

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

InductOs 1,5 mg/ml prašak, otapalo i matrica za matricu implantata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 4 mg (pakiranje od 4 mg) ili 12 mg (pakiranje od 12 mg) diboterminalfa. Nakon rekonstitucije, InductOs sadrži 1,5 mg/ml diboterminalfa.

Dibotermalfa (rekombinantni humani koštani morfogenetski protein-2; rhBMP-2) je humani protein proizveden na rekombinantnoj staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak, otapalo i matrica za matricu implantata.

Prašak je bijeli. Otapalo je bistra, bezbojna tekućina. Matrica je bijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

InductOs je indiciran za interkorporalnu fuziju jedne razine lumbalne kralježnice kao nadomjestak za autogeni koštani presadak u odraslih bolesnika s degenerativnom bolešću diska koji su se podvrgnuli nekirurškom liječenju ovog stanja tijekom najmanje 6 mjeseci.

InductOs je indiciran za liječenje akutnih prijeloma tibije u odraslih bolesnika, kao pomoć u standardnoj skrbi primjenom redukcije otvorenog prijeloma i intramedularnom fiksacijom nebušenim čavlom.

Vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

InductOs mora upotrebljavati kirurg s odgovarajućim kvalifikacijama.

Doziranje

InductOs se mora pripremiti točno u skladu s uputama za pripremu (vidjeti dio 6.6).

Odgovarajuća doza određuje se prema volumenu navlažene matrice potrebne za ciljanu indikaciju.

Ako je kirurška situacija takva da je potreban samo dio ovog lijeka, navlaženu matricu treba odrezati na željenu veličinu, a neiskorišteni dio mora se baciti.

Tablica s dozama InductOs pakiranja od 4 mg

Udio InductOs navlažene matrice (pakiranje od 4 mg)	Dimenzije navlažene matrice	Volumen navlažene matrice	Koncentracija navlažene matrice	Doza diboterminalna alfa
1 matrica	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrice	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Tablica s dozama InductOs pakiranja od 12 mg

Udio InductOs navlažene matrice (pakiranje od 12 mg)	Dimenzije navlažene matrice	Volumen navlažene matrice	Koncentracija navlažene matrice	Doza diboterminalna alfa
1/6 matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 matrice	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 matrice	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Cijela matrica	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Interkorporalna fuzija lumbalne kralježnice

Potrebni volumen lijeka InductOs određen je intervertebralnim prostorom i veličinom, oblikom i unutarnjim volumenom naprave (naprava) za lumbalnu interkorporalnu fuziju koja se koristi. Potrebno je paziti da se lijek ne komprimira ili ne prepuni volumen namijenjen za stvaranje nove kosti (vidjeti dio 4.4).

Obično se primjenjuje 4 mg (2,7 cm³ navlažene matrice) InductOsa u intervertebralni prostor. Maksimalna doza ograničena je na primjenu 8 mg (5,3 cm³ navlažene matrice) InductOsa u intervertebralni prostor. InductOs se mora staviti unutar naprave (naprava) za lumbalnu interkorporalnu fuziju ili u prednji dio intervertebralnog prostora.

Kirurško liječenje akutnog prijeloma tibije

Volumen lijeka InductOs za implantaciju određen je anatomijom prijeloma i sposobnošću zatvaranja rane bez prekomjernog pakiranja ili komprimiranja lijeka. Općenito, svako se mjesto prijeloma liječi sadržajem jednog pakiranja od 12 mg. Maksimalna doza ograničena je na 24 mg (2 cijele matrice iz pakiranja od 12 mg).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost InductOsa u djece mlađe od 18 godina još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek se primjenjuje implantacijom.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Nepridržavanje uputa za način primjene InductOsa može narušiti njegovu sigurnost i djelotvornost.

Kod rukovanja lijekom InductOs mora se koristiti pinceta. Tijekom rukovanja i implantacije smanjite gubitak tekućine iz matrice. Nemojte stiskati lijek.

Interkorporalna fuzija lumbalne kralježnice

InductOs se za ovu indikaciju ne smije koristiti sam već ga treba koristiti zajedno s odobrenom (s oznakom CE) napravom za interkorporalnu lumbalnu fuziju. Dokazana je kompatibilnost s titanijevim polietereeterketonom (PEEK) i alogenim koštanim presatkom.

Treba biti oprezan i pažljiv kako bi se spriječilo prekomjerno punjenje naprave za interkorporalnu lumbalnu fuziju i/ili prednjeg dijela intervertebralnog prostora (vidjeti dio 4.4).

Prije implantacije

Pakiranje od 4 mg:

Matrica je već izrezana na 2 dijela, svaki dimenzija 2,5 x 5 cm.

Pakiranje od 12 mg:

Matrica je u 1 dijelu, dimenzija 7,5 x 10 cm. Navlaženu matricu treba narezati u 6 jednakih dijelova (približnih dimenzija 2,5 x 5 cm), što pomaže kod odabira doze. Odabrani dijelovi mogu se dalje rezati po potrebi.

Šuplja geometrija naprave za lumbalnu interkorporalnu fuziju mora se pažljivo i mekano ispuniti volumenom lijeka InductOs koji odgovara unutarnjem volumenu naprave.

Implantacija

Prema standardnoj praksi, materijal intervertebralnog diska i hrskavične dijelove vertebralnih završnih ploča treba ukloniti uz očuvanje kortikalnih dijelova završnih ploča i postići hemostazu (vidjeti dio 4.5).

Za upute o implantaciji naprave za lumbalnu interkorporalnu fuziju, molimo pogledajte upute proizvođača za uporabu naprave.

InductOs se ne smije ugraditi iza naprave za lumbalnu interkorporalnu fuziju gdje je moguć izravni pristup kralježničnoj moždini i/ili korijenu živca (korijenima živaca). Ako postoji mogućnost da matrica iscure u kralježnični kanal i korijen živca, mora se ponovno napraviti fizička pregrada između matrice i živčanog tkiva pomoću, na primjer, lokalne kosti ili alogenog presatka (vidjeti dio 4.5).

Nakon implantacije

Nakon ugradnje InductOsa i naprave(a) za lumbalnu interkorporalnu fuziju, unutrašnjost intervertebralnog prostora ne smije se ispirati. Kirurško područje izvan intervertebralnog prostora treba ispirati po potrebi, a svu tekućinu koja se iscijedi iz navlažene matrice treba isprati.

U slučaju potrebe za kirurškom drenažom, dren treba postaviti podalje od mjesta implantacije ili po mogućnosti jedan sloj površnije od mjesta implantacije.

Kirurško liječenje akutnog prijeloma tibije

Prije implantacije

Potrebno je postići definitivnu redukciju prijeloma, fiksaciju i hemostazu prije implantacije InductOsa.

InductOs se prije implantacije mora presavinuti ili razrezati po potrebi.

Implantacija

InductOs se ugrađuje nakon dovršetka standardnog liječenja prijeloma i rane (tj. u vrijeme zatvaranja mekog tkiva).

Dostupno područje prijeloma treba prekriti dokle je to moguće (linije prijeloma i defekte) lijekom InductOs. InductOs se mora postaviti tako da premošćuje regiju prijeloma i stvara dobar kontakt s glavnim proksimalnim i distalnim fragmentima.

InductOs se može staviti u šupljinu (labavo pakiran), presavijen, uvijen ili omotan kako to zahtijeva geometrija prijeloma. InductOs ne osigurava mehaničku stabilnost i ne treba ga koristiti za popunjavanje šupljine u prisutnosti kompresivnih sila.

Nakon implantacije

Nakon ugradnje InductOsa nemojte ispirati ranu.

U slučaju potrebe za kirurškom drenažom, dren se mora postaviti podalje od mjesta implantacije ili po mogućnosti jedan sloj površnije od mjesta implantacije.

Kako bi se postigla maksimalna moguća djelotvornost važno je postići potpunu pokrivenost InductOsa mekim tkivom nakon njegove implantacije.

4.3 Kontraindikacije

InductOs je kontraindiciran za bolesnike s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.
- nezrelim kosturom
- bilo kojom zloćudnom bolesti ili za bolesnike koji se liječe od zloćudnih bolesti
- aktivnom infekcijom na mjestu kirurškog zahvata
- trajnim kompartment sindromom ili neurovaskularnim reziduama kompartment sindroma
- patološkim prijelomima poput onih zabilježenih kod (ali koji nisu ograničeni na) Pagetove bolesti ili metastatske bolesti kostiju

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nepridržavanje uputa za pripremu ovog lijeka u dijelu 6.6 i za način njegove primjene u dijelu 4.2 može narušiti sigurnost i djelotvornost InductOsa.

Kirurški zahvat na cervikalnom dijelu kralježnice

Sigurnost i djelotvornost InductOsa kod kirurških zahvata na cervikalnoj kralježnici nisu utvrđene pa se InductOs ne smije koristiti u ovom stanju. Lokalizirani edemi povezani s uporabom InductOsa uočeni su u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu na cervikalnom dijelu kralježnice. Nastup edema je odgođen i obično se javljao u prvom tjednu nakon kirurškog zahvata. U nekim slučajevima edem je bio dovoljno jak da ugrozi prohodnost dišnih puteva.

Zloćudna bolest

InductOs se ne smije koristiti kod bolesnika s anamnezom ili kliničkom sumnjom na zloćudnu bolest na mjestu primjene (vidjeti dio 4.3).

Heterotopična osifikacija

Uporaba InductOsa može uzrokovati heterotopičnu osifikaciju na mjestu ugradnje i/ili okolnog tkiva koja za posljedicu može imati komplikacije.

Pojačana resorpcija kosti

InductOs može uzrokovati početnu resorpciju okolne trabekularne kosti, kako pokazuje radiolucencija. Stoga se u odsutnosti kliničkih podataka lijek ne smije koristiti za izravnu primjenu na trabekularnu kost kada prolazna resorpcija kosti može uzrokovati rizik od lomljivosti kosti (vidjeti dio 4.8).

Nakupljanje tekućine

Prijavljeno je nakupljanje tekućine povezano s primjenom InductOsa (pseudocista, lokalizirani edem, izljev na mjestu implantata); tekućina je ponekad enkapsulirana, a u nekim slučajevima dovodi do kompresije živca i boli. Ako simptomi ustraju, može biti potrebna klinička intervencija (aspiracija i/ili kirurško uklanjanje) (vidjeti dio 4.8).

Imunološki odgovor

Otkriveno je da i diboterminalni alfa i goveđi kolagen tipa I izazivaju imunološke odgovore u bolesnika.

Protutijela na diboterminal alfa: U ispitivanjima fuzije kralježnice, 1,3% bolesnika koji su primali InductOs razvilo je protutijela na diboterminal alfa naspram 0,8% bolesnika koji su primili autogeni koštani presadak. U ispitivanjima prijeloma dugih kostiju, 6,3% bolesnika koji su primili diboterminal alfa s matricom od goveđeg kolagena tipa I razvilo je protutijela na diboterminal alfa naspram 1,3% u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici koji su testirani na neutralizirajuća protutijela na koštani morfogenetski protein-2 imali su negativan nalaz.

Protutijela na goveđi kolagen tipa I: U ispitivanjima fuzije kralježnice, 13,5% bolesnika koji su primali InductOs razvilo je protutijela na goveđi kolagen tipa I naspram 14,3% bolesnika koji su primili autogeni koštani presadak. U ispitivanjima prijeloma dugih kostiju, 13,0% bolesnika koji su primali diboterminal alfa s matricom od goveđeg kolagena tipa I razvilo je protutijela na goveđi kolagen tipa I naspram 5,3% bolesnika u kontrolnoj skupini. Nijedan od bolesnika s pozitivnim titrom na goveđi kolagen tipa I nije imao protutijela koja križno reagiraju na humani kolagen tipa I.

Iako se nije mogla uočiti povezanost između kliničkog ishoda ili nuspojava u kliničkim ispitivanjima, mogućnost razvoja neutralizirajućih protutijela ili reakcija preosjetljivosti ne može se isključiti. U slučajevima sumnje na nuspojave imunološkog podrijetla treba procijeniti mogućnost imunološkog odgovora na lijek. Treba posebno razmatrati rizike i koristi za bolesnike koji su prethodno primali kolagen u injekcijama (vidjeti dio 4.3). Budući da ne postoji nikakvo iskustvo, ne preporučuje se ponovna primjena InductOsa.

Posebne populacije

Sigurnost primjene i djelotvornost uporabe InductOsa u bolesnika s dijagnosticiranom autoimunom bolešću nisu utvrđene. Te autoimune bolesti uključuju reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, sklerodermiju, Sjögrenov sindrom i dermatomiozitis/polimiozitis.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka InductOs nisu dokazane u bolesnika s metaboličkim bolestima kostiju.

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem jetre, bubrega ili srca.

Za ove posebne populacije preporučuje se da liječnik napravi pažljivu procjenu koristi i rizika za specifičnog bolesnika prije uporabe lijeka InductOs. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika zbog mogućeg razvoja nuspojava kao i nadzor uspješnosti liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po maksimalnoj dozi (dva pakiranja od 12 mg), tj. zanemarive količine natrija.

Posebna upozorenja i mjere opreza za uporabu specifični za interkorporalnu fuziju lumbalne kralježnice

Sigurnost i djelotvornost InductOsa nisu utvrđene u sljedećim uvjetima:

- uporaba s napravama za interkorporalnu fuziju napravljenima od materijala koji nije titanij, PEEK ili kost
- ugrađeni na lokacijama različitim od lumbalne kralježnice
- uporaba u kirurškim tehnikama različitim od lumbalne interkorporalne fuzije

Da bi se izbjegli pretjerani farmakološki učinci InductOsa, potrebno je pažljivo i oprezno spriječiti prekomjerno punjenje naprave za lumbalnu interkorporalnu fuziju i/ili prednji dio intervertebralnog prostora.

Heterotopična osifikacija

Stvaranje kosti izvan intervertebralnog prostora nije poželjno jer može štetno utjecati na lokalne neurovaskularne strukture.

Kad se u kliničkim ispitivanjima degenerativna bolest diska liječila postupkom lumbalne interkorporalne fuzije stražnjim pristupom u kojem se koristio diboterminalni alfa, na CT snimcima opaženo je stvaranje kosti sa stražnje strane. U nekim slučajevima to može dovesti do kompresije živca, što potencijalno može zahtijevati kiruršku intervenciju (vidjeti dio 4.8). Kao mjera opreza, mora se ponovno stvoriti fizička pregrada između matrice i cjelokupnog živčanog tkiva (vidjeti dio 4.2).

Dislokacija naprave

Nakon primjene InductOsa kod operacije fuzije kralježaka može doći do dislokacije naprave, zbog čega može biti neophodna kirurška revizija (vidjeti dio 4.8).

Posebna upozorenja i mjere opreza za uporabu specifična za akutne prijelome tibije

InductOs je namijenjen za uporabu u bolesnika sa sljedećim:

- odgovarajućom redukcijom prijeloma i stabilizacijom kako bi se osigurala mehanička stabilnost
- odgovarajućim neurovaskularnim statusom (npr. odsutnošću kompartment sindroma, niskim rizikom od amputacije)
- odgovarajućom hemostazom (tj. pod uvjetom da je mjesto implantacije relativno suho)
- odsutnošću popravka defekata velikih segmenata dugih kostiju u kojima može nastati značajna kompresija mekog tkiva

Implantat se može primijeniti na mjesto prijeloma uz odgovarajući vizualni pristup i krajnje pomno (vidjeti dio 4.2).

Informacije o djelotvornosti u liječenju prijeloma tibije dostupne su samo u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su otvoreni prijelomi tibije bili liječeni intramedularnom fiksacijom čavlima (vidjeti dio 5.1). U kliničkom ispitivanju u kojemu je intramedularni kanal proširen do granice korteksa, primijećen je povećana stopa infekcije u skupini liječenom InductOsom naspram kontrolne skupine liječene na standardni način (vidjeti dio 4.8). Uporaba InductOsa bušenim čavlima u otvorenim prijelomima tibije nije preporučena.

InductOs ne pruža mehaničku stabilnost i ne treba ga koristiti za popunjavanje šupljine u prisutnosti kompresivnih sila. Prijelom dugih kostiju i postupci liječenja mekog tkiva moraju se temeljiti na standardnoj praksi, uključujući i kontrolu infekcije.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Diboterminalni alfa je protein koji nije identificiran kao općeprihvaćen u organizmu te nije vjerojatno da će uzrokovati farmakokinetičke interakcije između lijekova.

U kliničkim ispitivanjima akutnih prijeloma tibije, više bolesnika koji su primali InductOs uz nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) tijekom 14 uzastopnih dana iskusi je blage ili umjerene štetne događaje povezane s cijeljenjem rana (npr. s drenažom rane) u odnosu na bolesnike na InductOsu koju nisu uzimali NSAIL-e. Iako ishod liječenja bolesnika nije bio narušen, ne može se isključiti interakcija između InductOsa i NSAIL-a.

Informacije dobivene iz kliničkih ispitivanja kod akutnih prijeloma tibije ukazuju na to da uporaba InductOsa u bolesnika koji primaju glukokortikoidne nije povezana s bilo kojom očitom nuspojavom. U nekim kliničkim ispitivanjima istovremena primjena glukokortikoida potisnula je oporavak kosti (mjereno kao % promjene u odnosu na kontrolnu skupinu), ali učinci InductOsa nisu se promijenili.

U *in vitro* ispitivanju pokazalo se da se diboterminalni alfa veže za hemostatike na temelju fibrina ili fibrinska ljepljiva. Ne preporučuje se primjena tih lijekova u blizini InductOsa jer to može dovesti do stvaranja kosti na mjestu ugradnje hemostatika na temelju fibrina ili fibrinskog ljepljiva (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni diboterminalnog alfa u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Zbog nepoznatih rizika za fetus povezanih s mogućim razvojem neutralizirajućih protutijela na diboterminalni alfa, InductOs se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju diboterminalnog alfa/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom na vrst lijeka, ne očekuje se sistemska izloženost dojenčeta; međutim, ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom InductOs uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije uočen utjecaj lijeka na plodnost. Nema dostupnih kliničkih podataka; mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

InductOs ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave InductOsa kod operacije interkorporalne fuzije lumbalne kralježnice bili su radikulopatski događaji te lokalizirana infekcija kod kirurškog liječenja akutnog prijeloma tibije. Najteže nuspojave bile su lokalizirani edem kod kirurškog zahvata na cervikalnom dijelu kralježnice. Na incidenciju nuspojava s lijekom InductOs nisu utjecali spol, dob ili rasa.

Tablični popis nuspojava

Preko 1700 bolesnika primilo je InductOs u kliničkim ispitivanjima. Preko 500 bolesnika primilo je InductOs u ispitivanjima prijeloma dugih kostiju, dok je više od 600 bolesnika primilo InductOs u ispitivanjima lumbalne interkorporalne fuzije. Preostali bolesnici sudjelovali su u ispitivanjima uporabe InductOsa za indikacije koje trenutno nisu odobrene u Europskoj uniji. Ti su podaci nadopunjeni informacijama iz uporabe InductOsa na općoj populaciji.

Učestalost nuspojava u bolesnika izloženih liječenju InductOsom prikazana je u tablici u nastavku. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$) ili često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Nisu zabilježene nuspojave s učestalošću manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Učestalosti nuspojava koje su identificirane tijekom uporabe InductOsa nakon stavljanja u promet nisu poznate jer su te reakcije zabilježene na populaciji čija veličina nije sa sigurnošću utvrđena.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalosti		
	Vrlo često	Često	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Dislokacija naprave ^{1*} Nakupljanje tekućine ^{2*}	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Heterotopična osifikacija ^{1,3*}	Osteoliza* Pojačana resorpcija kosti*
Poremećaji živčanog sustava		Radikulopatski događaji ^{1,4}	
Infekcije i infestacije	Lokalizirana infekcija ^{5*}		

¹ Uočeno tijekom uporabe u interkorporalnoj fuziji lumbalne kralježnice.

² Nakupljanje tekućine uključuje lokalizirani edem, pseudocistu i izljev na mjestu implantata.

³ Heterotopična osifikacija uključuje egzostozu, izvanskeletnu osifikaciju, poslijeoperacijsku heterotopičnu kalcifikaciju, pojačano stvaranje kosti i kalcifikaciju mjesta ugradnje.

⁴ Radikulopatski događaji uključuju radikulitis, lumbalnu radikulopatiju, radikularni bol, lumbosakralni radikulitis, radikulopatiju i išijas.

⁵ Zabilježeno tijekom uporabe u liječenju akutnih prijeloma tibije.

* Dodatne informacije prikazane su u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Stvaranje nove kosti i remodeliranje kosti

Kao dio farmakološkog mehanizma djelovanja diboterminala alfa nastaje remodeliranje kosti (vidjeti dio 5.1). U ovom procesu događaju se i resorpcija i stvaranje kosti. U nekim okolnostima ti procesi su pojačani i mogu uzrokovati komplikacije poput kompresije živca (zbog heterotopične osifikacije) ili dislokacije naprave (povezane s resorpcijom kosti ili osteolizom).

Heterotopična osifikacija opažena na rendgenskim snimkama češće je nastajala u bolesnika liječenih InductOsom nego autolognim presatkom (vidjeti dio 4.4) tijekom dvogodišnjeg praćenja u sklopu kliničkih ispitivanja lumbalne interkorporalne fuzije pomoću stražnjeg pristupa. Taj radiološki nalaz može biti asimptomatski ili simptomatski.

Nakupljanje tekućine

Zbog angiogene aktivnosti lijeka InductOs, može doći do nakupljanja tekućine (pseudociste, lokalizirani edem, efuzija na mjestu implantata) ponekad i enkapsuliranog, a ponekad može nastati i kompresija živca i/ili bol.

Lokalizirani edem bio je čest kad se InductOs koristio za fuziju cervikalne kralježnice. Nastup edema bio je odgođen, te u nekim slučajevima dovoljno jak da bi ugrozio prohodnost dišnih puteva (vidjeti dio 4.4).

Lokalizirana infekcija

Lokalizirana infekcija ograničena na slomljeni ud događala se vrlo često ($\geq 1/10$) u bolesnika u kliničkom ispitivanju u kojem je intramedularni kanal proširen do unutarnjeg ruba kortikalisa. Povećana stopa infekcije primijećena je u bolesnika liječenih InductOsom naspram kontrolne skupine koja je liječena standardnim lijekom (19% naspram 9%; vidjeti dio 4.4). Za uporabu s nebušenim čavlima procijenjene stope infekcije bile su slične između liječene i kontrolne skupine u ispitivanju (21% naspram 23%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja (tj. bolesnik primi koncentraciju ili količinu diboterminala alfa veću od preporučene), liječenje treba biti potpuno.

Uporaba InductOsa u bolesnika koji će se podvrgnuti kirurškom zahvatu na vratnoj kralježnici u količinama manjim ili sličnim onima za lumbalnu interkorporalnu fuziju povezana je s izvješćima o lokaliziranom edemu, koji je bio dovoljno jak da bi ugrozio prohodnost dišnih puteva (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, koštani morfogenetski proteini. ATK oznaka: M05BC01

Diboterminal alfa je osteoinduktivni protein koji rezultira indukcijom novog koštanog tkiva na mjestu implantacije. Diboterminal alfa veže se na receptore na površini mezenhimalnih stanica i uzrokuje diferencijaciju stanica u stanice koje tvore hrskavicu i kost. Diferencirane stanice tvore trabekularnu kost kako se matrica razgrađuje dok je istovremeno očita i vaskularna invazija. Proces stvaranja kosti razvija se izvan implantata prema središtu sve dok se cijeli implantat InductOs ne zamijeni trabekularnom kosti.

Postavljanje lijeka InductOs u trabekularnu kost uzrokovalo je prolaznu resorpciju kosti oko implantata nakon čega slijedi zamjena s novom, gušćom kosti. Remodeliranje kosti oko implantata događa se na način sukladan biomehaničkim silama koje se primjenjuju na kost. Sposobnost InductOsa da podupre remodeliranje kosti može biti odgovorna za biološku i biomehaničku integraciju nove kosti čiji rast inducira InductOs s okolnom kosti. Radiografska, biomehanička i histološka procjena inducirane kosti ukazuje da funkcionira biološki i biomehanički kao prirodna kost. Nadalje, neklinička ispitivanja ukazala su na to da kost inducirana InductOsom ako je slomljena može spontano zacijeliti na isti način kao i prirodna kost.

Neklinička ispitivanja pokazala se da je stvaranje kosti potaknuto InductOsom samoograničen proces kojim se stvara dobro definirani volumen kosti. To samoograničenje je najvjerojatnije uzrokovano gubitkom diboterminala alfa na mjestu implantacije kao i prisutnošću inhibitora BMP-a u okolnom tkivu. Pored toga, nekoliko nekliničkih ispitivanja ukazalo je na postojanje mehanizma negativne povratne sprege na molekularnoj razini koja ograničava indukciju kosti koštanim morfogenetskim proteinima.

Histološki dokazi iz ispitivanja na životinjama pokazali su da je diboterminal alfa primijenjen s interkorporalnim napravama od titanija, PEEK-a ili alogenog presatka kod lumbalne interkorporalne fuzije pomoću prednjeg ili stražnjeg pristupa bio biokompatibilan i dosljedno je rezultirao visokim stopama fuzije neovisno o kirurškom pristupu ili materijalu naprave, kao i manjom količinom fibroznog tkiva, u usporedbi s autogenim presatkom.

Ispitivanja kliničke farmakologije pokazala su da sama matrica nije osteoinduktivna te da nije prisutna u bioplatima uzetim već 16 tjedana nakon implantacije.

Farmakodinamičke informacije specifične za ispitivanja lumbalne interkorporalne fuzije

Djelotvornost i sigurnost primjene InductOsa dokazane su u randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom ispitivanju neinferiornosti 279 bolesnika u dobi od 19–78 godina podvrgnutih postupku otvorene prednje interkorporalne fuzije lumbalne kralježnice. Bolesnici su tijekom najmanje šest mjeseci primali nekirurško liječenje prije samog kirurškog zahvata s InductOsom za prednju fuziju lumbalne kralježnice. Bolesnici su bili nasumično odabrani za primanje naprave za interkorporalnu fuziju od titanija ispunjenu bilo lijekom InductOs ili autogenim koštanim presatkom uzetim s ilijačnog grebena.

Dvadeset i četiri mjeseca nakon kirurškog zahvata pokazalo se da je InductOs statistički neinferioran u odnosu na autogeni koštani presadak uz stopu uspjeha za radiološki potvrđenu fuziju od 94,4% za InductOs naspram 88,9% za autogeni koštani presadak (95% dvostrani CI razlike: -1,53, 12,46). Za bol i onesposobljenost (rezultat ljestvice Oswestry) stopa uspjeha iznosila je 72,9% u skupini koja je primila InductOs naspram 72,5% u skupini koja je primila autogeni koštani presadak (95% dvostrani CI razlike: -11,2, 12,0).

Post-hoc metaanaliza podataka iz 6 kontroliranih kliničkih ispitivanja s bolesnicima liječenima InductOsom ili autogenim koštanim presatkom koji su bili primijenjeni pomoću naprava za interkorporalnu fuziju s oznakom CE ili umetaka (*engl.* spacers) od alogene kosti i raznim kirurškim pristupima pokazala je da je, 24 mjeseca nakon operacije, InductOs bio povezan s višom stopom uspješnih fuzija (95%, 241 od 255 bolesnika) u usporedbi s autogenim koštanim presatkom (85%, 177 od 209 bolesnika), uz omjer šansi od 3,26 (95% CI: 1,172, 9,075; $P = 0,024$). Procijenjena apsolutna razlika između InductOsa i autogenog koštanog presatka u stopi uspješnih fuzija iznosila je 11,7% (95% CI: 0,8%, 22,5%; $P = 0,035$).

U analizi objednjenih podataka o sigurnosti primjene iz 8 kliničkih ispitivanja 24 mjeseca nakon operacije, učestalost bolesnika s pseudoartrozom bila je približno dvaput niža nakon liječenja InductOsom (4,8%, 22 od 456 bolesnika) u usporedbi s autogenim koštanim presatkom (12,7%, 31 od 244 bolesnika).

Farmakodinamičke informacije specifične za ispitivanja akutnog prijeloma tibije

Djelotvornost InductOsa dokazana je u višenacionalnom, randomiziranom, kontroliranom, jednostruko slijepom ispitivanju 450 bolesnika (u dobi od 18 do 87 godina; 81% muškaraca) s otvorenim prijelomima trupa tibije koja su zahtijevala kirurško liječenje. Bolesnici koji su primali standardno liječenje (u omjeru 1:1:1) (kontrolna skupina) koji se sastoji od intramedularne (IM) fiksacije čavlom i rutinskog liječenja mekog tkiva, standardne skrbi plus InductOsa 0,75 mg/ml ili standardne skrbi plus InductOs 1,5 mg/ml. Bolesnike se nadziralo tijekom 12 mjeseci nakon zatvaranja mekog tkiva.

U glavnom ispitivanju akutnog prijeloma tibije, InductOs je povećao vjerojatnost zacjeljivanja prijeloma; bolesnici liječeni InductOsom 1,5 mg/ml imali su rizik od neuspjeha liječenja smanjen za 44% (sekundarna intervencija za poticanje liječenja prijeloma) u usporedbi s bolesnicima u skupini koja je primala standardno liječenje ($RR = 0,56$; 95% CI = 0,4 do 0,78). Te je rezultate potvrdio nezavisni panel radiologa koji nisu imali pristup informacijama o liječenju. Broj sekundarnih i naknadnih intervencija znatno je smanjen za bolesnike koji su primali InductOs posebice s obzirom na invazivnija liječenja poput primjene koštanog presatka i izmjene čavala ($P = 0,0326$).

Udio bolesnika izliječenih nakon liječenja InductOsom 1,5 mg/ml bio je znatno viši u svim posjetima od 10. tjedna do 12. mjeseca nakon kirurškog zahvata ukazujući na ubrzano cijeljenje prijeloma.

InductOs 1,5 mg/ml bio je značajno djelotvoran (u usporedbi sa standardnom skrbi) u bolesnika s anamnezom pušenja ili bez nje.

Težina prijeloma: Liječenje InductOsom 1,5 mg/ml bilo je značajno djelotvorno u svim klasama prijeloma, uključujući teške prijelome prema ljestvici Gustilo IIIB (za 52% reducirani rizik od sekundarnih intervencija u usporedbi s bolesnicima liječenim na standardni način).

Udio bolesnika s izliječenim ranama mekog tkiva bio je znatno viši u posjetu 6. tjedna nakon kirurškog liječenja u skupini koja se liječila InductOsom 1,5 mg/ml u usporedbi sa skupinom koja je primala standardno liječenje (83% naspram 65%; $P = 0,0010$). Udio bolesnika s kvarom metalnih dijelova (savijeni ili napuknuti vijci za zaključavanje) bio je znatno niži u skupini koja je primala InductOs 1,5 mg/ml u usporedbi sa skupinom koja je primala standardno liječenje (11% naspram 22%; $P = 0,0174$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

InductOs je aktivan na mjestu implantacije. U dva istraživačka ispitivanja, uzorci seruma prikupljeni su prije i poslije kirurškog zahvata od nekoliko bolesnika s prijelomima dugih kostiju. Diboterminalfa nije se mogao detektirati u serumu.

U ispitivanjima na životinjama (štakori) u kojima se koristio InductOs koji je sadržavao radioaktivno označeni diboterminalfa, srednja vrijednost vremena zadržavanja na mjestu implantacije iznosila je 4-8 dana. Vršne razine cirkulirajućeg diboterminalfa (0,1% implantirane doze) uočene su unutar 6 sati nakon implantacije. Prilikom intravenskog injiciranja, poluvijek diboterminalfa iznosio je 16 minuta u štakora i 6,7 minuta u makaki majmuna. Na temelju toga zaključuje se da se diboterminalfa na mjestu implantacije polako otpušta iz matrice i ubrzano uklanja nakon ulaska u sistemski krvotok.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne i toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima gdje se diboterminalfa primjenjivao intravenski kako bi se maksimalno povećala sistemska ekspozicija, uočena je povećana fetalna težina i fetalna osifikacija, a učinci povezani s liječenjem nisu se mogli isključiti. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.

Protutijela na diboterminalfa ispitana su u gravidnih kunića nakon hiperimunizacije diboterminalfom alfa kako bi se eksperimentalno inducirala protutijela na diboterminalfa. U nekih fetusa sa smanjenom tjelesnom težinom postojala su smanjena u osifikaciji frontalnih i parijetalnih kostiju (4 od 151 fetusa) koja se općenito smatraju reverzibilnim te se učinci povezani s protutijelima ne mogu isključiti. Nije bilo drugih promjena u vanjskoj, visceralnoj ili skeletnoj morfologiji fetusa.

Diboterminalfa pokazao je različite učinke na linije humanih tumorskih stanica *in vitro*. Dostupni *in vivo* podaci za ljudske tumorske stanične linije ne ukazuju na potencijal promocije rasta tumora ili metastaziranja. Kao lijek za jednokratnu primjenu, InductOs nije ispitan na kancerogenost *in vivo*. (vidjeti također dio 4.3).

InductOs je proučavan na modelu spinalne implantacije u pasa. InductOs je implantiran izravno na otkrivenu duru nakon laminektomije. Iako je uočeno sužavanje neuroforamena i stenoza, nije došlo do mineralizacije dure, stenoze kralježničke moždine te neuroloških deficita kao posljedica primjene InductOsa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

saharoza

glicin

glutamatna kiselina

natrijev klorid

polisorbat 80

natrijev hidroksid

Otapalo:

voda za injekcije

Matrica:

goveđi kolagen tipa I

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

InductOs pakiranje od 4 mg sadrži:

- prašak u bočici (10 ml; staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma)
- otapalo u bočici (10 ml; staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma)
- dvije matrice (2,5 cm x 5 cm) u blister pakiranju (polivinilklorid - PVC)
- dvije štrcaljke (5 ml; polipropilen)
- dvije igle (nehrđajući čelik).

InductOs pakiranje od 12 mg sadrži:

- prašak u bočici (20 ml; staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma)
- otapalo u bočici (10 ml; staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma)
- jedna matrica (7,5 cm x 10 cm) u blister pakiranju (polivinilklorid - PVC)
- dvije štrcaljke (10 ml; polipropilen)
- dvije igle (nehrđajući čelik).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

InductOs se priprema neposredno prije uporabe. Diboterminalfa se smije koristiti samo nakon rekonstitucije s otapalom i matricom koji su priloženi u pakiranju InductOsa.

Nakon pripreme, InductOs sadrži diboterminalfa u koncentraciji od 1,5 mg/ml.

InductOs se ne smije koristiti u koncentracijama višim od 1,5 mg/ml (vidjeti dio 4.9).

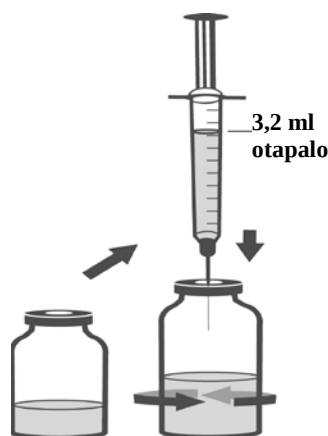
Priprema lijeka

Za sprječavanje prepunjenosti matrice važno je rekonstituirati diboterminalfa i natopiti cijelu matricu kako je to opisano u daljnjem tekstu.

Pakiranje od 4 mg:

U nesterilnom polju

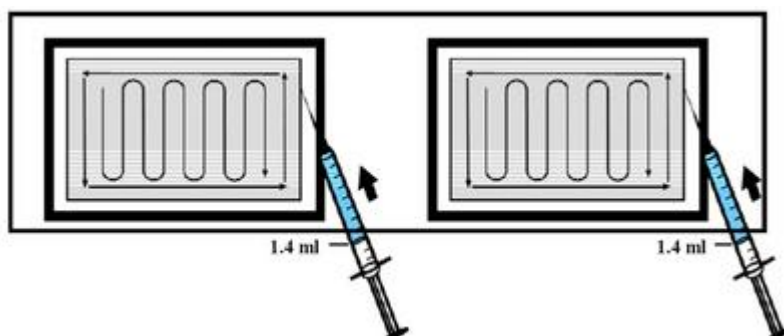
1. Koristeći sterilnu tehniku, postavite jednu štrcaljku, jednu iglu i unutarnje pakiranje matrice u sterilno polje.
2. Dezinficirajte čepove bočica s dibotermynom alfa i otapalom.
3. Koristeći preostalu štrcaljku i iglu iz pakiranja, rekonstituirajte bočicu dibotermyna alfa s 3,2 ml otapala. Polako ubrizgajte otapalo u bočicu koja sadrži liofilizirani dibotermyn alfa. Lagano vrtite bočicu kako biste potpomogli rekonstituciju. Nemojte tresti. Nakon uporabe zbrinite štrcaljku i iglu.



4. Dezinficirajte čep rekonstituirane bočice s dibotermynom alfa.

U sterilnom polju

5. Otvorite unutarnje pakiranje matrica i ostavite matrice na pliticama.
6. Koristeći tehniku aseptičkog prijenosa te štrcaljku i iglu iz 1. koraka, izvucite 2,8 ml rekonstituirane otopine dibotermyna alfa iz bočice u nesterilnom polju držeći bočicu okrenutu kako biste olakšali izvlačenje.
7. Dok je matrica na svojoj plitici JEDNOLIČNO raspodijelite 1,4 ml otopine dibotermyna alfa na svaku od dvije matrice dimenzija 2,5 x 5 cm, pridržavajući se sheme u nastavku.

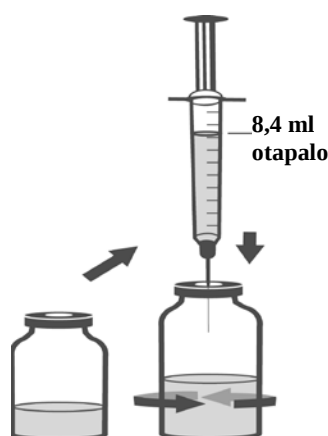


8. Pričekajte NAJMANJE 15 minuta prije uporabe pripremljenog lijeka InductOs. Lijek se mora upotrijebiti unutar 2 sata nakon pripreme.

Pakiranje od 12 mg:

U nesterilnom polju

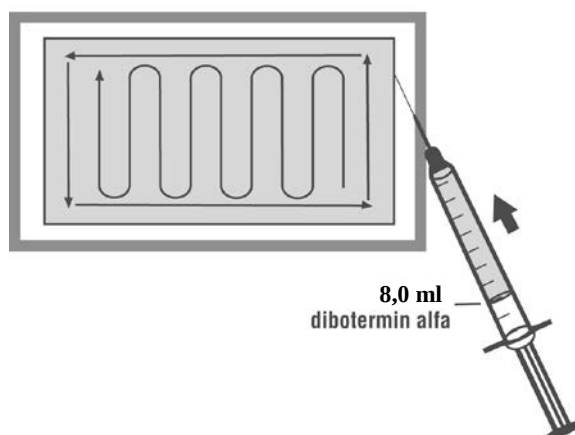
1. Koristeći sterilnu tehniku, postavite jednu štrcaljku, jednu iglu i unutarnje pakiranje matrice u sterilno polje.
2. Dezinficirajte čepove bočica s dibotermynom alfa i otapalom.
3. Koristeći preostalu štrcaljku i iglu iz pakiranja, rekonstituirajte bočicu dibotermina alfa s 8,4 ml otapala. Polako ubrizgajte otapalo u bočicu koja sadrži liofilizirani dibotermynom alfa. Lagano vrtite bočicu kako biste potpomogli rekonstituciju. Nemojte tresti. Nakon uporabe zbrinite štrcaljku i iglu.



4. Dezinficirajte čep rekonstituirane bočice s dibotermynom alfa.

U sterilnom polju

5. Otvorite unutarnje pakiranje matrice i ostavite matricu na plitici.
6. Koristeći tehniku aseptičkog prijenosa te štrcaljku i iglu iz 1. koraka, izvucite 8,0 ml rekonstituirane otopine dibotermina alfa iz bočice u nesterilnom polju držeći bočicu okrenutu kako biste olakšali izvlačenje.
7. Dok je matrica na svojoj plitici JEDNOLIČNO raspodijelite otopinu dibotermina alfa na matricu pridržavajući se sheme u nastavku.



8. Pričekajte NAJMANJE 15 minuta prije uporabe pripremljenog lijeka InductOs. Lijek se mora upotrijebiti unutar 2 sata nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. rujna 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Dodatni edukacijski materijali za zdravstvene radnike dostupni su na sljedećoj stranici : [URL će biti upisan] <i internetskoj stranici<zemlja članica>>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ
ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, oblike distribucije i sve druge vidove programa.

Cilj edukacijskog programa je:

- Podići svijest o riziku od heterotopične osifikacije i mogućem riziku od pogrešaka u primjeni lijeka i neispravnoj primjeni InductOsa te dati smjernicu o tome kako upravljati tim rizicima.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se InductOs stavi u promet svi zdravstveni radnici za koje očekuje da će primjenjivati InductOs dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Materijal za obuku zdravstvenih radnika

Materijal za obuku zdravstvenih radnika sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Detaljni opis postupaka primjene InductOsa iz sažetka opisa svojstava lijeka, kao i mjera koje treba poduzeti da bi se spriječile pogreške u primjeni lijeka, neispravna primjena i minimalizirao rizik od heterotopične osifikacije.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA PAKIRANJE OD 4 MG****1. NAZIV LIJEKA**

InductOs 1,5 mg/ml prašak, otapalo i matrica za matricu implantata
diboterminalfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg diboterminalfa. Nakon rekonstitucije, InductOs sadrži 1,5 mg/ml
diboterminalfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari

Prašak: saharoza, glicin, glutamatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid i polisorbat 80

Otapalo: voda za injekcije

Matrica: goveđi kolagen tipa I

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak, otapalo i matrica za matricu implantata sadrži:

1 bočicu s 4 mg diboterminalfa

1 bočicu s 10 ml vode za injekcije

2 sterilne matrice (2,5 x 5 cm)

2 štrcaljke (5 ml)

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Implantacija. Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/226/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA ZA GORNJI POKLOPAC PLITICE ZA PAKIRANJE OD 4 MG****1. NAZIV LIJEKA**

InductOs 1,5 mg/ml prašak, otapalo i matrica za matricu implantata
diboterminalfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg diboterminalfa. Nakon rekonstitucije sadrži 1,5 mg/ml diboterminalfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari

Prašak: saharoza, glicin, glutamatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid i polisorbit 80

Otapalo: voda za injekcije

Matrica: goveđi kolagen tipa I

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak, otapalo i matrica za matricu implantata sadrži:

1 bočicu s 4 mg diboterminalfa

1 bočicu s 10 ml vode za injekcije

2 sterilne matrice (2,5 x 5 cm)

2 štrcaljke (5 ml)

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Implantacija. Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/02/226/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

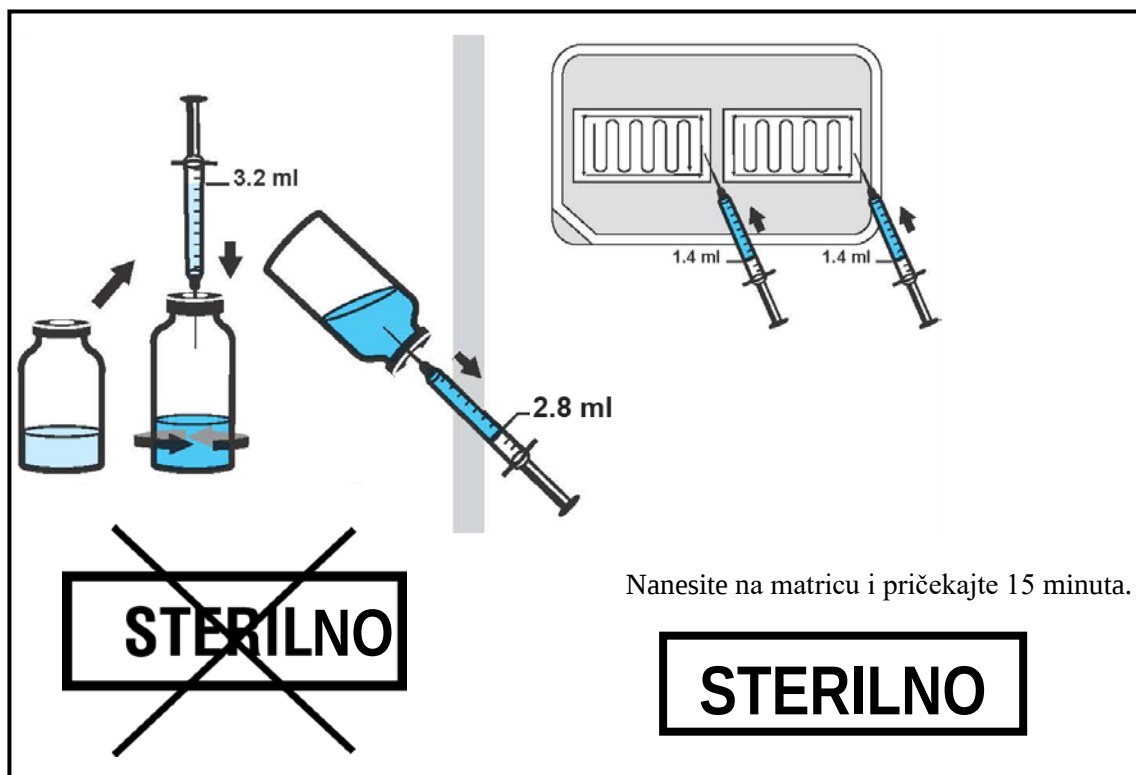
15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA UNUTARNJOJ STRANI POKLOPCA PLITICE ZA PAKIRANJE OD 4 MG



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PROTEINIMA ZA PAKIRANJE OD 4 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prašak za InductOs 1,5 mg/ml
dibotermín alfa
Implantacija

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 mg dibotermína alfa

6. DRUGO

Medtronic BioPharma B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM ZA PAKIRANJE OD 4 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za InductOs
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

Medtronic BioPharma B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA MATRICU ZA PAKIRANJE OD 4 MG

1. NAZIV LIJEKA

Matrica za InductOs 1,5 mg/ml
goveđi kolagen tipa I

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Implantacija. Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: vidjeti na poleđini

4. BROJ SERIJE

Serijski broj: vidjeti na poleđini

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 sterilne matrice (2,5 x 5 cm)

6. DRUGO

7. POLEĐINA

{broj}

{GGGG MM}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA PAKIRANJE OD 12 MG****1. NAZIV LIJEKA**

InductOs 1,5 mg/ml prašak, otapalo i matrica za matricu implantata
diboterminalfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 12 mg diboterminalfa. Nakon rekonstitucije, InductOs sadrži 1,5 mg/ml
diboterminalfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari

Prašak: saharoza, glicin, glutamatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid i polisorbit 80

Otapalo: voda za injekcije

Matrica: goveđi kolagen tipa I

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak, otapalo i matrica za matricu implantata sadrži:

1 bočicu s 12 mg diboterminalfa

1 bočicu s 10 ml vode za injekcije

1 sterilnu matricu (7,5 x 10 cm)

2 štrcaljke (10 ml)

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Implantacija. Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/226/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA GORNJI POKLOPAC PLITICE ZA PAKIRANJE OD 12 MG

1. NAZIV LIJEKA

InductOs 1,5 mg/ml prašak, otapalo i matrica za matricu implantata
diboterminalfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 12 mg diboterminalfa. Nakon rekonstitucije sadrži 1,5 mg/ml diboterminalfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari

Prašak: saharoza, glicin, glutamatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid i polisorbit 80

Otapalo: voda za injekcije

Matrica: goveđi kolagen tipa I

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak, otapalo i matrica za matricu implantata sadrži:

1 bočicu s 12 mg diboterminalfa

1 bočicu s 10 ml vode za injekcije

1 sterilnu matricu (7,5 x 10 cm)

2 štrcaljke (10 ml)

2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Implantacija. Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/02/226/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

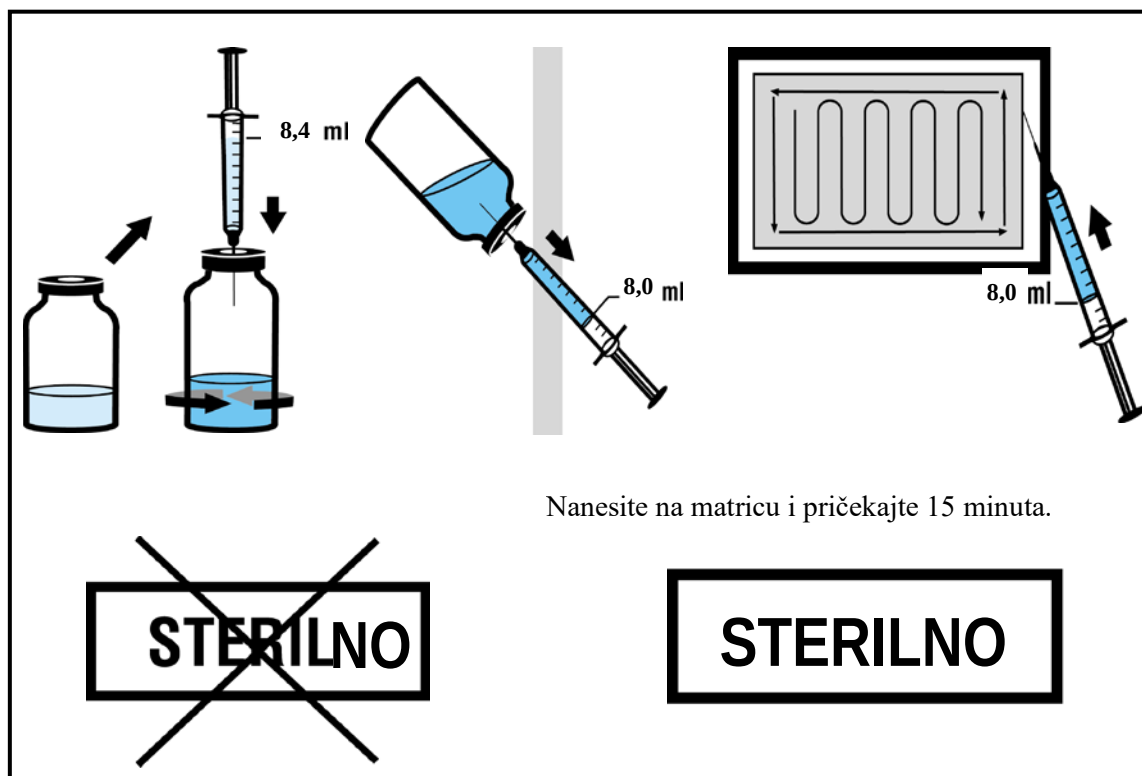
15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA UNUTARNJOJ STRANI POKLOPCA PLITICE ZA PAKIRANJE OD 12 MG



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PROTEINIMA ZA PAKIRANJE OD 12 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prašak za InductOs 1,5 mg/ml
dibotermín alfa
Implantacija

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

12 mg dibotermína alfa

6. DRUGO

Medtronic BioPharma B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM ZA PAKIRANJE OD 12 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za InductOs
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

Medtronic BioPharma B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA MATRICU ZA PAKIRANJE OD 12 MG

1. NAZIV LIJEKA

Matrica za InductOs 1,5 mg/ml
goveđi kolagen tipa I

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Implantacija. Prije uporabe pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: vidjeti na poleđini

4. BROJ SERIJE

Serijski broj: vidjeti na poleđini

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 sterilna matrica (7,5 x 10 cm)

6. DRUGO

7. POLEĐINA

{broj}

{GGGG MM}

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

InductOs 1,5 mg/ml prašak, otopalo i matrica za matricu implantata dibotermin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite svog liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je InductOs i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite InductOs
3. Kako se InductOs primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati InductOs
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je InductOs i za što se koristi

InductOs sadrži djelatnu tvar dibotermin alfa. To je kopija proteina zvanog koštani morfogenetski protein 2 (BMP-2) koji se prirodno proizvodi u tijelu te pomaže u stvaranju novog koštanog tkiva.

InductOs se može koristiti ili za kiruršku fuziju u donjem dijelu kralježnice ili za popravak prijeloma goljenične kosti.

Kirurška fuzija donjeg dijela kralježnice

Ako Vas jako boli zbog oštećenog diska u donjem dijelu kralježnice te se druge terapije nisu pokazale učinkovitima, možda će Vas se uzeti u obzir za kiruršku fuziju donjeg dijela kralježnice. InductOs se koristi umjesto uzimanja koštanog presatka iz zdjelice; tako se izbjegavaju problemi i bol koji može biti uzrokovan kirurškim zahvatom uzimanja koštanog presatka.

Kad se koristi kod kirurškog zahvata fuzije u donjem dijelu kralježnice, InductOs se koristi u kombinaciji s medicinskim proizvodom koji ispravlja položaj Vaše kralježnice. Ako imate bilo kakva pitanja o ovom medicinskom proizvodu, molimo obratite se svom liječniku.

Prijelomi goljenične kosti

Ako ste slomili goljeničnu kost liječnik će upotrijebiti InductOs kako bi pomogao u zacjeljivanju prijeloma i smanjio potrebu za dodatnim kirurškim zahvatima. Koristi se kao dodatak standardnom liječenju i skrbi za prijelome goljenične kosti.

2. Što morate znati prije nego primite InductOs

Ne smijete primati InductOs

- ako ste alergični na dibotermin alfa ili goveđi kolagen ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (navedene u dijelu 6)
- ako još uvijek rastete (nezrelost kostura)
- ako imate aktivnu infekciju na mjestu kirurškog zahvata
- ako Vaš liječnik utvrdi da mjesto prijeloma ne dobiva dovoljno krvi

- za liječenje prijeloma povezanih s nekom bolešću (npr. prijelomi zbog Pagetove bolesti ili karcinoma)
- ako Vam je dijagnosticiran karcinom ili se liječite od karcinoma.

Upozorenja i mjere opreza o kojima morate razgovarati sa svojim liječnikom

- Obavijestite svog liječnika ako imate autoimunu bolest poput reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa eritematosusa, sklerodermije, Sjögrenova sindroma ili dermatomiozitisa/polimiozitisa.
- Trebate obavijestiti svog liječnika ako imate bilo koju bolest kostiju.
- Trebate obavijestiti svog liječnika ako ste bolovali od karcinoma.
- Lijek se ne smije stavljati izravno u doticaj s određenim tipovima kosti. Kirurg će znati koje kosti treba izbjeđavati.
- Uporaba InductOsa može uzrokovati stvaranje kosti (heterotopična osifikacija) okolnog tkiva koja može uzrokovati komplikacije.
- Neki bolesnici mogu razviti bol u živcu zbog lokaliziranog nakupljanja tekućine koja bi mogla zahtijevati drenažu ili kirurški zahvat za uklanjanje tekućine.
- Neki bolesnici mogu razviti protutijela (koja stvara Vaše tijelo za borbu protiv stranih proteina) na InductOs. Iako nisu uočeni štetni učinci, dugoročni učinci nisu poznati.
- Trebate obavijestiti svog liječnika ako imate bilo koju bolest jetre ili bubrega.
- Lokalizirano oticanje koje u nekim slučajevima uzrokuje poteškoće u disanju zabilježeno je u bolesnika prilikom uporabe InductOsa u kirurgiji gornje (vratne) regije kralježnice. Sigurnost primjene i djelotvornost InductOsa kod kirurških zahvata na vratu nisu utvrđene pa se InductOs ne smije koristiti u ovom stanju.

Drugi lijekovi i InductOs

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove uključujući i one dobivene bez recepta.

Trudnoća i dojenje

Učinci InductOsa na trudnoću nisu poznati. Ne preporučuje se uporaba lijeka na trudnicama.

Nije poznato prelazi li InductOs u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

InductOs neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

InductOs sadrži goveđi kolagen, protein dobiven od stoke

Neki bolesnici mogu razviti protutijela (koje proizvodi vaše tijelo za borbu protiv stranih proteina) protiv kolagena u lijeku. U kliničkim ispitivanjima prisutnost protutijela na kolagen nije bila povezana s nuspojavama poput alergija niti se pokazalo da smanjuje učinkovitost lijeka InductOs. Ako mislite da imate alergijsku reakciju na kolagen, obratite se svom liječniku.

InductOs sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po maksimalnoj dozi (dva pakiranja od 12 mg), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se InductOs primjenjuje

Liječnik koji Vas liječi ugradit će InductOs tijekom kirurškog zahvata. Medicinsko osoblje će pripremiti InductOs u operacijskoj dvorani. Prašak se otopi u sterilnoj vodi tako da se dobije otopina kojom će se natopiti spužva. Natopljena spužva se potom ugrađuje na mjesto gdje je potreban rast kosti. S vremenom će spužva postupno nestati kako se nova kost bude stvarala.

Ako primete InductOs tijekom kirurške fuzije lumbalne kralježnice Vaš će kirurg ukloniti oštećeni disk koji uzrokuje bol i zamijeniti ga s medicinskim proizvodom ispunjenim InductOsom. Medicinski proizvod ispravlja položaj Vaše kralježnice, a InductOs potiče rast kosti između dva kralješka kako bi ih se trajno učvrstilo u ispravnom položaju.

Ako primete InductOs za liječenje prijeloma tibije, Vaš će liječnik položiti InductOs oko Vaše slomljene kosti prilikom liječenja prijeloma. Liječnik će odrediti koliko lijeka InductOs ćete primiti, ovisno o veličini i broju prijeloma. Općenito se koristi jedno pakiranje od 12 mg; međutim, maksimalno se mogu upotrijebiti dva pakiranja od 12 mg.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili se odmah obratite najbližoj službi hitne pomoći ako imate oticanje jednog dijela tijela koje može uzrokovati poteškoće u disanju nakon uporabe InductOsa u kirurgiji gornjeg (vratnog) dijela Vaše kralježnice. Učestalost ove nuspojave nije poznata i ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Druge nuspojave

Kirurška fuzija donjeg dijela kralježnice

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate išta od sljedećeg:

- često (može zahvatiti do 1 na 10 osoba):
dodatan rast kosti, pokreti ugrađenog medicinskog proizvoda, lokalizirano nakupljanje tekućine i bol koji se širi iz leđa u nogu (išijas)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):
povećana razgradnja kosti

Prijelomi goljenične kosti

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate išta od sljedećeg:

- vrlo često (može zahvatiti više od 1 na 10 osoba):
lokalizirana infekcija
- često (može zahvatiti do 1 na 10 osoba):
lokalizirano nakupljanje tekućine
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):
povećana razgradnja kosti

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati InductOs

Vi nećete trebati čuvati ovaj lijek.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što InductOs sadrži

- Djelatna tvar u lijeku InductOs je diboterminalni alfa (koji se još naziva rekombinantni humani koštani morfogenetski protein-2), 4 mg (pakiranje od 4 mg) ili 12 mg (pakiranje od 12 mg).
- Ostali sastojci su saharoza, glicin, glutamatna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid i polisorbat 80, voda za injekcije i goveđi kolagen tipa I.

Kako InductOs izgleda i sadržaj pakiranja

InductOs se isporučuje liječniku kao set za implantaciju tijekom kirurškog zahvata.

- Diboterminalni alfa je bijeli prašak u staklenoj bočici.
- Voda za injekcije je bistra, bezbojna tekućina u staklenoj bočici.
- Spužva je bijela i nalazi se u plastičnom blisteru.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Medtronic BioPharma B.V.

Earl Bakkenstraat 10

6422 PJ Heerlen

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.