I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

InductOs 1,5 mg/ml implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 4 mg (4 mg pakend) või 12 mg (12 mg pakend) alfadibotermiini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml InductOs lahust 1,5 mg alfadibotermiini.

Alfadibotermiin (rekombinantne inimese luu morfogeneetiline valk 2 (*recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2; rhBMP-2*)) on inimese valk, mida toodetakse Hiina hamstri munasarja (CHO) rekombinantsel rakuliinil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks.

Pulber on valge. Lahusti on selge värvitu vedelik. Maatriks on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

InductOs on näidustatud nimmepiirkonna lülikehadevaheliseks fusiooniks ühel tasapinnal asendusena autogeense luu siirdamisele degeneratiivsete diskihaigustega täiskasvanud patsientidel, kes on vähemalt kuue kuu vältel saanud antud seisundi mitteoperatiivset ravi.

InductOs on näidustatud sääreluu murdude raviks täiskasvanutel lisaks standardsele ravile, kus rakendatakse murru lahtist repositsiooni ja intramedullaarset naelastamist hõõritsaga viimistlemata naelaga.

Vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

InductOs’t võib implanteerida ainult vajalikku kvalifikatsiooni omav kirurg.

<u>Annustamine</u>

InductOs't tuleb valmistada täpselt vastavalt selle valmistamisjuhistele (vt lõik 6.6).

Sobiv annus määratakse kindlaks ettenähtud näidustuseks vajaliku niisutatud maatriksi mahu järgi.

Kui operatsioonil on vaja kasutada ainult osa preparaadist, tuleb lõigata niisutatud maatriksist sobiva suurusega tükk ja kasutamata osa ära visata.

InductOs'e 4 mg pakendi annustamistabel

InductOs'e niisutatud maatriksid (4 mg pakend)	**Niisutatud maatriksi mõõtmed**	**Niisutatud maatriksi maht**	**Niisutatud maatriksi kontsentratsioon**	**Alfadibotermiini annus**
1 maatriks	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm^3	1,5 mg/cm^3	2 mg
2 maatriksit	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm^3	1,5 mg/cm^3	4 mg

InductOs'e 12 mg pakendi annustamistabel

InductOs'e niisutatud maatriksi osa (12 mg pakend)	**Niisutatud maatriksi mõõtmed**	**Niisutatud maatriksi maht**	**Niisutatud maatriksi kontsentratsioon**	**Alfadibotermiini annus**
1/6 maatriksist	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm^3	1,5 mg/cm^3	2 mg
1/3 maatriksist	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm^3	1,5 mg/cm^3	4 mg
2/3 maatriksist	5 cm x 10 cm	5,3 cm^3	1,5 mg/cm^3	8 mg
Kogu maatriks	7,5 cm x 10 cm	8 cm^3	1,5 mg/cm^3	12 mg

Nimmepiirkonna lülikehadevaheline fusioonlõikus

Vajalik InductOs´e maht sõltub lülivaheketta ruumist ja kasutatava(te) nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni seadme(te) suurusest, kujust ja sisemisest mahust. Tuleb olla ettevaatlik, et mitte preparaati kokku suruda või luu juurdemoodustumiseks ettenähtud mahtu liigselt täita (vt lõik 4.4).

Tavaliselt kasutatakse lülivaheketta ruumis 4 mg (2,7 cm^3 niisutatud maatriksit) InductOs't. Maksimaalne annus lülivaheketta ruumis on piiratud 8 mg InductOs'ega (5,3 cm^3 niisutatud maatriksit) ning InductOs paigaldatakse nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni seadme(te)sse või lülivaheketta ruumi esiossa.

Ägeda sääreluumurru operatsioon

Implanteeritav InductOs'e kogus sõltub luumurru anatoomiast ja võimalusest sulgeda haav toodet ülemäära kinni või kokku surumata. Üldise reeglina kasutatakse ühe murrukoha raviks üht 12 mg implantatsioonipakendit. Maksimaalne annus on 24 mg (2 terviklikku 12 mg pakendi maatriksit).

<u>Lapsed</u>

InductOs'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.
Andmed puuduvad.

<u>Manustamisviis</u>

Ravimit manustatakse implanteerimise teel.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.
InductOs'e manustamisviisi mittejärgimisega võidakse seada ohtu ravimi ohutus ja efektiivsus.

InductOs'e käsitsemiseks tuleb kasutada tange. Käsitsemise ja implanteerimise ajal vältige võimalikult vedelikukaotust maatriksist. Ärge pigistage seda.

Nimmepiirkonna lülikehadevaheline fusioonlõikus

Selle näidustuse puhul ei tohi InductOs´t kasutada üksinda, vaid tuleb kasutada koos heakskiidetud (CE-märgistusega) nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni seadme(te)ga. Ühilduvust on tõestatud titaani, polüeetereeterketooni (PEEK) ja allogeense siirikuga.
Tuleb hoolikalt ja ettevaatlikult jälgida, et nimmepiirkonna lülikehadevahelist fusiooniseadet ja/või lülivahekettaruumi esiosa ülemäära ei täidetaks (vt lõiku 4.4).

Enne implantatsiooni
4 mg pakend
Maatriks on valmis lõigatud 2 tükiks, kumbki 2,5 x 5 cm.

12 mg pakend
Maatriks on ühe tükina 7,5 cm x 10 cm. Niisutatud maatriks tuleb lõigata kuueks võrdse suurusega (ligikaudu 2,5 x 5 cm) tükiks, et oleks parem annust valida. Valitud tükke võib vajaduse korral täiendavalt lõigata.

Nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooniseadme õõnes geomeetria tuleb hoolikalt ja vabalt täita InductOs’e kogusega, mis vastab seadme sisemisele mahule.

Implantatsioon
Tavapraktika kohaselt tuleb ketta materjal ja lülivaheketta otsaplaatide kõhrelised osad eemaldada, jättes alles otsaplaatide kortikaalsed osad, ning tuleb saavutada hemostaas (vt lõik 4.5).

Nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni seadme implanteerimise juhised leiate tootja kasutusjuhendist.

InductOs’t ei tohi implanteerida posterioorselt nimmepiirkonna lülikehadevahelisse fusiooniseadmesse, kus on võimalik otsene ligipääs lülisamba kanalisse ja/või närvijuur(t)esse. Kui on võimalik leke lülisambakanalisse ja närvijuurde, tuleb maatriksi ja võimaliku närvikoe vahel taastada füüsiline tõke, kasutades näiteks paikset luud või allogeenset siirikut (vt lõik 4.5).

Implantatsiooni järgselt
Kui InductOs ja nimmepiirkonna lülikehadevaheline fusiooniseade on paigaldatud, ei tohi lülivahekettaruumi loputada. Lülivahekettaruumi välist operatsiooniala tuleb vajaduse korral niisutada ning niisutatud maatriksist eritunud vedelik tuleb ära uhtuda.

Haavadreeni paigaldamise vajadusel tuleks dreen paigutada implantaadist võimalikult kaugele või soovitavalt implantaadi suhtes ühe kihi võrra pindmisemale.

Sääreluumurru operatsioon

Enne implantatsiooni
Enne InductOs’e implanteerimist tuleb saavutada lõplik murru repositsioon, tagada fiksatsioon ja teostada hemostaas.

InductOs’t tuleb enne implanteerimist vastavalt vajadusele painutada või lõigata.

Implantatsioon
InductOs implanteeritakse pärast standardset luumurru ravi ja haavakorrastust (s.o pehmete kudede sulgemise ajal).

Murrupiirkond (murrujoon või murrust tingitud defekt), millele on võimalik juurde pääseda, kaetakse niipalju kui võimalik InductOs’ega. InductOs tuleb paigutada mõlemast otsast üle murrupiirkonna ja suuremate proksimaalsete ja distaalsete fragmentidega heas kokkupuutes.

InductOs’ega võib täita defekti (surudes selle kohale kergelt), samuti võib seda paigaldamiseks voltida, rulli keerata või ümber mähkida. InductOs iseenesest ei taga mehhaanilist stabiilsust ning seetõttu ei tohi teda kasutada selliste ruumide täitmiseks, kus esineb kompressioonijõudu.

Implantatsioonijärgne tegevus
Pärast InductOs’e implantatsiooni ei tohi haava loputada.

Haavadreeni paigaldamise vajadusel tuleks dreen paigutada implantaadist võimalikult kaugele või soovitavalt implantaadi suhtes ühe kihi võrra pindmisemale.

Maksimaalse võimaliku efekti saavutamiseks on oluline, et InductOs jääks implantatsiooni järgselt kogu ulatuses pehmete kudedega kaetuks.

4.3 Vastunäidustused

InductOs on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Skeleti ebaküpsus.
- Aktiivse pahaloomulise kasvaja olemasolul või patsientidel, kellele teostatakse parasjagu pahaloomulise kasvaja ravi.
- Aktiivne infektsioon operatsioonikohal.
- Persisteeriv kompartmendi-sündroom või kompartmendi-sündroomi neurovaskulaarsed jääknähud.
- Patoloogilised murrud, näiteks (aga mitte ainult) Paget’ tõve või luumetastaaside korral esinevad.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimpreparaadi lõigus 6.6 esitatud ettevalmistamisjuhiste ja lõigus 4.2 esitatud manustamisviisi mittejärgimisega võidakse seada ohtu InductOs’e ohutus ja efektiivsus.

<u>Lülisamba kaelaosa operatsioon</u>
InductOs’e kasutamise ohutust ja efektiivsust lülisamba kaelaosa operatsioonidel ei ole tõestatud ning InductOs`t sellises olukorras ei kasutata. Patsientidel, kellele teostati lülisamba kaelaosa operatsioon, on täheldatud lokaalse turse teket, mida seostati InductOs`e manustamisega. Tursed tekkisid mõningase viivitusega ning tekkisid tavaliselt esimesel operatsioonijärgsel nädalal. Mõnedel juhtudel oli turse piisavalt tugev, et põhjustada takistust hingamisteedes.

<u>Pahaloomuline kasvaja</u>
InductOs’t ei tohi kasutada patsientidel, kellel on manustamiskohal esinenud pahaloomuline protsess või on selle kliiniline kahtlus (vt lõik 4.3).

<u>Heterotoopne ossifikatsioon</u>
InductOs’e kasutamine võib põhjustada heterotoopse ossifikatsiooni teket ümbritsevates kudedes, mis omakorda võib põhjustada tüsistusi.

<u>Luu resorptsiooni suurenemine</u>
Esmase reaktsioonina võib InductOs põhjustada mitte-röntgenkontrastsete alade põhjal otsustades ümbritseva trabekulaarse luukoe resorptsiooni. Kuna asjakohased kliinilised andmed puuduvad, ei tohi preparaati paigaldada otseselt spongioosse luukoe piirkonda, kuna sellest resorptsioonireaktsioonist tingitult võib luu muutuda hapramaks (vt lõik 4.8).

<u>Vedelikukogumite tekkimine</u>
Seoses InductOs'e kasutamisega on tekkinud patsientidel vedelikukogumeid (pseudotsüstid, paiksed ödeemid, efusioon implantatsioonikohal), mis on mõnikord kapseldunud ja kutsunud esile närvide kompressiooni ja valu. Sümptomite püsimisel võib osutuda vajalikuks kliiniline sekkumine (aspiratsioon ja/või kirurgiline eemaldamine) (vt lõik 4.8).

Immuunvastus
On leitud, et nii alfadibotermiin kui ka veise I tüüpi kollageen põhjustavad patsientidel immuunvastust.

Alfadibotermiini vastased antikehad: lülisamba fusiooni uuringutes täheldati alfadibotermiini antikehade teket 1,3% patsientidest, kellel kasutati InductOs´t, ja 0,8% patsientidest, kellel kasutati autogeense luu siirdamist. Pikkade luude murruga patsientidel läbi viidud uuringus täheldati antikehade teket 6,3% patsientidest, kellel kasutati alfadibotermiini koos veiste I tüüpi kollageeni maatriksiga, kontrollgrupi patsientidest tekkisid antikehad 1,3%. Kõik patsiendid, keda testiti luu morfogeneetilise proteiin-2 neutraliseerivate antikehade suhtes, olid nende suhtes negatiivsed.

Veise I-tüüpi kollageenivastased antikehad: lülisamba fusiooni uuringutes täheldati veise I-tüüpi kollageeni vastaste antikehade teket 13,5% patsientidest, kellel kasutati InductOs´t, ja 14,3% patsientidest, kellel kasutati autogeense luu siirdamist. Pikkade luude murruga patsientidel läbi viidud uuringus täheldati veise I-tüüpi kollageeni vastaseid antikehasid 13,0% patsientidest, kellel kasutati alfadibotermiini veise I tüüpi kollageenmaatriksiga, kontrollgrupi patsientidest tekkisid antikehad 5,3%. Mitte ühelgi patsiendil, kellel olid veise I tüüpi kollageeni positiivsed tiitrid, ei olnud ristreaktsioonina antikehi inimese I tüüpi kollageenile.

Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud seost raviefekti või soovimatute kõrvaltoimetega, ei saa täielikult välistada neutraliseerivate antikehade teket ja ülitundlikkus-tüüpi reaktsioonide esinemist. Kui tekib kahtlus immunoloogilise geneesiga kõrvaltoimele, tuleb kaaluda antud ravimpreparaadi vastase immuunreaktsiooni võimalust. Suuremat tähelepanu tuleks pöörata võimaliku ohu ja oodatava kasu vahekorra hindamisele nendel patsientidel, kellele on varem manustatud süstitavaid kollageenipreparaate (vt lõik 4.3). Kogemuste puudumisel ei ole InductOs’e korduv kasutamine soovitatav.

Erirühmad
InductOs’e kasutamise efektiivsus ja ohutus diagnoositud autoimmuunsete haigustega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Sellised autoimmuunsed haigused on reumatoidartriit, süsteemne erütematoosne luupus, sklerodermia, Sjögreni sündroom ja dermatomüosiit/polümüosiit.

InductOs'e ohutust ja efektiivsust ei ole demonstreeritud metaboolsete luuhaigustega patsientidel.

Maksa-, neeru- või südamekahjustustega patsientidel ei ole uuringuid teostatud.

Nende erirühmade puhul on arstil soovitatav kaaluda enne InductOs’e kasutamist hoolikalt selle kasulikkust ja riske konkreetsele patsiendile. Soovitatav on jälgida patsienti hoolikalt võimalike kõraltoimete tekkimise ja ravi õnnestumise suhtes.

Abiained
Ravim sisaldab maksimaalse annuse (kaks 12 mg pakendit) kasutamisel vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) annuse kohta, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel nimmepiirkonna lülikehadevaheliseks fusiooniks

InductOs´e efektiivsus ja ohutus kasutamisel ei ole tõestatud järgmiste seisundite puhul:
- kasutamisel koos muust materjalist kui titaanist, PEEK-ist või luust valmistatud lülikehadevahelise fusiooni seadmetega;
- implanteerimisel mujale kui nimmelülidele;
- muude kirurgiliste tehnikate kasutamisel kui nimmepiirkonna lülikehadevaheline fusioon.

InductOs’e ülemäärase farmakoloogilise toime vältimiseks tuleb olla hoolikas ja ettevaatlik nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni seadme ja/või lülivahekettaruumi esiosa liigse täitmise vältimiseks.

Heterotoopne ossifikatsioon

Luu moodustumine väljaspool lülivahekettaruumi ei ole soovitatav, sest see võib kahjustada paikseid neurovaskulaarseid struktuure.

Kliinilistes uuringutes, kus diski degeneratiivset haigust raviti posterioorse nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni protseduuriga, kasutades alfadibotermiini, täheldati kompuutertomograafia uuringutel posterioorset luu moodustumist. See võib mõnel juhul põhjustada närvide kompressiooni, mis võib vajada kirurgilist sekkumist (vt lõik 4.8). Ettevaatusabinõuna tuleb moodustada maatriksi ja võimaliku närvikoe vahele füüsiline tõke (vt lõik 4.2).

Seadme paigalt nihkumine
Pärast InductOs'e kasutamist lülisamba fusioonlõikusel võib seade paigalt nihkuda ning see võib nõuda kirurgilist korrektsiooni (vt lõik 4.8).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel sääreluu murru korral

InductOs't kasutatakse patsientidel, kellel:
- murd on reponeeritud ja mehhaaniliselt stabiliseeritud,
- on piisavalt hea neurovaskulaarne staatus (st puudub kompartmendi-sündroom, amputatsioonirisk on madal),
- tagatud on piisav hemostaas (s.t tagamaks kuiva implantatsioonikohta),
- ei ole tegemist toruluude ulatuslike defektide täitmisega, kuna sellisel juhul võib tekkida märkimisväärne kompressioon pehmete kudede poolt.

Implantaati tohib murrukohale paigaldada suure ettevaatusega ja ainult juhul, kui murrukohast on olemas piisav visuaalne ülevaade (vt lõik 4.2).

Andmed implantaadi efektiivsuse kohta sääreluu murru korral pärinevad ainult kontrollrühmaga kliinilistest uuringutest, mille raames kasutati sääreluu lahtiste murdude fiksatsiooniks intramedullaarset naelastamist (vt lõik 5.1). Kliinilises uuringus, milles intramedulaarset kanalit viimistleti hõõritsaga kuni vibratsiooni tekkimiseni luus, esines InductOs'e rühmas infektsioone sagedamini kui tavapärase ravi rühmas (vt lõik 4.8). InductOs't ei ole soovitatav kasutada sääreluu lahtiste murdude kinnitamisel hõõritsaga viimistletud naeltega.

InductOs ei taga mehhaanilist stabiilsust ning seetõttu ei tohi seda kasutada selliste tühimike täitmiseks, kus esineb kompressioonjõude. Toruluu murru ravi ja pehmete kudede käsitluse osas ning infektsiooni käsitluses tuleb tugineda standardsele praktikale.

Jälgitavus
Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna alfadibotermiin on valk ning seda ei ole süsteemsest vereringest leitud, ei ole ka tõenäoline, et tal võiks teiste ravimitega farmakokineetilisi koostoimeid esineda.

Sääreluumurruga patsientidel läbi viidud kliiniliste uuringute käigus esines InductOs'ega samaaegselt 14 päeva mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) saanud patsientidel kergeid või mõõdukaid probleeme seoses haava paranemisega (näiteks haava dreneerimise vajadus) rohkem kui nendel patsientidel, kes ei saanud ravi MSPVA-dega. Kuigi nimetatud nähud ei mõjutanud lõplikke ravitulemusi, ei saa välistada koostoimete olemasolu InductOs'e ja MSPVA-de vahel.

Informatsioon kliinilistest uuringutest sääreluu murruga patsientidel näitas, et kui InductOs't kasutati glükokortikoidravi saavatel patsientidel, ei põhjustanud see kliiniliselt detekteeritavaid kõrvaltoimeid.

Kui mittekliiniliste uuringute käigus manustati preparaati samaaegselt glükokortikosteroididega, oli tulemuseks luuparanemise halvenemine (määratuna protsentuaalse muutusena ja võrrelduna kontrollrühmaga), kuid InductOs’e enda toimeid see ei mõjutanud.

In vitro uuringus seondus alfadibotermiini fibriinipõhiste hemostaatiliste ainete või koeliimidega. Nende ainete kasutamine InductOs’e lähedal ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada luu moodustumist fibriinipõhise hemostaatilise aine või koeliimi implantatsioonikohal (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfadibotermiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Seoses teadmata riskidega lootele, mis on seotud alfadibotermiini suhtes neutraliseerivate antikehade võimaliku tekkega, ei ole InductOs'i soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas alfadibotermiin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Võttes arvesse ravimpreparaadi tüüpi, ei eeldata süsteemseid toimeid imetatavale imikule, kuid riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või InductOs-ravist loobumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Mittekliinilised uuringud ei näita toimet fertiilsusele. Kliinilised andmed puuduvad: võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

InductOs’el ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad InductOs’e kasutamisel esinenud kõrvaltoimed olid nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni lõikustel radikulopaatia nähud ja sääreluumurru operatsioonidel paikne infektsioon. Kõige raskem kõrvaltoime on paikne turse lülisamba kaelapiirkonna kirurgias. Sugu, vanus ega rass InductOs’e kõrvaltoimete esinemissagedust ei mõjutanud.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes on InductOs’t kasutatud rohkem kui 1700 patsiendil. Pikkade toruluude murdude ravi käsitlevates uuringutes on InductOs’t kasutatud rohkem kui 500 patsiendil. Nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni uuringutes on InductOs´t kasutatud rohkem kui 600 patsiendil. Ülejäänud patsiendid osalesid InductOs’e uuringutes näidustustel, mille kohta ei ole ELis praegu müügiluba antud. Neid andmeid täiendatakse teabega InductOs’e kasutamise kohta üldises populatsioonis.

Kõrvaltoimete esinemissagedus InductOs'ega ravitud patsientidel on esitatud allpool tabelis. Esinemissagedust on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10) või sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Sagedustega aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ega väga harv (< 1/10 000) kõrvaltoimeid ei esinenud.

Turule tuleku järgse kasutamise käigus välja selgitatud InductOs'e kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata, sest neid kõrvaltoimeid teatati teadmata suurusega populatsioonist.

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedused**		
	Väga sage	**Sage**	**Teadmata**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		seadme paigalt nihkumine[1]* vedeliku kogunemine[2]*	
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused		heterotoopne ossifikatsioon[1, 3]	osteolüüs* luuresorptsiooni suurenemine*
Närvisüsteemi häired		radikulopaatia nähud[1, 4]	
Infektsioonid ja infestatsioonid	paikne infektsioon[5]*		

[1] Täheldati kasutamisel nimmepiirkonna lülikehadevahelisel fusioonil
[2] Vedeliku kogunemine hõlmab paikset turset, pseudotsüsti ja implantatsioonikoha efusiooni.
[3] Heterotoopne ossifikatsioon hõlmab eksostoosi, skeletivälist luustumist, operatsioonijärgset heterotoopset kaltsifikatsiooni, luumoodustumise suurenemist ja implantatsioonikoha kaltsifikatsiooni.
[4] Radikulopaatianähud hõlmavad radikuliiti, nimmepiirkonna radikulopaatiat, kiirgavat valu, lumbosakraalset radikuliiti, radikulopaatiat ja ishiast.
[5] Täheldati kasutamisel sääreluu ägedate murdude puhul
* Lisateavet on esitatud allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Luu juurdemoodustumine ja luumassi remodelleerumine
Alfadibotermiini farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu tekib luumassi remodelleerumine (vt lõik 5.1). See protsess hõlmab nii luu resorptsiooni kui ka moodustumist. Mõnel juhul võivad need protsessid ülemääraseks muutudes põhjustada selliseid tüsistusi nagu närvide kompressioon (heterotoopse ossifikatsiooni tõttu) või seadme paigalt nihkumine (kaasneb luu resorptsiooni või osteolüüsiga).

Posterioorsel meetodil tehtud nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni kliiniliste uuringute kaheaastasel järelkontrolli perioodil esines röntgenipiltidel heterotoopset ossifikatsiooni sagedamini InductOs'ega kui autogeense siirikuga ravitud patsientidel (vt lõik 4.4). See röntgenuuringu leid võib olla asümptomaatiline või sümptomaatiline.

Vedeliku kogunemine
InductOs'e angiogeense aktiivsuse tõttu võib esineda vedelikukogumeid (pseudotsüstid, paikne turse, efusioon implantatsioonikohal), mis on mõnikord kapseldunud ja põhjustavad mõnikord närvide kompressiooni ja/või valu.

Paikset turset esines sageli InductOs'e kasutamisel lülisamba kaelaosa fusioonlõikusel. Turse tekkis hiljem ja oli mõnel juhul nii raske, et takistas hingamisteid (vt lõik 4.4).

Paikne infektsioon
Kliinilises uuringus, milles intramedullaarset kanalit hõõritseti kortikaalse osani, esines patsientidel luumurruga jäsemel väga sageli paikset infektsiooni (≥ 1/10). Infektsiooni esines InductOs'ega ravitute rühmas sagedamini kui tavapärase raviga kontrollrühmas (vastavalt 19% *versus* 9%; vt lõik 4.4). Kasutamisel hõõritsemata naeltega olid infektsiooni hinnangulised esinemissagedused uuringu ravirühmades sarnased (vastavalt 21% *versus* 23%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannuse (s.t soovitatud kontsentratsiooni või kogust ületav alfadibotermiini annus) tuleb patsiendile anda toetavat ravi.

Kui InductOs't on lülisamba kaelaosa operatsioonidel kasutatud väiksemates või sarnastes annustes kui nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni lõikustel, on esinenud piisavalt rasket lokaalset turset, et hingamisteid kahjustada (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, luu morfogeneetilised valgud, ATC-kood: M05BC01

Alfadibotermiin on osteoinduktiivne valk, mille toimel indutseeritakse implantatsioonikohal uue luu teke. Alfadibotermiin seondub mesenhümaalsete rakkude pinnal paiknevate retseptoritega ning põhjustab nende rakkude diferentseerumise kõhr- ja luukude moodustavateks rakkudeks. Diferentseerunud rakud moodustavad degradeeruva maatriksi asemele trabekulaarset luukude; samal ajal toimub ka veresoonte invasioon formeeruvasse koesse. Luu formeerumise suund toimub maatriksi välimistest kihtidest alates keskme suunas seni, kuni kogu InductOs'e implantaat on asendunud trabekulaarse luukoega.

Kui InductOs paigutati spongioossesse luukoesse, leidis selle tagajärjel aset implantaati ümbritseva trabekulaarse luu ajutine resorptsioon, millele järgnes resorbeerunud koe asendumine uue, tihedama luukoega. Ümbritseva trabekulaarse luumassi remodelleerumine toimub vastavalt lokaalselt toimivatele biomehhaanilistele jõududele. InductOs'e võime soodustada remodelleerumist võib olla põhjuseks, miks InductOs'e poolt indutseeritud uus luukude integreerub ümbritseva luukoega nii bioloogiliselt kui biomehhaaniliselt. Indutseeritud luukoe röntgenoloogiline, biomehhaaniline ja histoloogiline uurimine on näidanud, et see luukude funktsioneerib bioloogiliselt ja biomehhaaniliselt samal viisil kui natiivne luukude. Lisaks eelnevale on mittekliinilised uuringud näidanud, et InductOs'e abil indutseeritud luukude on murru korral suuteline taastuma samal viisil nagu natiivne luukude.

Mittekliinilistes uuringutes on näidatud, et InductOs'e poolt indutseeritud luukoe moodustumine on iselimiteeruv protsess, mille tulemusel moodustub eelnevalt hästi defineeritud mõõtmetega luukude. Protsessi selline limiteeruvus on tõenäoliselt seletatav alfadibotermiini lõppemisega implantatsioonikohal, aga ka BMP-inhibiitorite esinemisega ümbritsevates kudedes. Lisaks sellele viitavad arvukad mittekliinilised uuringud negatiivse tagasisidestusmehhanismi olemasolule molekulaarsel tasandil, mis limiteerib samuti BMP poolt vallandatud luukoe induktsiooni.

Histoloogilised tõendid uuringutest loomadega, kellele tehti anterioorsel või posterioorsel meetodil nimmepiirkonna lülikehadevaheline fusioon, näitasid alfadibotermiini bioloogilist sobivust manustamisel koos titaanist, PEEK-materjalist või allogeensest siirikust lülikehadevaheliste seadmetega ning püsivalt kõrgete fusiooni määrade saavutamist olenemata kirurgilisest meetodist või seadme materjalist ning vähema fibroosse koe tekkimist võrreldes autogeense siirikuga.

Kliinilis-farmakoloogilised uuringud on näidanud, et maatriks iseenesest ei ole osteoinduktiivse toimega ning juba 16 nädala möödumisel implantatsioonist ei ole maatriks bioptaatides enam detekteeritav.

Nimmepiirkonna lülikehadevahelise fusiooni uuringute farmakodünaamilised andmed

InductOs´e efektiivsust ja ohutust tõestas randomiseeritud kontrollitud mitmekeskuseline mitte-halvemuse uuring 279 patsiendil vanuses 19–78 aastat, kellele tehti avatud meetodil eesmine lülikehavaheline nimmelülide fusioon. Patsiendid olid enne eesmist nimmelülide fusiooni InductOs´ega saanud vähemalt kuue kuu vältel mitteoperatiivset ravi. Uuringus osalejaile implanteeriti titaanist lülikehadevahelise fusiooni seade, mis oli randomiseeritult täidetud kas InductOs´e või niudeluuharjalt võetud autogeense luuga.

24 kuud pärast operatsiooni ei olnud InductOs´ega saavutatud tulemus statistiliselt halvem kui autogeense luu siirdamisega saavutatud tulemus, kuna radioloogiliselt tõestatud fusiooni määr oli InductOs´e grupis 94,4% ja autogeense luu grupis 88,9% (erinevuse 95%-line kahepoolne usaldusvahemik: -1,53; 12,46). Valu ja füüsilise puude osas (Oswestry skoor) oli edukuse määr InductOs´e grupis 72,9% ja autogeense luu grupis 72,5% (erinevuse 95%-line kahepoolne usaldusvahemik: -11,2; 12,0).

6 kontrollitud kliinilise uuringu meta-järelanalüüs patsientide kohta, keda oli ravitud InductOs’e või autogeense luusiirikuga, mida manustati CE-märgistusega lülikehadevahelise fusiooni seadmete või allogeensete luuvahetükkide kasutamisega ning erinevate kirurgiliste meetoditega, näitas, et 24 kuu möödumisel operatsioonist seondus InductOs’ega suurem fusiooni õnnestumise esinemissagedus (95%, 241 patsienti 255-st) võrreldes autogeense luusiiriku kasutamisega (85 %, 177 patsienti 209-st), riskisuhtega 3,26 (95% usaldusvahemik: 1,172, 9,075; P = 0,024). InductOs’e ja autogeense luusiiriku kasutamise võrdlemisel oli hinnanguline fusiooni õnnestumise esinemissageduste absoluutne vahe 11,7% (95% usaldusvahemik: 0,8%, 22,5%; P = 0,035).

8 kliinilise uuringu ohutusandmete koondandalüüsi kohaselt oli 24 kuu möödumisel pseudoartroosiga patsientide esinemissagedus pärast ravi InductOs’ega ligikaudu 2 korda väiksem (4,8%, 22 patsienti 456-st) võrreldes autogeense luusiiriku kasutamisega (12,7%, 31 patsienti 244-st).

Farmakodünaamika uuringutes sääreluu murruga patsientidel

InductOs’e efektiivsus on tõestatud rahvusvahelises, randomiseeritud, kontrollrühmaga pimeuuringus 450 patsiendil (vanuses 18...87 eluaastat, 81% meessoost), kellel sääreluu lahtiste murdude tõttu osutus vajalikuks operatiivne ravi. Patsiendid jagati rühmadesse suhtes 1:1:1. Esimese rühma patsiendid said ravi standardsete meetoditega (kontrollrühm): teostati intramedullaarne naelastamine ning rutiinne pehmete kudede korrastus, teine rühm sai lisaks standardravile veel InductOs’t annuses 0,75 mg/ml ning kolmas rühm lisaks standardravile InductOs’t annuses 1,5 mg/ml. Patsiente jälgiti 12 kuu jooksul pärast pehmete kudede sulgumist.

Keskses uuringus suurendas InductOs luumurru paranemise tõenäosust. Patsientidel, kes said raviks InductOs’t annuses 1,5 mg/ml, vähenes ravi ebaõnnestumise risk standardset ravi saanud rühmaga võrreldes 44% (vähenes murru paranemise soodustamisele suunatud sekundaarse interventsiooni vajadus) (RR = 0,56; 95% CI=0,40...0,78). Need tulemused korreleerusid ka ravi suhtes pimendatult teostatud radioloogilise uurimise tulemustega. InductOs-ravi saanud patsientidel oli vajadus sekundaarsete ja hilisemate interventsioonide järele märkimisväärselt väiksem ning seda just

invasiivsemate interventsioonide osas, nagu näiteks luu siirdamise ja intramedullaarse naela vahetuse protseduurid (p = 0,0326).

InductOs't annuses 1,5 mg/ml saanud patsientide rühmas oli murdude paranemise määr kõrgem kõigil visiitidel alates 10 nädalast kuni 12 kuuni postoperatiivselt, mis näitas murru paranemise kiirenemist.

InductOs-ravi 1,5 mg/ml oli standardse raviga võrreldes märkimisväärselt efektiivsem nii suitsetajatel kui mittesuitsetajatel.

Luumurdude raskus: InductOs'e annuse 1,5 mg/ml kasutamisel oli ravi efektiivsem kõigi murru raskusastmete juures, sh ka raskete, Gustilo IIIB murdude korral (sekundaarsete interventsioonide vajadus oli 52% väiksem kui standardset ravi saanud patsientidel).

InductOs 1,5 mg/ml rühmas oli 6-nädalase kontrolli järgselt paranenud pehmekoehaavaga patsientide osakaal märkimisväärselt suurem kui standardset ravi saanud patsientide rühmas (83% *versus* 65%; p = 0,0010). Fiksatsioonivahenditega seotud tüsistustega (fiksatsioonikruvide paindumiste või murdumistega) patsientide osakaal oli InductOs 1,5 mg/ml rühmas standardravi saanud rühmaga võrreldes samuti märkimisväärselt madalam (11% *versus* 22%; p = 0,0174).

5.2 Farmakokineetilised omadused

InductOs toimib implantatsioonikohal. Kahes eksploratiivses uuringus koguti mõnedelt pikkade toruluude murdudega patsientidelt operatsioonieelsed ja -järgsed vereseerumid. Alfadibotermiin ei olnud nendest määratav.

Katseloomadel (rottidel) on teostatud uuringud radioaktiivselt märgistatud alfadibotermiiniga. Keskmine püsivusaeg implantatsioonikohal oli 4...8 päeva. Alfadibotermiini maksimaalne tase tsirkulatsioonis oli täheldatav 6 tundi pärast implantatsiooni ning moodustas 0,1% implanteeritud annusest. Intravenoossel manustamisel oli alfadibotermiini terminaalne poolväärtusaeg rottidel 16 minutit ning *Cynomolgus*-ahvidel 6,7 minutit. Sellest võib järeldada, et implanteerimise järgselt vabaneb alfadibotermiin implantaadist aeglaselt ning vereringesse sattununa kõrvaldatakse see aine sealt kiiresti.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda ega korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksikoloogilistes uuringutes rottidel, kus alfadibotermiini manustati intravenoosselt, et maksimiseerida süsteemset eksponeeritust, täheldati rottidel loote kehamassi suurenemist ja loote intensiivsemat ossifitseerumist, mis võisid olla ravist tingitud. Nende toimete kliiniline asjakohasus ei ole teada.

Anti-dibotermiin-antikehasid on uuritud tiinetel küülikutel pärast nende hüperimmuniseerimist alfadibotermiiniga alfadibotermiini vastaste antikehade katseliseks esilekutsumiseks. Mõnedel vähenenud kehakaaluga loodetel oli vähenenud otsmiku- ja kiiruluu luustumine (neljal 151 lootest), mida loetakse üldiselt pöörduvaks, ning ei saanud välistada antikehadega seotud mõjusid. Loodete välises, vistseraalses ega skeleti morfoloogias muid muutusi ei toimunud.

On näidatud, et *in vitro* avaldab alfadibotermiin inimese kasvajarakuliinidele mitmesuguseid toimeid. Olemasolevad *in vivo* andmed inimese kasvajate rakuliinide kohta ei näita preparaadi potentsiaali kasvajarakke või metastaase indutseerida. InductOs'e kui ühekordselt kasutatava ravimpreparaadi *in vivo* kantserogeensust ei ole uuritud (vt ka lõik 4.3).

InductOs´e kasutamist on uuritud koera selgroolülide implantatsiooni mudelil. Laminektoomia järgselt implanteeriti InductOs otseselt paljastunud kõvakelmele. Vaatamata sellele, et täheldati

intervertebraalmulgu ahenemist ja stenoosi, ei leitud InductOs´e implanteerimise järgselt kõvakelme mineraliseerumist, seljaaju stenoosi ega neuroloogilisi ärajäämanähte.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber
sahharoos
glütsiin
glutamiinhape
naatriumkloriid
polüsorbaat 80
naatriumhüdroksiid

Lahusti
süstevesi

Maatriks
veise I tüüpi kollageen.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

InductOs’e 4 mg pakend sisaldab:

- pulbrit viaalis (10 ml; I tüüpi klaas) (bromobutüülkummist) punnkorgiga
- lahustit viaalis (10 ml; I tüüpi klaas) (bromobutüülkummist) punnkorgiga
- kaht maatriksit (2,5 cm x 5 cm) (polüvinüülkloriidist – PVC) blisterpakendis
- 2 (5 ml; polüpropüleen)süstalt
- 2 nõela (terasest)

InductOs’e 12 mg pakend sisaldab:

- pulbrit viaalis (20 ml; I tüüpi klaas) (bromobutüülkummist) punnkorgiga
- lahustit viaalis (10 ml; I tüüpi klaas) (bromobutüülkummist) punnkorgiga
- üht maatriksit (7,5 cm x 10 cm) (polüvinüülkloriidist – PVC) blisterpakendis
- 2 (10 ml; polüpropüleen)süstalt
- 2 nõela (terasest)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

InductOs valmistatakse vahetult enne kasutamist. Alfadibotermiini võib kasutada ainult pärast manustamiskõlblikuks muutmist InductOs’e pakendis leiduva lahusti ja maatriksiga.

Valmis InductOs sisaldab alfadibotermiini kontsentratsioonis 1,5 mg/ml.
InductOs`t ei tohi kasutada kontsentratsioonides, mis ületavad 1,5 mg/ml (vt lõik 4.9).

Preparaadi ettevalmistamine

Selleks, et vältida maatriksi ületäitmist, tuleb alfadibotermiin lahustada ja käsn niisutada ülaltoodud kirjelduse kohaselt.

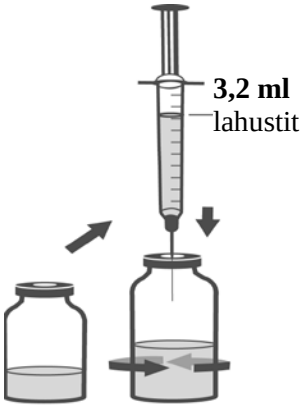
4 mg pakend

Ebasteriilses piirkonnas

1. Kontaminatsiooni vältides asetage üks süstal, üks nõel ja sisepakendis olev maatriks steriilsele pinnale.

2. Desinfitseerige alfadibotermiini viaali ja lahustiviaali kork.

3. Pakendis olevat teist süstalt ja nõela kasutades lahustage alfadibotermiini viaali sisu 3,2 ml lahustiga. Süstige lahusti aeglaselt lüofiliseeritud alfadibotermiini sisaldavasse viaali. Lahustumise kergendamiseks keerutage viaali ettevaatlikult. Mitte loksutada! Pärast kasutamist visake süstal ja nõel ära.



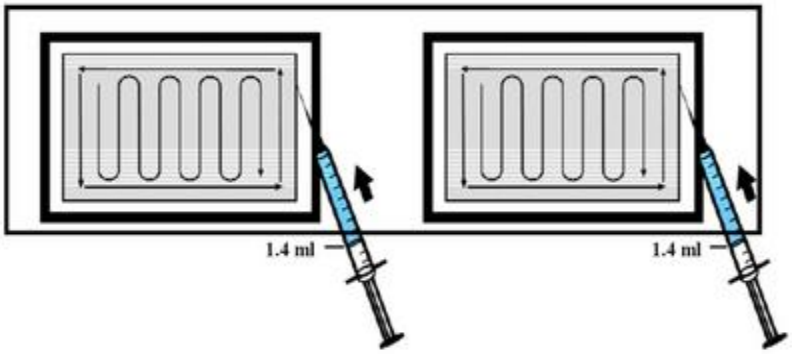
4. Desinfitseerige lahustatud alfadibotermiini viaali kork.

Steriilsel pinnal

5. Avage maatrikseid sisaldav sisepakend ning jätke maatriksid nende hoidjatesse.

6. Aseptikanõudeid järgides ühendage juhendi esimeses punktis märgitud süstal ja nõel ning tõmmake süstlasse alfadibotermiini viaalist 2,8 ml eelnevalt ebasteriilses piirkonnas valmistatud lahust. Lahuse väljatõmbamise kergendamiseks hoidke tagurpidikeeratud viaali üleval.

7. Jättes maatriksi selle hoidjasse, kandke 1,4 ml alfadibotermiini lahust vastavalt alloleval joonisel näidatud skeemile ÜHTLASELT mõlema 2,5 x 5 cm maatriksi pinnale.



8. Oodake enne InductOs'e implanteerimist VÄHEMALT 15 minutit. Valmis InductOs tuleb ära kasutada 2 tunni jooksul.

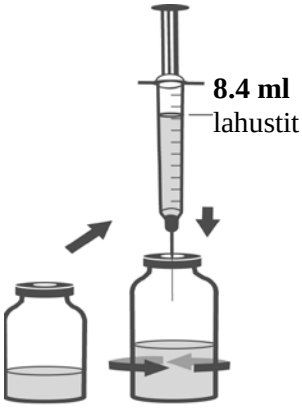
12 mg pakend

Ebasteriilses piirkonnas

1. Kontaminatsiooni vältides asetage üks süstal, üks nõel ja sisepakendis olev maatriks steriilsele pinnale.

2. Desinfitseerige alfadibotermiini viaali ja lahustiviaali kork.

3. Pakendis olevat teist süstalt ja nõela kasutades lahustage alfadibotermiini viaali sisu 8.4 ml lahustiga. Süstige lahusti aeglaselt lüofiliseeritud alfadibotermiini sisaldavasse viaali. Lahustumise kergendamiseks keerutage viaali ettevaatlikult. Mitte loksutada! Pärast kasutamist visake süstal ja nõel ära.



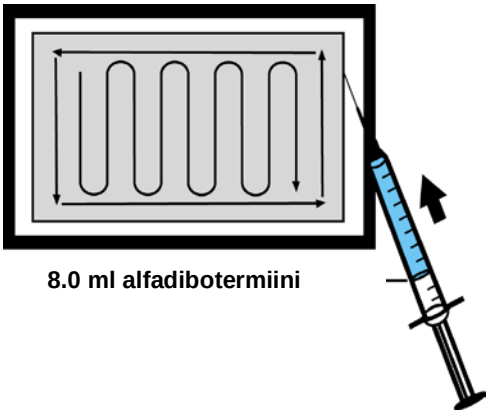
4. Desinfitseerige lahustatud alfadibotermiini viaali kork.

Steriilsel pinnal

5. Avage maatriksit sisaldav sisepakend ning jätke maatriks selle hoidjasse.

6. Aseptikanõudeid järgides ühendage juhendi esimeses punktis märgitud süstal ja nõel ning tõmmake süstlasse alfadibotermiini viaalist 8,0 ml eelnevalt ebasteriilses piirkonnas valmistatud lahust. Lahuse väljatõmbamise kergendamiseks hoidke tagurpidikeeratud viaali üleval.

7. Jättes maatriksi selle hoidjasse, kandke alfadibotermiin vastavalt alloleval joonisel näidatud skeemile ÜHTLASELT maatriksi pinnale.



8. Oodake enne InductOs'e implanteerimist VÄHEMALT 15 minutit. Valmis InductOs tuleb ära kasutada 2 tunni jooksul.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 9. september 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. juuli 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

Täiendav teabematerjal tervishoiutöötajatele on saadaval järgmisel veebiaadressil [lisada veebisaadress] <ja Ravimiameti kodulehel.

II LISA

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab leppima riigi pädeva ametiasutusega kokku teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabevahetuskanalite, levitamisviiside ja programmi muude aspektide osas.

Teavitusprogrammi eesmärk on:

- tõsta teadlikkust heterotoopse ossifikatsiooni riski ning võimalike ravimi manustamise vigade ja InductOs'e väära kasutamise riskide suhtes ning anda juhiseid nende riskide ohjamiseks.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus InductOs turustatakse, kõikide InductOs't kasutama hakkavate tervishoiutöötajate eelnev varustamine järgmise teabepaketiga:

- tervishoiutöötajate teabematerjal

Tervishoiutöötajate teabematerjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet
- tervishoiutöötajate koolitusmaterjali
  Tervishoiutöötajate koolitusmaterjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:
  - ravimi omaduste kokkuvõttest lähtuv InductOs'e manustamisprotseduuride ja ravimi manustamisvigade ja väära kasutamise ennetamiseks ja heterotoopse ossifikatsiooni riski minimeerimiseks võetavate vajalike meetmete üksikasjalik kirjeldus.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND, 4 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

InductOs 1,5 mg/ml implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks
alfadibotermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg alfadibotermiini. Pärast lahustamist sisaldab InductOs 1,5 mg/ml alfadibotermiini.

3. ABIAINED

Abiained
Pulber: sahharoos, glütsiin, glutamiinhape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid ja polüsorbaat 80
Lahusti: süstevesi
Maatriks: veise I tüüpi kollageen

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks sisaldavad:
1 viaal 4 mg alfadibotermiiniga
1 viaal 10 ml süsteveega
2 steriilset maatriksit (2,5 x 5 cm)
2 süstalt (5 ml)
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Implantatsioon. Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/226/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks vastu võetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ALUSE PEALMISE KATTE MÄRGISTUS, 4 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

InductOs 1,5 mg/ml implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks
alfadibotermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg alfadibotermiini. Pärast lahustamist sisaldab 1,5 mg/ml alfadibotermiini.

3. ABIAINED

Abiained
Pulber: sahharoos, glütsiin, glutamiinhape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid ja polüsorbaat 80
Lahusti: süstevesi
Maatriks: veise I tüüpi kollageen

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks sisaldavad:
1 viaal 4 mg alfadibotermiiniga
1 viaal 10 ml süsteveega
2 steriilset maatriksit (2,5 x 5 cm)
2 süstalt (5 ml)
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Implantatsioon. Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/226/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

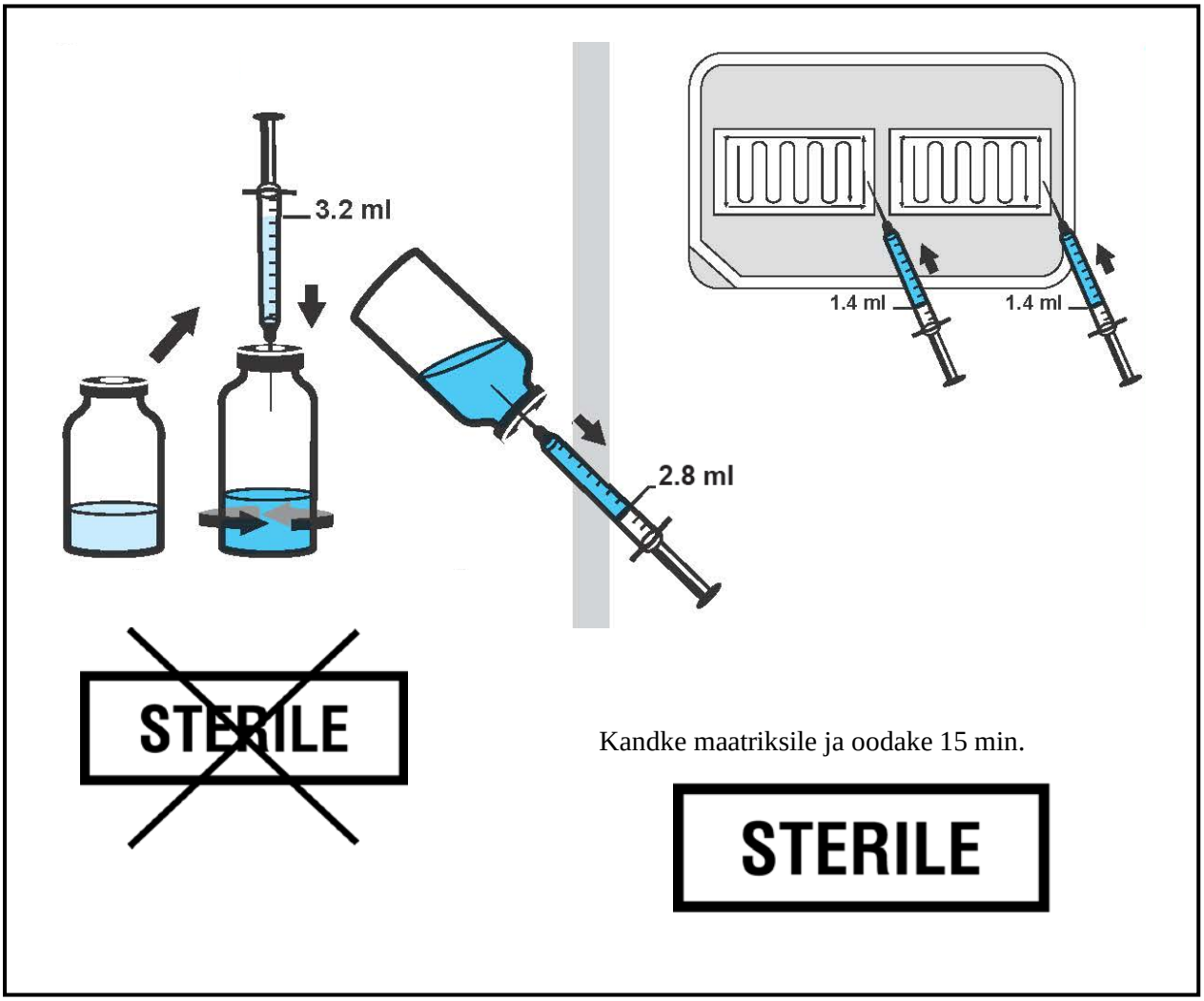
15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ALUSE KATTE KLEEBISE ALUMINE KÜLG, 4 MG PAKEND



MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PROTEIINI VIAALI MÄRGISTUS, 4 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

InductOs 1,5 mg/ml pulber
alfadibotermiin
Implantatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 mg alfadibotermiini

6. MUU

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

LAHUSTI VIAALI MÄRGISTUS, 4 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

InductOs'e lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml

6. MUU

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

MAATRIKSI MÄRGISTUS, 4 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

InductOs 1,5 mg/ml maatriks
Veise I tüüpi kollageen

2. MANUSTAMISVIIS

Implantatsioon. Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: vaata vastasküljelt

4. PARTII NUMBER

Partii nr.: vaata vastasküljelt

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 steriilset maatriksit (2,5 x 5 cm)

6. MUU

7. VASTASKÜLG

{number}

(AAAA KK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND, 12 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

InductOs 1,5 mg/ml implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks
alfadibotermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 12 mg alfadibotermiini. Pärast lahustamist sisaldab InductOs 1,5 mg/ml alfadibotermiini.

3. ABIAINED

Abiained
Pulber: sahharoos, glütsiin, glutamiinhape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid ja polüsorbaat 80
Lahusti: süstevesi
Maatriks: veise I tüüpi kollageen

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks sisaldavad:
1 viaal 12 mg alfadibotermiiniga
1 viaal 10 ml süsteveega
1 steriilne maatriks (7,5 x 10 cm)
2 süstalt (10 ml)
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Implantatsioon. Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida originaalpakendis, hoida valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/226/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks vastu võetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ALUSE PEALMISE KATTE MÄRGISTUS, 12 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

InductOs 1,5 mg/ml implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks
Alfadibotermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 12 mg alfadibotermiini. Pärast lahustamist sisaldab 1,5 mg/ml alfadibotermiini.

3. ABIAINED

Abiained
Pulber: sahharoos, glütsiin, glutamiinhape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid ja polüsorbaat 80
Lahusti: süstevesi
Maatriks: veise I tüüpi kollageen

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks sisaldavad:
1 viaal 12 mg alfadibotermiiniga
1 viaal 10 ml süsteveega
1 steriilne maatriks (7,5 x 10 cm)
2 süstalt (10 ml)
2 nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Implantatsioon. Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, hoida valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/226/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

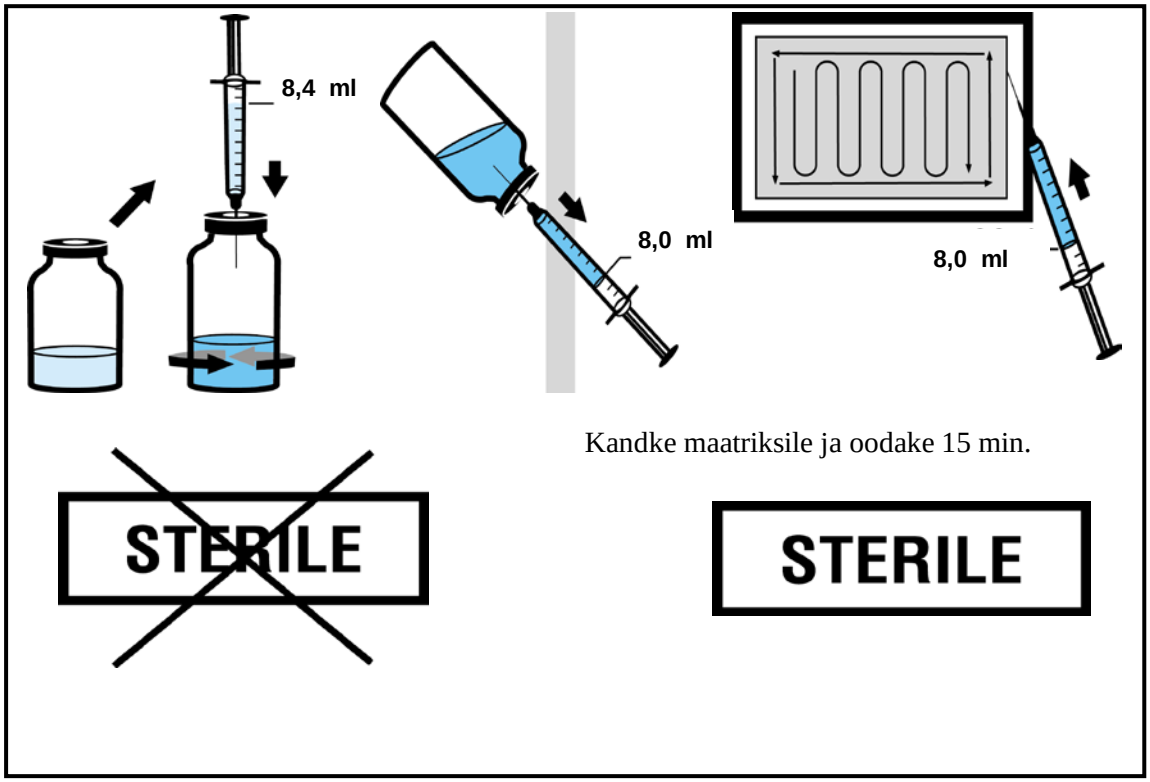
15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ALUSE KATTE KLEEBISE ALUMINE KÜLG, 12 MG PAKEND



MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PROTEIINI VIAALI MÄRGISTUS, 12 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

InductOs 1,5 mg/ml pulber
alfadibotermiin
Implantatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

12 mg alfadibotermiini

6. MUU

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

LAHUSTI VIAALI MÄRGISTUS, 12 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

InductOs'e lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml

6. MUU

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

MAATRIKSI MÄRGISTUS, 12 MG PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

InductOs 1,5 mg/ml maatriks
Veise I tüüpi kollageen

2. MANUSTAMISVIIS

Implantatsioon. Enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: vaata vastasküljelt

4. PARTII NUMBER

Partii nr.: vaata vastasküljelt

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 steriilne maatriks (7,5 x 10 cm)

6. MUU

7. VASTASKÜLG

{number}

(AAAA KK)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

InductOs 1,5 mg/ml implantatsioonimaatriksi pulber, lahusti ja maatriks
alfaibotermiin

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil takib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on InductOs ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne InductOs'e saamist
3. Kuidas InductOs't antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas InductOs't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on InductOs ja milleks seda kasutatakse

InductOs sisaldab toimeainena alfadibotermiini. See on sellise valgu koopia, mida nimetatakse luu morfogeneetiliseks valguks 2 (BMP-2), see tekib organismis loomulikul viisil ning aitab tekitada uut luukude.

InductOs't kasutatakse nii lülisamba alaosa fusioonlõikusel kui ka sääreluumurdude paranemise soodustamiseks.

Alaselja fusioonlõikus
Kui te kannatate tugevate valude käes, mis on põhjustatud kahjustatud diski poolt alaselja piirkonnas ning muud ravimeetodid ei ole osutunud efektiivseks, võib vajalikuks osutuda toetav operatsioon. InductOs´t kasutatakse luutransplantaadi asemel, et vältida probleeme ja valu, mida võib põhjustada operatsioon luutransplantaadi saamiseks.

InductOs´t kasutatakse lülisamba alaosa fusioonlõikusel koos meditsiiniseadmega, mis korrigeerib teie selja asendit. Kui teil on selle meditsiiniseadme kohta küsimusi, palun rääkige oma arstiga.

Sääreluumurrud
Kui teil on sääreluu murd, kasutatakse InductOs´t luumurru paranemise kiirendamiseks ning selleks, et vähendada vajadust täiendavate operatsioonide järele. Seda kasutatakse täiendava meetmena lisaks toruluude standardsele ravile ja pikaajalisele hooldusele.

2. Mida on vaja teada enne InductOs'e saamist

Te ei tohi InductOs't saada, kui:
- Kui olete alfadibotermiini või veise kollageeni mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Te olete kasvueas (luustik on ebaküps).
- Teil on aktiivne infektsioon operatsioonikohal.
- Teie raviarsti arvates on murrukohal ebapiisav verevarustus.
- Ravida on vaja haigustest tingitud murde (nt Pageti tõve või vähkkasvaja põhjustatud murrud).

- Teil on diagnoositud vähk (pahaloomuline kasvaja) või teil teostatakse pahaloomulise kasvaja vastast ravi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
- Kui teil esineb mõni autoimmuunne haigus, näiteks reumatoidartriit, süsteemne erütematoosne luupus, sklerodermia, Sjögreni sündroom või dermatomüosiit/polümüosiit, peate sellest arstile rääkima.
- Informeerige oma arsti, kui teil on mõni luuhaigus
- Informeerige oma arsti, kui olete põdenud vähki.
- Antud toodet ei tohi kasutada kontaktis teatud tüüpi luudega. Teie kirurg teab, millised need on.
- InductOs'e kasutamine võib ümbritsevates kudedes põhjustada soovimatut luuteket (heterotoopset ossifikatsiooni), mis võib omakorda olla põhjuseks erinevate tüsistuste tekkele.
- Mõnedel patsientidel võib tekkida närvivalu paikse vedelikukogumi tulemusena, millest vedeliku eemaldamiseks on vaja seda dreenida või opereerida.
- Mõnedel patsientidel võivad tekkida InductOs’e vastased antikehad (mida toodab teie organism, et võidelda võõra valgu vastu). Kuigi sellega seonduvaid kahulikke toimeid ei ole täheldatud, ei ole nende pikaajalised toimed veel teada.
- Informeerige oma arsti, kui teil on neeru- või maksahaigus.
- Patsientidel, kellel InductOs`t on kasutatud lülisamba ülemise (kaela-) piirkonna operatsioonil, on täheldatud lokaalset turset, mis mõnedel juhtudel põhjustas hingamisraskust. InductOs'e kasutamise ohutust ja efektiivsust lülisamba kaelaosa operatsioonidel ei ole tõestatud ning InductOs`t sellises olukorras ei kasutata.

Muud ravimid ja InductOs
Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine
InductOs’e mõju rasedusele ei ole teada. Ravimit ei soovitata rasedatel naistel kasutada.

Ei ole teada, kas InductOs eritub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
InductOs ei oma toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

InductOs’e sisaldab veise kollageeni, veistelt saadud valku
Mõnedel patsientidel tekivad ravimi koostisse kuuluva kollageeni vastased antikehad (teatud valgud, mida organism toodab enda kaitsmiseks võõrvalkude eest). Kliinilistes uuringutes ei põhjustanud kollageenivastaste antikehade olemasolu kõrvaltoimete, näiteks allergiate teket ega InductOs’e toime nõrgenemist. Pöörduge oma arsti poole, kui arvate, et teil on allergiline reaktsioon kollageeni suhtes.

InductOs sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab maksimaalse annuse (kahe 12 mg pakendi) kasutamisel vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) annuse kohta, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas InductOs’t antakse

Arst implanteerib InductOs’t teile operatsiooni ajal. Meditsiinitöötajad valmistavad InductOs’e paigaldamiseks ette operatsioonitoas. Pulber lahustatakse steriilses vees, et saada lahus, mida kasutatakse käsna immutamiseks. Immutatud käsn implanteeritakse seejärel piirkonda, kus vajatakse luu kasvu. Käsn aja jooksul kaob järk-järgult vastavalt luu juurdemoodustumisele.

Kui te saate InductOs´t alaselja operatsioonil, eemaldab kirurg kahjustatud lülisamba vaheketta ning asendab selle InductOs´ega täidetud meditsiiniseadmega. Meditsiiniseade korrigeerib teie selja asendit ja InductOs aitab luul kasvada kahe selgroolüli vahele nii, et need jääksid püsivalt õigesse asendisse.

Kui te saate InductOs´t sääreluu murru raviks, paigaldab arst operatsiooni käigus InductOs'e ravitava luumurru piirkonda. Kui palju InductOs't te saate, otsustab teie arst; see sõltub murru ulatusest ja murdunud luude arvust. Üldise reeglina kasutatakse ühe luumurru korral üht 12 mg pakendit; maksimaalselt kasutatakse kaht 12 mg pakendit.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka InductOs põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge kohe arstile või pöörduge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib pärast InductOs'e kasutamist lülisamba kaelaosa operatsioonil paikne turse, mis võib põhjustada hingamisraskusi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata ja seda ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Muud kõrvaltoimed

Nimmelülide fusioonlõikus
Öelge arstile, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:
- sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):
  luu juurdemoodustumine, implanteeritud meditsiiniseadme soovimatu liikumine, paiksed vedelikukogumid ja seljast jalga kiirguv valu (ishias)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
  luu suurenenud lagunemine

Sääreluumurrud
Öelge arstile, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:
- väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):
  paikne infektsioon
- sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):
  paiksed vedelikukogumid
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
  luu suurenenud lagunemine

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas InductOs't säilitada

Teil endal ei ole vajalik seda ravimit säilitada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida InductOs sisaldab
InductOs'e toimeaine on alfadibotermiin (ehk rekombinantne inimese luu morfogeneetiline valk 2), 4 mg (4 mg pakend) või 12 mg (12 mg pakend). Abiained on sahharoos, glütsiin, glutamiinhape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid ja polüsorbaat 80, süstevesi ja I tüüpi veise kollageen.

Kuidas InductOs välja näeb ja pakendi sisu
InductOs väljastatakse teie arstile operatsiooni ajal implantatsioonikomplektina.
- Alfadibotermiin on valge pulber, mida turustatakse klaasviaalis.
- Süstevesi on selge värvitu vedelik, mida turustatakse klaasviaalis.
- Käsn on valge ja seda turustatakse plastblistris.

Müügiloa hoidja ja tootja
Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Holland

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.