valmistetta käytetään yhdessä lääkinällisen laitteen kanssa, joka korjaa selkärangasi asentoa. Jos sinulla on kysyttävää lääkinällisestä laitteesta, käänny lääkärin puoleen.

Sääriluumurtuma

Jos sääriluusi on murtunut, InductOs-valmistetta käytetään edistämään murtuman paranemista ja vähentämään lisäleikkausten tarvetta. Sitä käytetään sääriluiden murtumien hoitoon tavallisen hoidon ohella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät InductOs-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa InductOs-valmistetta,

- jos olet allerginen diboteriini alfalle tai naudan kollageenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet kasvuiässä (luustosi ei ole vielä täysin kehittynyt).
- jos sinulla on aktiivinen tulehdus leikkausalueella.
- jos sinua hoitava lääkäri päättelee, että sinulla on puutteellinen verensaanti murtuma-alueella.
- sairautteen liittyvien murtumien hoitoon (esim. Pagetin luutauti tai syöpään liittyvät murtumat).

- jos sinulla on todettu syöpä tai saat hoitoa syöpään.

Varoitukset ja varotoimet

- Sinun tulee ilmoittaa lääkärille, jos sairastat autoimmuunisairautta, kuten nivelreumaa, punahukkaa (SLE, systeeminen lupus erythematosus), sklerodermaa (ihonkovettumatautia), Sjögrenin oireyhtymää tai dermatomyosiittia/polymyosiittia (monilihastulehdusta).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin luusairaus.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut jokin syöpä.
- Valmistetta ei tule asettaa suoraan tietyn tyyppisten luiden lähettyville. Kirurgisi tietää mitä luita välttää.
- InductOs-valmisteen käyttö saattaa aiheuttaa luutumista (heterotooppista luutumista) ympäröivissä kudoksissa, mikä saattaa johtaa komplikaatioihin.
- Joillekin potilaista saattaa muodostua hermokipua, joka johtuu nestekertymästä. Nesteen poistaminen voi vaatia dreneerauksen tai kirurgisen toimenpiteen.
- Joillekin potilaista saattaa kehittyä vasta-aineita (jotka elimistösi synnyttää taistellakseen vierasta proteiinia vastaan) InductOs-valmisteelle. Haitallisia vaikutuksia ei ole havaittu, mutta pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on munuais- tai maksasairaus.
- Paikallista turvotusta, joista osa tapauksista johtanut hengitysvaikeuksiin, on raportoitu käytettäessä InductOsia yläselkäalueen (niska) leikkauksissa. InductOs:n käytön turvallisuutta ja tehokkuutta niskan selkärankaleikkauksissa ei ole tutkittu. Tässä tilanteessa InductOs:a ei tule käyttää.

Muut lääkevalmisteet ja InductOs

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

InductOs-valmisteen vaikutuksia raskauteen ei tunneta. InductOs-valmisteen käyttöä ei suositella raskaana oleville naisille.

Ei tiedetä, erittyykö InductOs-valmiste äidinmaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

InductOs-valmiste ei vaikuta kykyysi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

InductOs sisältää naudan kollageeni-nimistä proteiinia

Joillekin potilaille voi kehittyä vasta-aineita (elimistön tuottamia proteiineja, jotka tuhoavat vieraita proteiineja) lääkkeen sisältämää kollageenia vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa vasta-ainemuodostukseen kollageenille ei liittynyt haittavaikutuksia kuten allergioita, eikä sen todettu heikentävän InductOs-valmisteen tehoa. Jos arvelet saaneesi kollageenista allergisen reaktion, ota yhteys lääkäriin.

InductOs sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia enimmäisannoksessa (kaksi 12 mg:n pakkausta) ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

3. Miten InductOs-valmistetta käytetään

Lääkäri implantoi InductOs-valmisteen leikkauksen aikana. Hoitohenkilökunta valmistaa InductOs-valmisteen leikkaussalissa. Jauhe liuotetaan steriiliin veteen, josta saadaan liuos matriksi-rakenteen

kostuttamiseksi. Kostutettu matriksi implantoidaan toivotulle luutumisalueelle. Ajan kuluessa matriksi hajoaa ja häviää vähitellen uuden luun muodostuessa.

Jos sinulle annetaan InductOs-valmistetta alaselän luudutukseen, lääkäri poistaa viallisen välilevyn, joka aiheuttaa kipua ja korvaa sen lääkinällisellä laitteella, joka on täytetty InductOs-valmisteella. Lääkinällinen laite korjaa selkärankasi asentoa ja InductOs-valmiste edistää luun kasvamista kahden nikaman välillä ja näin kiinnittää ne pysyvästi oikeaan asentoon.

Jos sinulle annetaan InductOs-valmistetta murtuneen sääriluun hoitoon lääkäri asettaa InductOs-valmisteen luun ympärille murtumakohtaan murtuman hoidon yhteydessä. Lääkäri määrää, kuinka paljon InductOs-valmistetta käytetään, riippuen murtuman koosta sekä murtuneiden luiden määrästä. Yleensä murtuman hoitoon käytetään yhden 12 mg:n pakkauksen sisältö. Korkeintaan kaksi 12 mg:n pakkausta voidaan asettaa kerralla.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti sinua hoitavalle lääkärielle tai mene heti lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle, jos sinulla on paikallista turvotusta, joka saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia, sen jälkeen, kun sinulle on tehty selkärangan yläosan (kaularangan) leikkaus, jossa on käytetty InductOs-valmistetta. Tämän haittavaikutuksen yleisyys on tuntematon, eikä sitä pysty saatavilla olevan tiedon perusteella arvioimaan.

Muut haittavaikutukset

Alaselän selkärangan luudutusleikkaus

Kerro lääkärielle, jos sinulla on jotain seuraavista:

- Yleinen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä kymmenestä):
Luun uudiskasvu, lääkinällisen laitteen siirtyminen, paikallinen nestekertymä ja kipu, joka säteilee selästä jalkaan (iskias)
- Tuntematon (ei voi arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella):
Lisääntynyt luun hajoaminen

Sääriluumurtumat

Kerro lääkärielle, jos sinulla on jotain seuraavista:

- Hyvin yleinen (voi esiintyä yli yhdellä kymmenestä):
Paikallinen infektio
- Yleinen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä kymmenestä):
Paikallinen nestekertymä
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Lisääntynyt luun hajoaminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärielle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. InductOs-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä valmistetta.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä InductOs sisältää

- InductOs-valmisteen vaikuttava aine on dibotermiini alfa (kutsutaan myös nimellä rekombinantti ihmisen luun morfogeneettinen proteiini-2), 4 mg (4 mg:n pakkaus) tai 12 mg (12 mg:n pakkaus).
- Muut aineet ovat sakkaroosi, glysiini, glutamiinihappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi ja naudan tyyppi I kollageeni.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

InductOs on valmisteyhdistelmä implantaatiota varten, joka asetetaan leikkauksessa.

- Dibotermiini alfa on lasisessa injektiopullossa toimitettavaa valkoista jauhetta.
- Injektionesteisiin käytettävä vesi on lasisessa injektiopullossa toimitettavaa kirkasta väritöntä nestettä.
- Matriksi-rakenne on valkoista ja se toimitetaan muovisessa läpipainopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Medtronic BioPharma B.V.

Earl Bakkenstraat 10

6422 PJ Heerlen

Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>