

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1 A GYÓGYSZER NEVE

InductOs 1,5 mg/ml por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz

2 MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg (4 mg-os csomag) vagy 12 mg (12 mg-os csomag) alfa-dibotermín injekciós üvegenként. A feloldást követően az InductOs 1,5 mg/ml alfa-dibotermint tartalmaz.

Az alfa-dibotermín (rekombináns humán csont morfogenetikus fehérje-2 [recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2; rhBMP-2]) kínai aranyhőrcsög ovarium sejtvonal segítségével, rekombináns technikával előállított humán protein.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3 GYÓGYSZERFORMA

Por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz.

A por fehér. Az oldószer áttetsző, színtelen folyadék. A mátrix fehér színű.

4 KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az InductOs egyetlen szinten a lumbális csigolyatestek közti fúzióra javallott, az autológ csonttranszplantáció helyettesítésére, degeneratív discus-elváltozásban szenvedő felnőttek esetén, akiket emiatt legalább 6 hónapon át kezeltek konzervatív módszerekkel.

Az InductOs felnőttek akut tibiatörése esetén a nyílt törés ellátásából és velőűr felfúrás nélküli szegezéséből álló standard kezelés kiegészítésére szolgál.

Lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az InductOs-t kizárólag megfelelően képzett sebész használhatja.

Adagolás

Az InductOs-t pontosan az elkészítésre vonatkozó utasításoknak megfelelően kell elkészíteni (lásd 6.6 pont).

A szükséges adagot a tervezett indikációnak megfelelő megnedvesített mátrix térfogata határozza meg.

Ha a sebészeti beavatkozás során csak a készítmény egy része szükséges, akkor a megnedvesített mátrixot a kívánt méretre kell vágni, és a maradékot meg kell semmisíteni.

Adagolási táblázat az InductOs 4 mg-os csomaghoz

InductOs megnedvesített mátrixok (4 mg-os csomag)	A megnedvesített mátrix nagysága	A megnedvesített mátrix térfogata	A megnedvesített mátrix koncentrációja	Alfa-dibotermín adag
1 mátrix	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 mátrix	2 × (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Adagolási táblázat az InductOs 12 mg-os csomaghoz

Az InductOs megnedvesített mátrix hányada (12 mg-os csomag)	A megnedvesített mátrix nagysága	A megnedvesített mátrix térfogata	A megnedvesített mátrix koncentrációja	Alfa-dibotermín adag
A mátrix 1/6-a	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
A mátrix 1/3-a	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
A mátrix 2/3-a	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Teljes mátrix	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Lumbális csigolyatestek közti fúziós műtét

A szükséges InductOs térfogatát az intervertebrális discus tér és az alkalmazott lumbális csigolyaközi fúziós eszköz(ök) mérete, alakja és belső térfogata határozza meg. A termék összenyomásának, és az új csont képződésének szánt térfogat túltöltésének megelőzése érdekében gondosan kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Általánosságban 4 mg (2,7 cm³ a megnedvesített mátrixból) InductOs-t kell alkalmazni az intervertebrális discus térben. A maximális adag 8 mg (5,3 cm³ a megnedvesített mátrixból) az intervertebrális discus térbe adva. Az InductOs-t a lumbális csigolyaközi fúziós eszköz(ök)be vagy az intervertebrális discus tér anterior részébe kell helyezni.

Akut tibiatörés műtét

Az implantációra kerülő InductOs térfogatát a törések anatómiája határozza meg, illetve az, hogy a sebet a készítmény túlzott összetömörítése vagy összenyomása nélkül lehessen bezárni. Általában minden fractura helyén egy 12 mg os csomag kerül felhasználásra. A maximális adag 24 mg (2 teljes 12 mg-os mátrixcsomag).

Gyermekepopuláció

Az InductOs biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A gyógyszerkészítmény implantációval alkalmazandó.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. Az InductOs-ra vonatkozó elkészítési utasítás be nem tartása veszélyeztetheti a készítmény biztonságosságát és hatásosságát.

Az InductOs kezelésekor csipeszt kell használni. A készítmény kezelése és beültetése alatt törekedni kell arra, hogy minimális mennyiségű folyadék vesszen el a mátrixból. Nem szabad összenyomni!

Lumbális csigolyatestek közti fúziós műtét

Az InductOs önmagában ebben az indikációban nem alkalmazandó, csak engedélyezett (CE jelölésű) lumbális csigolyaközi fúziós eszközzel/eszközökkel együtt lehet alkalmazni. A kompatibilitást igazolták titániummal, poliéterketonnal (PEEK) és allograft csontszövettel.

A lumbális csigolyaközi fúziós eszköz és/vagy az intervertebrális discus tér anterior részének túltöltésének megelőzése érdekében gondosan és óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Az implantáció előtt

4 mg-os csomag

A mátrix előre fel van vágva 2, egyenként 2,5 cm × 5 cm-es darabra.

12 mg-os csomag

A mátrix 1 darabból áll, melynek mérete 7,5 cm × 10 cm. A megnedvesített mátrixot 6 egyenlő (kb. 2,5 cm × 5 cm-es) darabra kell felválni az adagolás elősegítése érdekében. A kiválasztott darabok szükség szerint kisebb részekre vághatók.

A lumbális csigolyaközi fúziós eszköz üreges szerkezetét óvatosan és lazán kell megtölteni az eszköz belső térfogatának megfelelő térfogatú InductOs-szal.

Implantáció

A szabvány eljárás szerint a discus anyagát és a vertebrális véglemezek porcos darabjait a véglemezek corticalis részének megőrzése mellett kell eltávolítani, és a vérzést meg kell szüntetni (lásd 4.5 pont).

A lumbális csigolyaközi fúziós eszköz implantációjához kérjük, olvassa el a gyártói használati utasítást.

Az InductOs-t nem szabad a lumbális csigolyaközi fúziós eszközzel posterior irányban beültetni, ahol közvetlenül érintkezhet a gerinccsatornával és/vagy idegyökökkel. Ha lehetséges a gerinccsatornába vagy az idegyökbe történő szivárgás, akkor a mátrix és bármely idegszövet között fizikai barriert kell kialakítani, például lokális csont vagy allograft felhasználásával (lásd 4.5 pont).

Az implantációt követően

Miután az InductOs és a lumbális csigolyaközi fúziós eszköz(ök) implantációja megtörtént, a csigolyaközi discus tér belsejét nem szabad kimosni. A csigolyaközi discus téren kívüli sebészeti terület szükség szerint kimosható, és a megnedvesített mátrixból származó folyadékot is le kell mosni.

Ha drain behelyezése válik szükségessé, akkor azt az implantáció helyétől távol kell elhelyezni, vagy még jobb, ha azt az implantáció helyétől egy réteggel superficialisabban helyezi be.

Akut tibiatörés műtét

Az implantáció előtt

Az InductOs implantációja előtt a törést reponálni majd rögzíteni kell, és a vérzést meg kell szüntetni.

A beültetés előtt az InductOs-t szükség szerint kell hajtogatni vagy darabolni.

Implantáció

Az InductOs a standard törés- és sebellátást követően (azaz a lágyrészek zárásakor) kerül implantációra.

Lehetőség esetén a hozzáférhető törési felületeket (törésvonal és csonthiány) InductOs-szal kell fedni. Az InductOs-t úgy kell a sebbe helyezni, hogy áthidalja a törésvonalat, és jól ráfeküdjön a nagyobb proximális és disztális törtvégekre.

Az InductOs üregbe is helyezhető (lazán kitöltse azt), hajtogatható, feltekerhető, vagy a csont körbeburkolható vele, ahogy azt a törés alakja megkívánja. Az InductOs nem biztosít mechanikai stabilitást, és kompressziós erők fellépése esetén nem szabad üregek kitöltésére használni.

Az implantációt követően

Az InductOs implantációját követően nem szabad a sebet kimosni, átöblíteni.

Ha drain behelyezése válik szükségesé, akkor azt az implantáció helyétől távol kell elhelyezni, vagy még jobb, ha azt az implantáció helyétől egy réteggel superficialisabban helyezi be.

A maximális lehetséges hatásosság elérése érdekében fontos, hogy az InductOs implantációját követően az implantátum teljesen fedve legyen lágyrészekkel.

4.3 Ellenjavallatok

Az InductOs alkalmazása ellenjavallt:

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A csontfejlődés lezáródása előtt.
- Bármilyen aktív malignus betegség, illetve malignus betegség miatt kezelés alatt álló beteg esetén.
- A műtét helyén lévő aktív infekció esetén.
- Tartós compartment-szindróma vagy a compartment-szindróma neurovascularis maradványtünetei esetén.
- Patológiás törések (beleértve, de nem kizárólag csak Paget-kór vagy csontmetasztázis) esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az InductOs-ra vonatkozó, a 6.6 pontban leírt elkészítési utasítás és a 4.2 pontban leírt alkalmazási mód be nem tartása ronthatja az InductOs biztonságosságát és a hatásosságát.

Nyaki gerincműtét

Az InductOs alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nyaki gerincoszlop műtétben nem vizsgálták, ezért ebben a kórképben az InductOs nem alkalmazható. Nyaki gerincműtéten átesett betegeknél az InductOs alkalmazása kapcsán lokális ödémáról tettek jelentést. Az ödéma késleltetett megjelenésű volt, és rendszerint a műtét utáni első héten alakult ki. Egyes esetekben az ödéma elég súlyos volt ahhoz, hogy légúti szűkületet okozzon.

Malignus betegség

Az InductOs nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknél az alkalmazás helyén malignus betegség fordult elő vagy annak klinikai gyanúja áll fenn (lásd 4.3 pont).

Heterotop ossificatio

Az InductOs alkalmazása heterotop ossificatiót okozhat az implantáció helyén és/vagy a környező szövetekben, ami szövődmények kialakulásához vezethet.

A csontállomány fokozott felszívódása

Az InductOs kezdetben a körülötte lévő trabecularis csontállomány felszívódását okozhatja, amint azt radiolumineszcens vizsgálatok igazolták. Ezért klinikai adatok hiányában a készítményt nem szabad közvetlenül a szivacsos csontállományra fektetni, ahol az átmeneti csontfelszívódás növelheti a csont fragilitásának kockázatát (lásd 4.8 pont).

Folyadékgyülem kialakulása

Néhány esetben idegkompressziót és fájdalmat okozó, esetenként letokolt folyadékgyülem (pseudocysta, lokális oedema, implantátum helyének bevérvése) képződéséről számoltak be InductOs

alkalmazásakor. Ha a tünetek tartósak, további beavatkozásra (aspiráció és/vagy műtéti eltávolítás) lehet szükség (lásd 4.8 pont).

Immunválasz

Mind az alfa-dibotermin, mind a bovin I-es típusú kollagén immunválaszt idéz elő a betegeknél.

Alfa-dibotermin-ellenes antitestek: a csigolyafúziós műtét kapcsán végzett vizsgálatokban az InductOs-t kapó betegek 1,3%-ánál képződtek alfa-dibotermin-ellenes antitestek, az autológ csontátültetéssel kezeltéknél észlelt 0,8%-os gyakorisággal szemben. Hosszú csövescsont-töréses betegeken végzett vizsgálatokban az alfa-dibotermin és bovin I-es típusú kollagén mátrixot kapó betegek 6,3%-ánál képződtek alfa-dibotermin-ellenes antitestek a kontrollcsoportban észlelt 1,3%-kal szemben. Minden beteg, akin csont morfogenetikus fehérje-2 ellenes neutralizáló antitest vizsgálatot végeztek, negatív eredményt mutatott.

Bovín I-es típusú kollagén-ellenes antitestek: a csigolya fúziós műtét kapcsán végzett vizsgálatokban az InductOs-t kapó betegek 13,5%-ánál képződtek I-es típusú bovin kollagén-ellenes antitestek, az autológ csontátültetéssel kezeltéknél észlelt 14,3%-os gyakorisággal szemben. Hosszú csövescsont-töréses betegeken végzett vizsgálatokban az alfa-dibotermin és bovin I-es típusú kollagén mátrixot kapó betegek 13%-ánál képződtek bovin I-es típusú kollagén-ellenes antitestek a kontrollcsoportban észlelt 5,3%-kal szemben. A bovin I-es típusú kollagént pozitív titerű betegek egyikénél sem találtak humán I-es típusú kollagént keresztreakciót adó antitesteket.

Noha a klinikai vizsgálatok során megfigyelhető eredménnyel vagy a nemkívánatos eseményekkel nem mutatható ki összefüggés, a neutralizáló antitestek vagy hiperszenzitív típusú reakciók kialakulása nem zárható ki. A készítménnyel szembeni immunválasz lehetőségét mérlegelni kell, ha egy nemkívánatos esemény hátterében immunológiai eredet valószínűsíthető. Az előny/kockázat különösen gondos mérlegelése szükséges azon betegek esetén, akik korábban injekciós kollagénkészítményt kaptak (lásd 4.3 pont). Tapasztalat hiányában az InductOs ismételt alkalmazása nem javasolt.

Különleges betegpopulációk

Ismert autoimmun betegségben szenvedőknél az InductOs biztonságos és hatásos alkalmazása nem bizonyított. Ezen autoimmun betegségek közé értendő a reumatoid arthritis, a szisztémás lupus erythematosus, scleroderma, Sjögren-szindróma és dermatomyositis/polymyositis.

Az InductOs biztonságossága és hatásossága metabolikus csontbetegségekben nem bizonyított.

Nem végeztek vizsgálatokat máj-, vese- vagy szívkárosodásban szenvedő betegek esetén.

Ezeknél a különleges betegcsoportoknál az InductOs alkalmazásának megkezdése előtt az orvos feladata gondosan mérlegelni az adott betegnél a haszon és a kockázat arányát. Ajánlott a betegnél kialakuló mellékhatások és a kezelés sikerének szoros nyomon követése.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per maximális adag (két 12 mg-os csomag) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, különös tekintettel a lumbális csigolyatestek közti fúzióra

Az InductOs biztonságossága és hatásossága az alábbi esetekben nem megalapozott:

- csigolyaközi fúziós eszközzel való használatok, amely nem titánium, PEEK vagy csontszövet;
- lumbális gerincen kívüli egyéb helyre történő implantációban;
- lumbális csigolyaközi fúzió kívüli egyéb módszer esetén.

Az InductOs túlzott farmakológiai hatásait elkerülendő a lumbális csigolyaközi fúziós eszköz és/vagy az intervertebrális discus tér anterior része túltöltésének megelőzése érdekében gondosan és óvatosan kell eljárni.

Heterotop ossificatio

Az intervertebrális discus-téren kívüli csontképződés nemkívánatos, mivel káros hatással lehet a környező neurovascularis szövetekre.

Posterior lumbális csigolyaközi fúziós eljárással alkalmazott alfa-diboterminnel kezelt degeneratív discus elváltozást vizsgáló klinikai vizsgálatok során a CT-felvételeken posterior csontképződést figyeltek meg. Egyes esetekben ez idegkompressziót okozhat, ami sebészeti beavatkozást tehet szükségessé (lásd 4.8 pont). Elővigyázatosságból fizikai barriert kell létrehozni a mátrix és bármely idegszövet között (lásd 4.2 pont).

Eszköz dislocatio

Az InductOs csigolyafúziós műtét során történő alkalmazását követően eszköz dislocatio fordulhat elő, amely sebészeti felülvizsgálatot tehet szükségessé (lásd 4.8 pont).

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések különös tekintettel az akut tibiátörésben való alkalmazásra

Az InductOs felhasználása az alábbi esetekben jöhet szóba:

- a törés megfelelő repozícióját és mechanikai stabilitását biztosító rögzítést követően,
- megfelelő neurovascularis status esetén (pl. nincs compartment-szindróma, alacsony az amputáció veszélye)
- megfelelő hemosztázis esetén (azaz biztosítható, hogy az implantáció helye viszonylag száraz legyen)
- a hosszú csöves csontok repozícióját követően nincs nagy szegmentális defectus, amelyben jelentős lágyrész-kompresszió léphetne fel.

Az implantátum csak megfelelő látási viszonyokat nyújtó feltárás mellett, és a lehető legnagyobb gondossággal helyezhető a törés területére (lásd 4.2 pont).

A tibiátörésre vonatkozó hatásossági vizsgálatok csak olyan kontrollált klinikai vizsgálatokból állnak rendelkezésre, amikor nyílt tibiátörést velőrszegezéssel kezeltek (lásd 5.1 pont). Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a velőürt a corticalisig felfúrták, az InductOs-szal kezelt csoportban a fertőzés arányának növekedését észlelték a standard terápiás kezelést kapó kontrollcsoporthoz képest (lásd 4.8 pont). Nyílt tibiátörés felülfúrásos velőrszegezéssel történő kezelésekor az InductOs használata nem javasolt.

Az InductOs nem biztosít mechanikai stabilitást, és kompressziós erők fellépése esetén nem szabad üregek kitöltésére használni. A hosszú csöves csontok törését és a lágyrészek ellátását a standard gyakorlat szerint kell elvégezni, beleértve a sebfertőzések megelőzését és ellátását.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel az alfa-dibotermín fehérje jellegű hatóanyag, és a szisztémás keringésben nem sikerült kimutatni, nem valószínű, hogy farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatásban részt venne.

Az akut tibiátörés kapcsán végzett klinikai vizsgálatokban InductOs-t és emellett 14 egymást követő napon nem-szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID) kapó több betegnél tapasztaltak enyhe vagy

mérsékelt, sebgyógyulással (pl. a seb drainálással) összefüggő mellékhatásokat, mint az NSAID-t nem kapó, de InductOs implantáción átesett betegeknél. Noha a betegek gyógyulását nem érintette, az NSAID-ok és az InductOs közti interakció lehetőségét nem lehet kizárni.

Az akut tibiatörésben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a glükokortikoidokat kapó betegeknél az InductOs alkalmazása kapcsán nyilvánvaló mellékhatást nem észleltek. A nem klinikai vizsgálatok során a glükokortikoidok egyidejű alkalmazása csökkentette a csontépítő folyamatokat (a kontrollhoz viszonyított %-os változásban mérve), de ez az InductOs hatásait nem változtatta meg.

Egy *in vitro* vizsgálatban igazolták, hogy az alfa-dibotermin kötődik a fibrinalapú vérzéscsillapító szerekhez és szövetragasztókhoz. Ezeknek a készítményeknek az InductOs közelében való alkalmazása nem javasolt, mivel ez csontképződést okozhat a fibrinalapú vérzéscsillapító szer vagy szövetragasztók beültetésének helyén (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az alfa-dibotermin tekintetében.

Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A magzatra kifejtett ismeretlen kockázatok miatt, melyet az alfa-dibotermin ellen kialakuló neutralizáló antitestek lehetséges kifejlődése okoz, az InductOs alkalmazása nem ajánlott a terhesség ideje alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alfa-dibotermin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A termék típusára való tekintettel nem valószínű a szoptatott csecsemő szisztémás expozíciója, ugyanakkor nem zárható ki a kockázat az újszülött/csecsemő esetében.

Az InductOs alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban nem tapasztaltak a termékenységre gyakorolt hatást. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, a potenciális humán kockázat nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az InductOs nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az InductOs esetében fellépő leggyakoribb mellékhatás lumbális csigolyaközi fúziós műtét esetében a radiculopathiás esemény, akut tibia törés műtét esetén a helyi infekció volt. A leg súlyosabb

mellékhatás a lokalizált ödéma volt cervicalis gerincműtétben. Az InductOs alkalmazásával összefüggő mellékhatások előfordulási gyakoriságát nem befolyásolta a nem, az életkor vagy a rassz.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során több mint 1700 beteg kapott InductOs-t. A hosszú csöves csontok törése kapcsán végzett vizsgálatokban több mint 500 beteg kapott InductOs-t. A lumbális csigolyaközi fúziós vizsgálatok során több mint 600 beteg kapott InductOs-t. A vizsgálatokban részt vevő többi beteg esetében olyan indikációkban alkalmaztak InductOs-t, amelyekben a készítmény jelenleg nincsen jóváhagyva az Európai Unióban. Az adatokat az InductOs általános populációban történő alkalmazásából származó információk egészítik ki.

Az alábbi táblázat az InductOs-szal kezelt betegeknél észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát ismerteti. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) vagy gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$). Nem észleltek nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az InductOs posztmarketing alkalmazása során azonosított mellékhatások gyakorisága nem ismert, mivel ezeket a hatásokat bizonytalan méretű populációból jelentették.

Szervrendszer	Gyakoriság		
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Eszköz dislocatio ^{1*} Folyadékgyülem ^{2*}	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Heterotop ossificatio ^{1, 3*}	Osteolysis* Fokozott csontreszorpció*
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Radiculopathiás események ^{1, 4}	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Lokalizált fertőzés ^{5*}		

¹ Lumbális csigolyaközi fúziónál alkalmazva figyelték meg

² A folyadékgyülem magában foglalja a lokalizált ödémát, pseudocystát és effúziót a beültetés helyén.

³ A heterotop ossificatio magában foglalja az exostost, extraskeletalis ossificatiót, postoperatív heterotop calcificatiót, fokozott csontképződést és calcificatiót a beültetés helyén.

⁴ A radiculopathiás események magukban foglalják a radiculitist, lumbális radiculopathiát, radicularis fájdalmat, lumbosacralis radiculitist, radiculopathiát és sciaticát.

⁵ Akut tibia töréseknél alkalmazva figyelték meg

* További információ alább

Kiemelt mellékhatások ismertetése

Új csont képződése és a csont átépülése

Az alfa-dibotermis farmakológiai hatásmechanizmusából következik a csont remodeling előfordulása (lásd 5.1 pont). Ebben a folyamatban csontreszorpció és -képződés is történik. Bizonyos esetekben ezeknek a folyamatoknak a túlzott mértéke komplikációkhoz, például (heterotop ossificatio miatt kialakuló) idegkompresszióhoz vagy az eszköz dislocációjához vezethetnek (a csontreszorpcióval vagy az osteolysissel függ össze).

Posterior eljárással végzett lumbális csigolyaközi fúzió klinikai vizsgálatainak kétéves utánkövetése során az InductOs-szal kezelt betegek esetében gyakoribb volt a röntgenfelvételeken a heterotop ossificatio az autografthoz viszonyítva (lásd 4.4 pont). Ez a röntgenlelet lehet aszimptómás vagy szimptómás.

Folyadékgyülem

Az InductOs angiogén hatása miatt folyadékgyülemek (pseudocysta, lokalizált ödémák, a beültetés helyén kialakuló effúziók) fordulhatnak elő, néha letokolva, néha idegkompressziót és/vagy fájdalmat okozva.

Gyakran észleltek lokalizált ödémát akkor, amikor az InductOs-t cervicalis csigolyafúzióra alkalmazták. Az ödéma késői megjelenésű volt, és egyes esetekben elég súlyos ahhoz, hogy légúti szűkületet okozzon (lásd 4.4 pont).

Lokalizált fertőzés

A törött végtagra specifikus lokális fertőzés nagyon gyakori ($\geq 1/10$) volt a betegeknél egy klinikai vizsgálatban, amelyben a velőűrt a corticalisig felfűrták. Emelkedett fertőzési gyakoriságot észleltek az InductOs-szal kezelt csoportnál a szabványos kezelést kapó kontrollcsoporttal összehasonlítva (sorrendben 19%, illetve 9%; lásd 4.4 pont). Egy vizsgálatban felfűrés nélküli szegezés esetében a fertőzések becsült gyakorisága hasonló volt a kezelési csoportok között (sorrendben 21%, illetve 23%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén (azaz olyan betegeknél, akik az ajánlottnál nagyobb koncentrációban vagy mennyiségben kaptak alfa-dibotermint) szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az InductOs-nak a lumbális csigolyaközi fúzió esetében ajánlottnál kisebb vagy hasonló mennyiségben való alkalmazása nyaki gerinc műtéten áteső betegeknél egyes jelentések szerint súlyos, légúti elzáródást okozó lokális ödéma kialakulásával járt (lásd 4.4 pont).

5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, csont morfogenetikus proteinek, ATC kód: M05BC01

Az alfa-dibotermint egy oszteoinduktív fehérje, ami az implantáció helyén új csontszövet képződését serkenti. Az alfa-dibotermint a mesenchymalis sejtek felszínén lévő receptorokhoz kötődik, és elősegíti ezen sejteknek a porc- és csontképző sejtekké történő differenciálódását. A differenciálódott sejtek a mátrix lebomlásával párhuzamosan szivacsos csontállományt alakítanak ki, amelyet ezzel egyidőben érinvázió is kísér. A csontképződés folyamata az implantátum külső felszíne felől indul meg, és a központi rész felé halad mindaddig, míg a teljes InductOs implantátum helyét szivacsos csontállomány nem foglalja el.

Az InductOs szivacsos csontállományba történő helyezése átmeneti csontresorptiót okoz az implantátum körüli területen, amit új, tömörebb csontállomány pótol a későbbiekben. A környező csontállomány újraelakulása (remodeling) a benne fellépő biomechanikai erőknek megfelelően történik meg. Az InductOs csont-újraképződést elősegítő képessége lehet felelős az InductOs hatására

újonnan képződött csont és a környező csontszövet biológiai és biomechanikai integrációjáért. Az indukált csontterület radiológiai, biomechanikai és szövettani vizsgálatai azt mutatják, hogy biológiailag és biomechanikailag úgy funkcionál, mint a természetes csontszövet. Ezen felül a nem klinikai vizsgálatok azt is igazolták, hogy az InductOs által indukált csont, ha eltörik, ugyanúgy képes összeformálni, mint a természetes eredetű csontszövet.

Nem klinikai vizsgálatok arra utaltak, hogy az InductOs által elindított csontképződés egy önmagát szabályozó folyamat, ami jól meghatározott mennyiségű csontszövet kialakulásához vezet. Az önszabályozás valószínűleg egyrészt annak köszönhető, hogy az alfa-dibotermint elfogy az implantátumból, másrészt pedig annak, hogy a környező szövetekben csont morfogenetikus protein- (Bone Morphogenetic Protein – BMP) inhibitorok vannak jelen. Ezenkívül több nem klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy molekuláris szinten is létezik egy negatív feedback mechanizmus, ami gátolja a BMP-ek által indukált csontképződést.

Anterior vagy posterior eljárással végzett lumbális csigolyaközi fúziós állatkísérletek szövettani eredményei azt igazolták, hogy az alfa-dibotermint biokompatibilis volt titániummal, PEEK-val vagy allograft csigolyaközi eszközökkel, és a sebészeti eljárás vagy az eszköz anyagától függetlenül folyamatosan magas arányú fúziót eredményezett, az autografthoz viszonyítva kevesebb fibrosus szövet keletkezése mellett.

Klinikai farmakológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy önmagában a mátrix nem bír osteoinduktív hatással, és 16 héttel az implantációt követően vett biopsziás mintákban már nem mutatható ki a jelenléte.

Farmakodinámiai információk, különös tekintettel a lumbális csigolyaközi fúziós vizsgálatokra

Az InductOs hatásosságát egy randomizált, kontrollált, multicentrikus, „nem rosszabb, mint” típusú (non-inferiority) vizsgálat igazolta, amit 279 nyitottan végzett anterior lumbális csigolyatestek közötti fúziós műtétet igénylő 19-78 éves betegen végeztek. A betegeknél az InductOs-szal végzett anterior lumbális csigolyafúzió előtt legalább 6 hónapig konzervatív kezelés történt. A betegek random módon kaptak InductOs-szal töltött titánium csigolyaközi fúziós eszközt vagy a csípőlapátból vett autológ csonttranszplantátumot.

A műtét után 24 hónappal az InductOs statisztikailag nem bizonyult rosszabbnak, mint az autológ csonttranszplantátum az InductOs esetében radiológiai módon meghatározott 94,4%-os sikeres fúziós aránnyal szemben az autológ csonttranszplantátum esetén meghatározott 88,9%-kal (a különbség 95%-os kétoldalas konfidencia intervalluma [CI]: -1,53, 12,46). A fájdalom és a mozgásképtelenség (Oswestry-féle pontszám) esetén a sikerráta az InductOs csoportban 72,9% volt az autológ csonttranszplantáció csoport 72,5%-ával szemben (a különbség 95%-os kétoldalas CI-a: -11,2, 12,0).

Hat, CE-jelölésű csigolyaközi fúziós eszköz vagy allograft csont távtartó alkalmazásával és különböző sebészeti eljárások segítségével kezelt betegeken végzett, kontrollált klinikai vizsgálatból származó adatok post hoc metaanalízise azt igazolta, hogy a műtét után 24 hónappal az InductOs esetében magasabb volt a sikeres fúzió aránya (95%, 255 betegből 241) mint az autológ csonttranszplantátum esetében (85%, 209 betegből 177), 3,26-os kockázati aránnyal (95% CI: 1,172, 9,075; P = 0,024). A becsült abszolút differencia a sikeres fúzió arányát tekintve az InductOs és az autológ csonttranszplantátum között 11,7% volt (95% CI: 0,8%, 22,5%; P = 0,035).

Nyolc klinikai vizsgálat műtét után 24 hónappal végzett összesített biztonságossági adatainak analízise során a pseudoarthrosisos betegek aránya körülbelül kétszer alacsonyabb volt InductOs kezelést követően (4,8%, 456 betegből 22), mint autológ csonttranszplantátum esetében (12,7%, 244 betegből 31).

Farmakodinámiai információk, különös tekintettel az akut tibiátörésre

Az InductOs hatásosságát multinacionális randomizált, kontrollált, egyszereken vak vizsgálat igazolta, amit 450, műtétet beavatkozást igénylő, nyílt tibiátörést szenvedett beteg (életkoruk 18-87 év,

81%-uk férfi) végeztek. A betegek azonos arányban (1:1:1) kaptak standard kezelést (kontrollcsoport, ami velőűrszegezést és a lágyrészek megfelelő ellátását jelentette), vagy a standard kezelés mellett 0,75 mg/ml koncentrációjú, illetve a standard kezelés mellett 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs implantációt. A betegeket a lágyrészek záródását követően még 12 hónapig ellenőrizték.

Az akut tibiatorésben végzett döntő jelentőségű vizsgálatban az InductOs növelte a törésgyógyulás valószínűségét. Az 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs-szal kezelt betegeknél 44%-kal csökkent a sikertelen kezelések kockázata (a törésgyógyulást elősegítő reoperációk) a standard kezelést kapó betegek csoportjához viszonyítva (RR = 0,56; 95%-os CI = 0,40-0,78). Ezeket az eredményeket a radiológiai vizsgálatok is alátámasztották, méghozzá úgy, hogy a radiológus nem tudott arról, hogy az adott beteg melyik terápiás csoportba tartozott. Az InductOs-t kapó betegeknél szignifikánsan kevesebb volt a reoperációk és későbbi beavatkozások száma, és ez különösen igaz volt az olyan invazívabb beavatkozásokra, mint a csont-graft beültetés vagy a velőűrszeg-csere ($p = 0,0326$).

A 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs-szal kezelt betegek gyógyulási aránya a 10. posztoperatív héttől kezdve a 12. posztoperatív hónapig az összes kontrollvizsgálat idején magasabb volt, ami gyorsabb törésgyógyulásra utal.

A 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs lényegesen hatásosabbnak mutatkozott (mint a standard kezelés), akár dohányzott a beteg, akár nem.

A törések súlyossága: A 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs-szal végzett kezelés lényegesen hatásosabbnak mutatkozott az összes törés-osztályban, még a súlyos Gustilo IIIB-típusú fracturák esetén is (a standard kezelést kapó betegekhez képest 52%-kal csökkent az ismételt beavatkozások kockázata).

A kezelés után 6 héttel gyógyult lágyrészek aránya szignifikánsan magasabb volt a 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs-szal kezelt betegeknél, mint a standard kezelést kapó betegek csoportjában (83% a 65%-kal szemben; $p=0,0010$). A szegeléssel kapcsolatos hibák aránya (a reteszelő szeg elhajlása vagy törése) szignifikánsan alacsonyabb volt a 1,5 mg/ml koncentrációjú InductOs-szal kezelt betegeknél, mint a standard kezelést kapó betegek csoportjában (11% a 22%-kal szemben; $p=0,0174$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az InductOs hatását az implantáció helyén fejt ki. Két előzetes vizsgálat során szérummintákat vettek a műtétet megelőzően és azt követően is hosszú csővescsont-törést szenvedett néhány betegről. Az alfa-dibotermint nem lehetett a szérumból kimutatni.

Állatkísérletek (patkány) során radioaktív izotóppal jelölt alfa-dibotermint tartalmazó InductOs-t használva kimutatták, hogy az implantáció helyén való tartózkodás átlagos időtartama 4-8 nap volt. A keringő alfa-dibotermin csúcskoncentrációja (az implantációra került dózis 0,1% a) az implantációt követően 6 órával volt megfigyelhető. Amikor intravénásan került beadásra, az alfa-dibotermin terminális felezési ideje patkányokban 16 perc, míg cynomolgus majmokban 6,7 perc volt. Ebből azt a következtetést vonták le, hogy az alfa-dibotermin lassan szabadul fel a mátrixból, és ha bekerül a szisztémás keringésbe, onnan gyorsan kiürül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut és ismételt expozíciós toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során, ahol a maximális szisztémás expozíció érdekében az alfa-dibotermint vénásan adták, nagyobb magzati súlyt és fokozott magzati ossificatiót tapasztaltak és a kezeléssel összefüggésbe hozható hatást nem tudták kizárni. Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.

A dibotermín elleni antitesteket terhes nyulakon vizsgálták, az alfa-dibotermín elleni antitestek kísérleti céllal történő indukálását célzó alfa-dibotermín hiperimmunizáció után. Néhány alacsony testsúlyú magzatban a frontális és parietális csontok csökkent csontosodását figyelték meg (151 magzat közül 4-nél), melyet általában reverzibilisnek vélnek. Emellett nem zárható ki az antitestekkel összefüggésbe hozható hatások fellépése. A magzat külső, vizcerális és csontozati morfológiájában nem volt más változás.

Az alfa-dibotermín *in vitro* változó hatást gyakorolt a humán daganatos sejtvonalakra. A humán daganatos sejtvonalakkal kapcsolatban rendelkezésre álló *in vivo* adatok nem utalnak arra, hogy elősegítene a daganatok növekedését vagy a metastasist. Egyszer használatos készítmény lévén, az InductOs *in vivo* carcinogénitását nem vizsgálták (lásd még 4.3 pont).

Az InductOs-t kutya gerinc implantációs modellen vizsgálták. Az InductOs-t laminectomiát követően közvetlenül a szabadon lévő durára implantálták. Bár azoknak a forameneknek a beszűkülése, stenosisa, ahol az idegek kilépnek, megfigyelhető volt, a dura mineralizációját, a gerinccsatorna szűkületét és az InductOs alkalmazása következtében fellépő neurológiai deficitet nem észlelték.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por:

Szacharóz
Glicin
Glutaminsav
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80
Nátrium-hidroxid

Oldószer:

Injekcióhoz való víz.

Mátrix:

Bovin I-es típusú kollagén

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az InductOs 4 mg-os csomag tartalma:

- Por injekciós üvegben (10 ml; I-es típusú üveg), gumidugóval (brómbutil).
- Oldószer injekciós üvegben (10 ml; I-es típusú üveg), gumidugóval (brómbutil).
- Két darab mátrix (1,5 cm × 5 cm) buborékcsomagolásban (polivinilklorid (PVC)).

- Két darab fecskendő (5 ml; polipropilén).
- Két darab tű (rozsdamentes acél).

Az InductOs 12 mg-os csomag tartalma:

- Por injekciós üvegben (20 ml; I-es típusú üveg), gumidugóval (brómbutil).
- Oldószer injekciós üvegben (10 ml; I-es típusú üveg), gumidugóval (brómbutil).
- Egy darab mátrix (7,5 cm × 10 cm) buborékcsomagolásban (polivinilklorid (PVC)).
- Két darab fecskendő (10 ml; polipropilén).
- Két darab tű (rozsdamentes acél).

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az InductOs-t közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni. Az alfa-dibotermint csak az InductOs csomagban található oldószerrel és mátrixszal való elkészítést követően szabad használni.

A kész InductOs 1,5 mg/ml alfa-dibotermint tartalmaz.

Az InductOs nem alkalmazható 1,5 mg/ml-nél magasabb koncentrációban (lásd 4.9 pont).

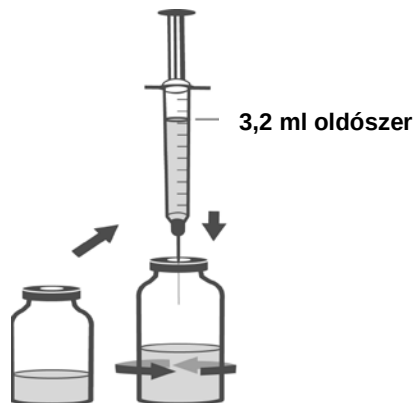
A készítmény előkészítése

A mátrix túltelítődését megelőzendő, fontos, hogy az alfa-dibotermint feloldása és a teljes szivacs megnedvesítése az alábbiak szerint történjék.

4 mg-os csomag:

Nem steril területen

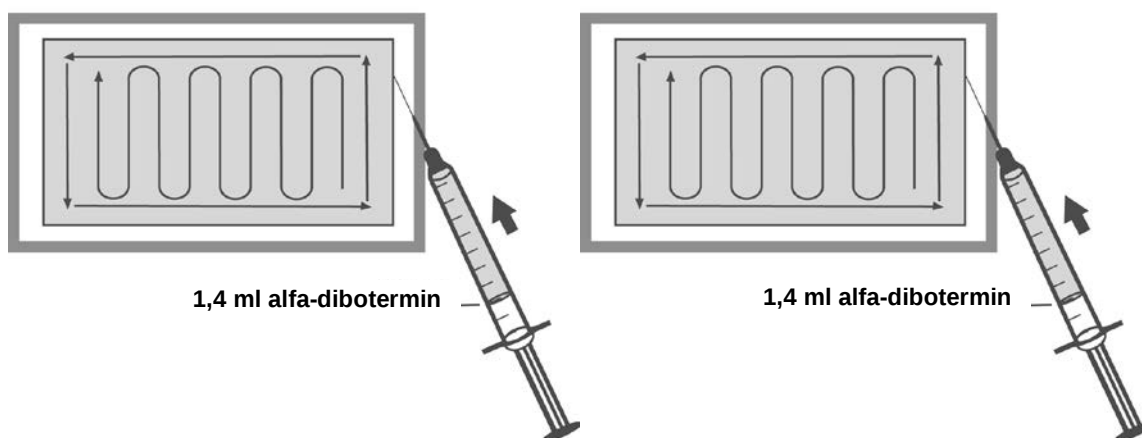
1. A sterilitás szabályait betartva helyezzünk egy fecskendőt, egy tűt és a mátrixot tartalmazó belső csomagolást steril területre.
2. Fertőtlenítsük az alfa-dibotermint és az oldószert tartalmazó injekciós üvegek zárókupakjait.
3. A csomagból fennmaradó fecskendő és tű segítségével és a 3,2 ml oldószerrel készítsük el az alfa-dibotermint tartalmazó injekciós üvegben az oldatot. Lassan fecskendezzük be az oldószert a liofilizált alfa-dibotermint tartalmazó injekciós üvegbe. Az oldódás elősegítése érdekében óvatosan, körkörös mozgassuk az injekciós üveget. Rázni nem szabad! Használat után dobjuk el a tűt és a fecskendőt.



4. Fertőtlenítsük a feloldott alfa-dibotermint tartalmazó injekciós üveg kupakját.

Steril területen

5. Nyissuk fel a mátrixot tartalmazó belső csomagolást, de hagyjuk a mátrixot a saját tálcájában.
6. Az első pontban említett fecskendő és tű segítségével, az aszeptikus átviteli technika szabályainak betartásával szívjunk ki a nem steril területen lévő injekciós üvegből 2,8 ml elkészített alfa-dibotermin oldatot, az injekciós üveget fejjel lefelé tartva, hogy megkönnyítsük a kiszívást.
7. Miközben a mátrix még mindig a saját tálcájában marad, EGYENLETESEN oszlassunk szét mindkét 2,5 cm × 5 cm-es mátrixon 1,4 ml alfa-dibotermin oldatot, amint azt az alábbi ábra mutatja.



8. Az elkészített InductOs felhasználása előtt LEGALÁBB 15 percet várni kell. Az elkészítés után az InductOs-t 2 órán belül fel kell használni.

12 mg-os csomag:

Nem steril területen

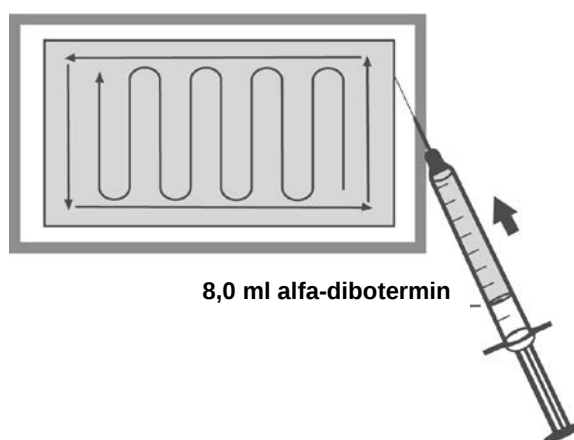
1. A sterilitás szabályait betartva helyezzünk egy fecskendőt, egy tűt és a mátrixot tartalmazó belső csomagolást steril területre.
2. Fertőtlenítsük az alfa-dibotermin és az oldószert tartalmazó injekciós üvegek zárókupakjait.
3. A csomagból fennmaradó fecskendő és tű segítségével és a 8,4 ml oldószerral készítsük el az alfa-dibotermin tartalmazó injekciós üvegben az oldatot. Lassan fecskendezzük be az oldószert a liofilizált alfa-dibotermin tartalmazó injekciós üvegbe. Az oldódás elősegítése érdekében óvatosan, körkörös mozgással az injekciós üveget. Rázni nem szabad! Használat után dobjuk el a tűt és a fecskendőt.



4. Fertőtlenítsük a feloldott alfa-dibotermint tartalmazó injekciós üveg kupakját.

Steril területen

5. Nyissuk fel a mátrixot tartalmazó belső csomagolást, de hagyjuk a mátrixot a saját tálcájában.
6. Az első pontban említett fecskendő és tű segítségével, az aseptikus átviteli technika szabályainak betartásával szívjunk ki a nem steril területen lévő injekciós üvegből 8,0 ml elkészített alfa-dibotermine oldatot, az injekciós üveget fejjel lefelé tartva, hogy megkönnyítsük a kiszívást.
7. Miközben a mátrix még mindig a saját tálcájában marad, EGYENLETESEN oszlassunk szét rajta az alfa-dibotermine oldatot, amint azt az alábbi ábra mutatja.



8. Az elkészített InductOs felhasználása előtt LEGALÁBB 15 percet várni kell. Az elkészítés után az InductOs-t 2 órán belül fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/226/001

EU/1/02/226/002

**9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. szeptember 9.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2012. július 20.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Egészségügyi szakembereknek szánt további oktató anyagok elérhetők a következő webcímen: [webcím helye] <és a/az <Tagállam> honlapon>.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover
Massachusetts 01810
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kiegészítő kockázatminimalizálási intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyetértésre kell jutnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási program tartalmát és formátumát illetően, ideértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztési módokat és a program minden más aspektusát.

Az oktatási program célja:

- hogy felhívja a figyelmet a heterotop ossificatioval és a gyógyszerelési hibákkal, valamint az InductOs helytelen alkalmazásával kapcsolatos kockázatokra, és hogy útmutatást adjon a kockázatok kezelését illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani a következő oktatócsomagot minden egészségügyi szakember számára, aki várhatóan alkalmazni fogja az InductOs-t valamennyi olyan tagállamban, ahol az InductOs forgalomban van:

- egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás;
- Egészségügyi szakembereknek szóló képzési anyag;

Az egészségügyi szakembereknek szóló képzési anyagnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az InductOs – az alkalmazási előírásból származó – alkalmazási eljárásainak részletes leírása, továbbá azoknak az intézkedéseknek a leírása, amelyeket a gyógyszerelési hibák és a helytelen alkalmazás megelőzése, illetve a heterotop ossificatio kockázatának minimálisra csökkentése érdekében meg kell tenni.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ A 4 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE

InductOs 1,5 mg/ml por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz
alfa-dibotermint

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 4 mg alfa-dibotermint tartalmaz. Feloldás után az InductOs 1,5 mg/ml alfa-dibotermint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok

Por: szacharóz, glicin, glutaminsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és poliszorbát 80

Oldószer: injekcióhoz való víz

Mátrix: bovin I-es típusú kollagén

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz tartalma:

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 4 mg alfa-dibotermint

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 10 ml injekcióhoz való víz

2 db steril mátrix (2,5 x 5 cm-es)

2 db fecskendő (5 ml-es)

2 db tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Implantáció. Alkalmazás előtt olvassa el az alkalmazási előírást.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/226/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TÁLCA FELSŐ FEDELÉN LÉVŐ CÍMKE A 4 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN****1. A GYÓGYSZER NEVE**

InductOs 1,5 mg/ml por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz
alfa-dibotermint

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 4 mg alfa-dibotermint tartalmaz. Feloldás után 1,5 mg/ml alfa-dibotermint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok

Por: szacharóz, glicin, glutaminsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és poliszorbát 80

Oldószer: injekcióhoz való víz

Mátrix: bovin I-es típusú kollagén

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz tartalma:

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 4 mg alfa-dibotermint

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 10 ml injekcióhoz való víz

2 db steril mátrix (2,5 x 5 cm-es)

2 db fecskendő (5 ml-es)

2 db tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Implantáció. Alkalmazás előtt olvassa el az alkalmazási előírást.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/226/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

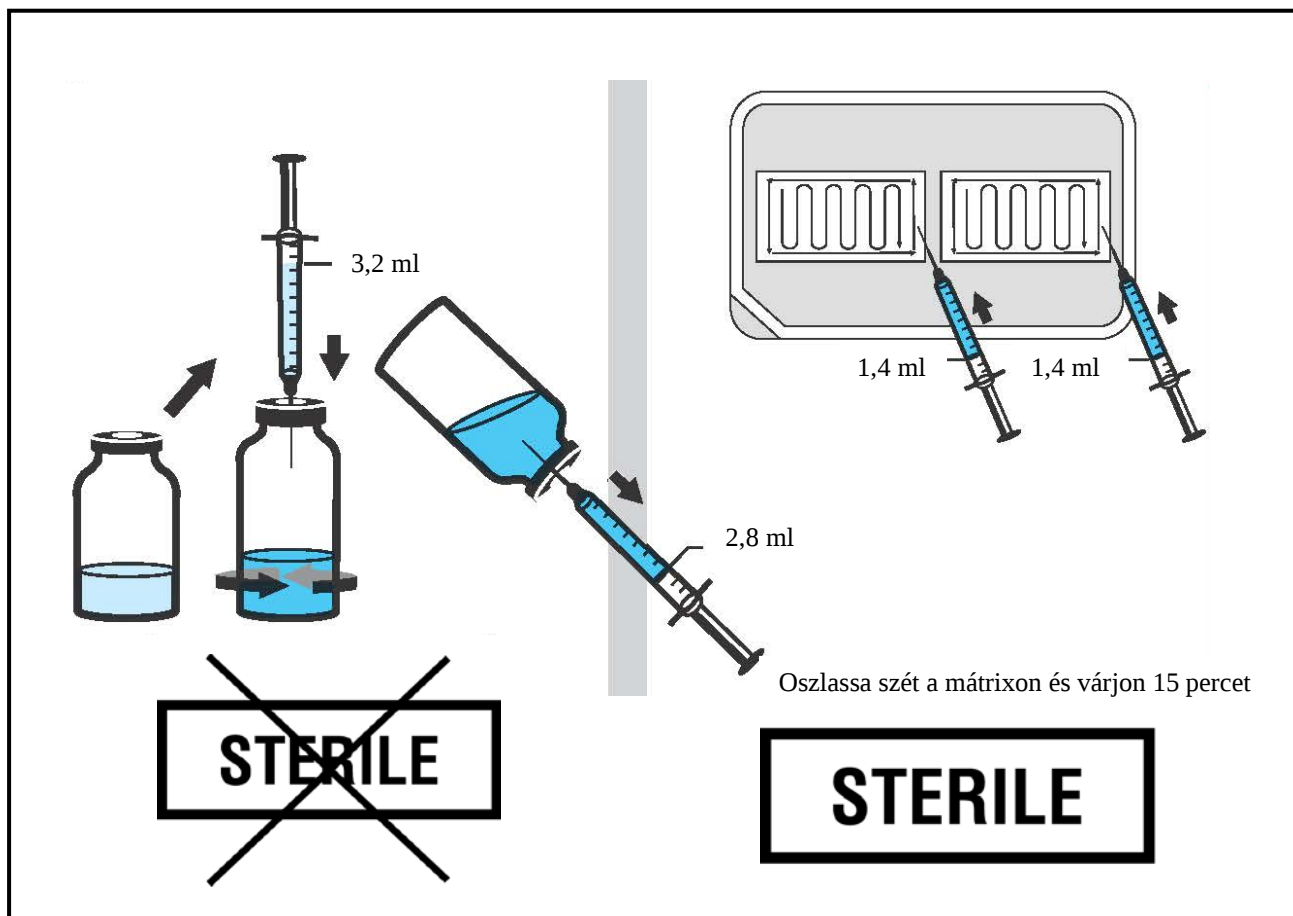
Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA FEDELÉN LÉVŐ CÍMKE HÁTOLDALÁN A 4 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PROTEIN INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE A 4 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por az InductOs 1,5 mg/ml-hez
alfa-dibotermin
Implantáció

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 mg alfa-dibotermin.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medtronic BioPharma B.V.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE A 4 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer InductOs-hoz
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medtronic BioPharma B.V.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MÁTRIX CÍMKE A 4 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Mátrix az InductOs 1,5 mg/ml-hez
Bovin I-es típusú kollagén

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Implantáció. Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: lásd a hátoldalon

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: lásd a hátoldalon

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 db steril mátrix (2,5 x 5 cm).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

7. HÁTOLDAL

{szám}

{ÉÉÉÉ HH}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ KARTONDOBOZ A 12 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN****1. A GYÓGYSZER NEVE**

InductOs 1,5 mg/ml por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz
alfa-dibotermint

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 12 mg alfa-dibotermint tartalmaz. Feloldás után az InductOs 1,5 mg/ml alfa-dibotermint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok

Por: szacharóz, glicin, glutaminsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és poliszorbát 80

Oldószer: injekcióhoz való víz

Mátrix: bovin I-es típusú kollagén

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz tartalma:

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 12 mg alfa-dibotermint

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 10 ml injekcióhoz való víz

1 db steril mátrix (7,5 x 10 cm-es)

2 db fecskendő (10 ml-es)

2 db tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Implantáció. Alkalmazás előtt olvassa el az alkalmazási előírást.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/226/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TÁLCA FELSŐ FEDELÉN LÉVŐ CÍMKE A 12 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN****1. A GYÓGYSZER NEVE**

InductOs 1,5 mg/ml por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz
alfa-dibotermint

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 12 mg alfa-dibotermint tartalmaz. Feloldás után 1,5 mg/ml alfa-dibotermint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok

Por: szacharóz, glicin, glutaminsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és poliszorbát 80

Oldószer: injekcióhoz való víz

Mátrix: bovin I-es típusú kollagén

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz tartalma:

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 12 mg alfa-dibotermint

1 db injekciós üveg, melynek tartalma: 10 ml injekcióhoz való víz

1 db steril mátrix (7,5 x 10 cm-es)

2 db fecskendő (10 ml)

2 db tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Implantáció. Alkalmazás előtt olvassa el az alkalmazási előírást.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/226/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

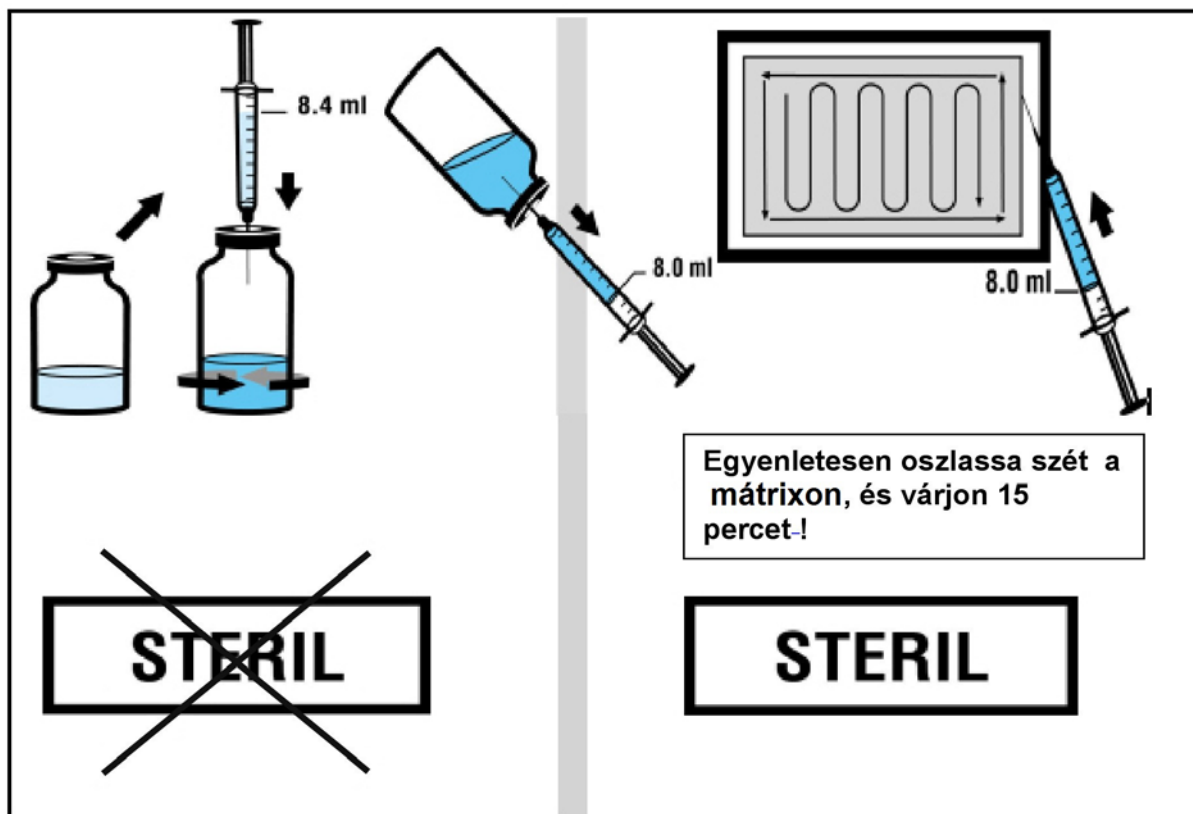
Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA FEDELÉN LÉVŐ CÍMKE HÁTOLDALÁN A 12 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PROTEIN INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE A 12 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Por az InductOs 1,5 mg/ml-hez
alfa-dibotermin
Implantáció

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

12 mg alfa-dibotermin.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medtronic BioPharma B.V.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE A 12 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer InductOs-hoz
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medtronic BioPharma B.V.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MÁTRIX CÍMKE A 12 MG-OS CSOMAG ESETÉBEN

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Mátrix az InductOs 1,5 mg/ml-hez
Bovin I-es típusú kollagén

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Implantáció. Alkalmazás előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: lásd a hátoldalon

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: lásd a hátoldalon

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 db steril mátrix (7,5 x 10 cm).

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

7. HÁTOLDAL

{szám}

{ÉÉÉÉ HH}

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: információk a felhasználó számára

InductOs 1,5 mg/ml por, oldószer és mátrix implantációs mátrixhoz alfa-dibotermin

Mielőtt elkezdi kezelni ezzel a gyógyszerrel, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az InductOs és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az InductOs alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az InductOs-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az InductOs-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az InductOs és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az InductOs hatóanyaga az alfa-dibotermin. Ez a testben természetes úton keletkező csont morfogenetikus fehérje-2 (BMP-2) nevű fehérje másolata, amely új csontszövet kialakulását segíti elő. Az InductOs alkalmazható az ágyéki gerinc csigolyáinak összezsontosodását elősegítő vagy a sípcsonttörések gyógyulása érdekében végzett műtétek során.

Ágyéki gerinc csigolyáinak összezsontosodását segítő műtét

Ha Önnek a porckorong-betegsége következtében sokat fáj a dereka, és egyéb kezelések nem bizonyultak hatásosnak, Önnek szóba jön az ágyéki gerinc csigolyáinak összezsontosodását elősegítő műtét elvégzése. Az InductOs a csípőlapátjából kiveendő, átültetésre szánt csontdarab helyett használható. Ezzel elkerülhetők az átültetésre szánt csontdarab műtéti kivételével járó problémák és fájdalmak.

Ha az InductOs-t az ágyéki gerinc csigolyáinak összezsontosodását elősegítő műtét során alkalmazzák, akkor egy orvostechnikai eszközt is használnak, ami korrigálja a gerinc helyzetét. Ha az orvostechnikai eszközzel kapcsolatosan bármilyen kérdése lenne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Sípcsonttörés

Ha eltört a sípcsontja, az InductOs-t azért alkalmazzák, hogy segítse a törés gyógyulását, és csökkentse annak esélyét, hogy újabb műtéti beavatkozás elvégzésére legyen szükség. A készítményt a sípcsontok törése esetén alkalmazott hagyományos kezelés kiegészítésére használják.

2. Tudnivalók az InductOs alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az InductOs-t

- ha allergiás az alfa-diboterminre, a bovin (szarvasmarha) kollagénnre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha még növényben van (a csontnövekedése még nem zárult le);

- ha aktív fertőzés zajlik a műtét helyén;
- ha a kezelőorvosa úgy véli, hogy a törés helyén nem megfelelő a vérellátás;
- ha a csonttörése valamilyen alapbetegséggel (pl. Paget-kór vagy daganatos betegség) függ össze;
- ha Önnél rosszindulatú daganatos betegséget diagnosztizáltak vagy amiatt kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések, melyeket meg kell beszélnie kezelőorvosával:

- Tájékoztatnia kell kezelőorvosát arról, ha Önnek autoimmun megbetegedése van, pl. reumatoid arthritisz, szisztémás lupusz eritematózus, szkleroderma, Sjögren-szindróma vagy dermatomiozitisz/polimiozitisz.
- Tájékoztatnia kell kezelőorvosát minden csontrendszeret érintő betegségről.
- Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha kórtörténetében rosszindulatú daganatos betegség szerepel.
- A készítményt nem szabad bizonyos csonttípusokra közvetlenül ráhelyezni. A sebész tudja, melyek ezek a csontok.
- Az InductOs alkalmazása a környező szövetekben csontképződést idézhet elő (heterotop osszifikáció), ami szövődmények kialakulásához vezethet.
- Néhány betegnél a helyi folyadékgyülem következtében idegi fájdalom alakulhat ki, amely a folyadék leszívását vagy műtéti beavatkozás általi eltávolítását teheti szükségessé.
- A betegek egy részénél ellenanyag képződhet (a saját szervezet állítja elő, hogy az idegen szervezetből származó fehérjék ellen küzdjön) az InductOs szal szemben. Noha mindeddig káros hatásokról nem számoltak be, a hosszú távú hatások nem ismeretesek.
- Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha vese- vagy májbetegségben szenved.
- Azon betegek esetén, akiknél a gerinc felső (nyaki) részén történt műtét kapcsán alkalmaztak InductOs t, helyi duzzanatról számoltak be, mely esetenként légzési nehézséget is okozott. Az InductOs biztonságossága és hatásossága a nyaki gerinc sebészetében még nem bizonyított, és ilyen esetekben az InductOs t nem szabad alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és az InductOs

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Terhesség és szoptatás

Az InductOs terhességre gyakorolt hatásai nem ismertek. A készítmény alkalmazása terhesség esetén nem javasolt.

Nem ismert, hogy az InductOs átjut-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszerrel történő kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az InductOs nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az InductOs szarvasmarha eredetű (bovin) kollagént tartalmaz

A betegek egy részénél ellenanyag (megvédi a szervezetet az idegen fehérjékkel szemben) képződhet az alfa-diboterminnel vagy a gyógyszerben lévő kollagénnel szemben. A klinikai vizsgálatokban a kollagén elleni ellenanyag jelenlétét nem lehetett mellékhatások, pl. allergiás reakciók megjelenésével összefüggésbe hozni, és nem sikerült kimutatni, hogy csökkentette volna az InductOs hatásosságát. Ha úgy gondolja, hogy Ön allergiás a kollagénnel, beszéljen erről kezelőorvosával.

Az InductOs nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per maximális adag (két 12 mg-os csomag) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az InductOs-t?

Kezelőorvosa a műtét közben fogja az InductOs-t beültetni. A műtő személyzete a műtőben készíti elő az InductOs-t. A port a steril vízzel fel kell oldani, és az oldattal a szivacsot át kell itatni. A nedves szivacsot ezután oda ültetik be, ahol a csontnövekedést várják. Idővel a szivacs fokozatosan felszívódik, ahogyan új csont képződik.

Ha az ágyéki csigolyáinak összecsontosodását elősegítő műtét elvégzése során alkalmazzák Önnél az InductOs-t, a sebész először eltávolítja a fájdalmat okozó, károsodott csigolyaközi porckorongot, és InductOs-szal töltött orvostechnikai eszközzel pótolja azt. Az orvostechnikai eszköz korrigálja a gerince helyzetét, míg az InductOs biztosítja a két csigolya jó helyzetben történő végleges összecsontosodását.

A törött sípcsont műtete során a sebész a törött csont köré fekteti az InductOs-t. A sebész eldönti, hogy mennyi InductOs-t kell, hogy kapjon, ami a törés nagyságától és a tört csontok számától függ. Rendszerint egy 12 mg-os csomag elegendő egy törés kezelésére, ugyanakkor egyszerre legfeljebb két 12 mg-os csomag használható fel.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, ha a gerince felső (nyaki) részén végzett műtét során alkalmazott InductOs-kezelés után az adott helyen duzzanat alakul ki, ugyanis ez légzési nehézséget okozhat. Ennek a mellékhatásnak nem ismert a gyakorisága, és a rendelkezésre álló adatokból nem lehet megbecsülni.

További mellékhatások

Csigolyák összecsontosodását segítő műtét az alsó háti szakaszon

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
További csontnövekedés, az orvostechnikai eszköz elmozdulása, helyi folyadékgyülem és a hátból a lábba kisugárzó fájdalom (idegzsába)
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
Fokozott csontlebonlás és ideggyulladás

Sípcsonttörés

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
Helyi fertőzés
- Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Helyi folyadékgyülem
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
Fokozott csontlebonlás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások

bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban

5. Hogyan kell az InductOs-t tárolni?

Önnek nem kell tárolnia a készítményt.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az InductOs

- Az InductOs készítmény hatóanyaga: 4 mg (4 mg-os csomag) vagy 12 mg (12 mg-os csomag) alfa-dibotermin (más néven rekombináns humán csont morfogenetikus fehérje-2).
- Egyéb összetevők: szacharóz, glicin, glutaminsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és poliszorbát 80, injekcióhoz való víz és I-es típusú bovin (szarvasmarha) kollagén.

Milyen az InductOs külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az InductOs-t kezelőorvosa egy implantációs készlet formájában kapja meg, amit műtét közben kell a szervezetbe beültetnie.

- Az alfa-dibotermin fehér por, injekciós üvegben.
- Az injekcióhoz való víz tiszta, színtelen folyadék, injekciós üvegben.
- A szivacs fehér színű, műanyag buborékcsomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.