

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

InductOs 1,5 mg/ml pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricē pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 4 mg (4 mg iepakojums) vai 12 mg (12 mg iepakojums) alfa dibotermīna (dibotermīna alfa). Pēc izšķīdināšanas InductOs satur 1,5 mg/ml alfa dibotermīna.

Alfa dibotermīns (rekombinētas cilvēka kaulu morfoģenētiskas olbaltumvielas-2 (recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2; rhBMP-2)) ir cilvēka olbaltumviela, kas atvasināta no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricē pagatavošanai.

Pulveris ir balts. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums. Matrice ir balta.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

InductOs ordinē kā autogēnu kaulu implanta aizvietotāju viena mugurkaula posma savienošanai jostas vietā pieaugušajiem ar degeneratīvām disku slimībām, kuriem šis stāvoklis vismaz 6 mēnešus ir ārstēts bez ķirurģiskas iejaukšanās.

InductOs ordinē akūta lielā lielakaula lūzuma ārstēšanai pieaugušajiem kā palīg līdzekli standarta terapijai, ko izmanto atklātu kaulu lūzumu gadījumos un intramedulārai uzliekamai fiksācijai ar naglām.

Skatīt 5.1. apakšpunktu.

4.2 Devas un lietošanas veids

InductOs drīkst lietot tikai attiecīgi kvalificēts ķirurgs.

Devas

InductOs jā sagatavo precīzi saskaņā ar sagatavošanas norādījumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Piemēroto devu nosaka piepildītās matricē tilpums, kāds nepieciešams attiecīgajai indikācijai.

Ja ķirurģiskās atrades dēļ nepieciešama tikai daļa produkta, piepildītā matricē jāpiegriež vajadzīgajā lielumā, bet neizmantotā daļa jāizmet.

InductOs 4 mg iepakojuma dozēšanas tabula

InductOs piepildītās matricēs (4 mg iepakojums)	Piepildītās matricēs izmērs	Piepildītās matricēs tilpums	Piepildītās matricēs koncentrācija	Alfa dibotermīna deva
1 matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matricēs	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

InductOs 12 mg iepakojuma dozēšanas tabula

InductOs piepildītās matricēs daļa (12 mg iepakojums)	Piepildītās matricēs izmērs	Piepildītās matricēs tilpums	Piepildītās matricēs koncentrācija	Alfa dibotermīna deva
1/6 no matricēs	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 no matricēs	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 no matricēs	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Visa matrice	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Savienošanas operācija jostas daļā

Nepieciešamais InductOs tilpums ir atkarīgs no starpskriemeļu diska telpas un savienošanai jostas vietā paredzētās(-o) ierīces(-ču) izmēra, formas un iekšējā tilpuma. Jāuzmanās, lai produktu nesaspiestu un neiepildītu lielāku apjomu par jauna kaula veidošanās procesam paredzēto (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Starpskriemeļu diska telpā parasti izmanto 4 mg (2,7 cm³ no piepildītās matricēs) InductOs. Maksimālā starpskriemeļu diska telpā ievadāmā deva nedrīkst pārsniegt 8 mg (5,3 cm³ no piepildītās matricēs). InductOs jāievada savienošanai jostas vietā paredzētajā(-s) ierīcē(-s) vai starpskriemeļu diska telpas priekšējā daļā.

Akūta lielā lielakaula lūzuma operācija

Implantējamais InductOs tilpums ir atkarīgs no lūzuma anatomijas un iespējas pārsegt brūci bez produkta pārliecīga noblīvējuma vai spiedoša pārsēja. Parasti vienas lūzuma vietas ārstēšanai tiek izmantots viena 12 mg iepakojuma saturs. Maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 24 mg (2 pilnas 12 mg iepakojuma matricēs).

Pediātriskā populācija

InductOs drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zāles ievada implantācijas procedūrā.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Ja neievēro norādījumus par InductOs lietošanas veidu, var pasliktināties InductOs drošums un efektivitāte.

Lai rīkotos ar InductOs, jālieto ķirurģiskās kņabes. Apstrādes un implantācijas laikā līdz minimumam jāsamazina šķidruma zudums no matricēs. Nedrīkst saspiest.

Savienošanas operācija jostas daļā

Šai indikācijai InductOs nedrīkst izmantot vienu pašu, bet tas jāievada kopā ar apstiprinātu (ar CE zīmi marķētu) ierīci savienošanai jostas vietā. Saderība pierādīta ar titānu, poliēterēterketonu (PEEK) un allotransplantāta kaulu.

Jāievēro piesardzība un uzmanība, lai nepārpildītu ierīci savienošanai jostas vietā un/vai starpskriemeļu diska telpas priekšējo daļu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms implantācijas

4 mg iepakojums:

Matrici sagriež 2 vienādās daļās, katru pa 2,5 x 5 cm.

12 mg iepakojums:

Matrici veido 1 gabals, izmēri 7,5 cm x 10 cm. Lai palīdzētu devas izvēlē, piepildīto matrici sagriež 6 vienādās daļās (apmēram 2,5 x 5 cm). Izvēlētās daļas pēc vajadzības var sagriezt sīkāk.

Savienošanai jostas vietā paredzētās ierīces dobajā daļā uzmanīgi un neblīvējot jāpiepilda InductOs apjoms, kas atbilst ierīces iekšējam tilpumam.

Implantācija

Kā paredz standarta prakses principi, disku materiāls un mugurkaula skriemeļu gala plāksnīšu skriemeļdaļa jānoņem, saglabājot gala plāksnīšu kortikālās daļas, un jāaptur asiņošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Norādījumus, kā implantēt ierīci savienošanai jostas vietā, lūdzam skatīt ražotāja izdotajā lietošanas instrukcijā.

Gadījumos, kad iespējams tieši piekļūt mugurkaula kanālam un/vai nerva saknei(-ēm), InductOs nedrīkst implantēt savienošanai jostas vietā paredzētās ierīces aizmugurē. Ja iespējama šķidruma noplūde mugurkaula kanālā un/vai nerva saknē, starp matrici un nervu audiem jāizveido fiziska barjera no, piemēram, vietējā kaula vai allotransplantāta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc implantācijas

Kad InductOs un ierīce(-s) savienošanai jostas vietā ir implantēti, nedrīkst skalot starpskriemeļu diska telpas iekšpusi. Starpskriemeļu diska telpas ārpuse, ķirurģiskās darbības zona skalojama pēc vajadzības, un viss no piepildītās matricas izplūdušais šķidrums ir jāaizskalo.

Ja nepieciešama ķirurģiskā drena, tā izvietojama tālāk no implantācijas vietas vai labākajā gadījumā vienu kārtu virs implantācijas vietas.

Akūta lielā lielakaula lūzuma operācija

Pirms implantācijas

Pirms InductOs implantācijas pilnīgi jāpabeidz lūzuma savienošana, fiksācija un jāaptur asiņošana.

InductOs pēc vajadzības jāsaloka vai jāsagriež pirms implantēšanas.

Implantācija

InductOs implantē pēc standarta procedūras, ko izmanto kaulu un brūču ķirurģijā, pabeigšanas (t. i., mīksto audu sašūšanas laikā).

Cik vien iespējams, pieejamais lūzuma virsmas laukums (lūzuma līnijas un bojājumi) jānosedz ar InductOs. InductOs jāuzliek tā, lai tas savienotu lūzuma rajonu un veidotu labu saskari ar lielākajiem proksimālajiem un distālajiem fragmentiem.

InductOs var novietot tukšā vietā (ievietot brīvi), salocīt, sarullēt vai aptīt atkarībā no tā, kā nepieciešams lūzuma ģeometrijai. InductOs nenodrošina mehānisku stabilitāti un nav izmantojams, lai aizpildītu spraugu, kas pakļauta spiedienam.

Pēc implantācijas

Kad InductOs ir implantēts, brūci skalot nedrīkst.

Ja ir nepieciešama ķirurģiskā drena, drena jānovieto tālāk no implantācijas vietas vai labākajā gadījumā vienu kārtu virs implantācijas vietas.

Lai efekts būtu maksimālais iespējamais, ir svarīgi pilnībā pabeigt mīksto audu sašūšanu, kas seko InductOs implantācijai.

4.3 Kontrindikācijas

InductOs ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- nenobriedušu skeleta struktūru;
- jebkādu aktīvu ļaundabīgu audzēju, vai pacientiem, kas saņem ārstēšanu pret ļaundabīgiem audzējiem;
- aktīvu infekciju operācijas vietā;
- stabilu noslēgtas fasciālās telpas sindromu vai noslēgtas fasciālās telpas sindroma neirovaskulārām atlikumparādībām;
- patoloģisku lūzumu, ko novēro (bet ne tikai) Pedžeta slimības laikā vai kaulos ar metastāzēm.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja neievēro 6.6. apakšpunktā sniegtās instrukcijas par produkta sagatavošanu un 4.2. apakšpunktā sniegtās instrukcijas par lietošanas veidu, var pasliktināties InductOs lietošanas drošums un efektivitāte.

Mugurkaula kakla daļas operācija

InductOs lietošanas drošums un efektivitāte mugurkaula kakla daļas operāciju laikā nav pētīti, un šādos gadījumos InductOs lietot neiesaka. Ir ziņots par lokalizētas tūsкас gadījumiem, kas saistīti ar InductOs lietošanu pacientiem, kuriem bijusi mugurkaula operācija kakla apvidū. Tūska radās novēloti, un parasti to novēroja pirmajā pēcoperācijas nedēļā. Dažos gadījumos tūska bija pietiekami smaga, lai izraisītu nopietnas izmaiņas elpceļos.

Ļaundabīgi audzēji

InductOs nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē novēroti ļaundabīgi audzēji vai ir aizdomas par tiem lietošanas vietā (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Heterotopiska pārkaulošanās

InductOs izmantošana var izraisīt heterotopisku pārkaulošanos implantācijas vietā un/vai apkārtējos audos, radot komplikācijas.

Kaulu resorbcijas pastiprināšanās

Radioloģisku izmeklējumu dati liecina, ka InductOs var izraisīt apkārtējo trabekulāro kaulu uzsūkšanos. Tādēļ klīnisko pētījumu datu trūkuma dēļ produktu nedrīkst tieši aplicēt uz trabekulārā kaula, jo pārejoša kaulu resorbcija var radīt kaulu trausluma risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma uzkrāšanās

Saistībā ar InductOs izmantošanu saņemti ziņojumi par šķidruma uzkrāšanos (pseudocistas, lokalizēta tūska, izplūšana implantācijas vietā); dažkārt tas iekapsulējies, bet dažos gadījumos nospiedis nervu un izraisījis sāpes. Ja simptomi neizzūd, iespējams, būs nepieciešama klīniska iejaukšanās (aspirācija un/vai ķirurģiska izņemšana) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imūnā atbildes reakcija

Ir konstatēts, ka gan alfa dibotermīns, gan I tipa liellopu kolagēns pacientiem izraisa imūnās atbildes reakcijas.

Antivielas pret alfa dibotermīnu: klīniskajos pētījumos pacientiem ar savienojumu mugurkaulā 1,3% pacientu, kuriem implantēja InductOs, attīstījās antivielas pret alfa dibotermīnu; salīdzinājumam: pacientiem ar autogēnu kaulu implantu tās novēroja 0,8% gadījumu. Garo kaulu lūzumu pētījumos 6,3% pacientu, kam implantēja alfa dibotermīnu ar I tipa liellopu kolagēna matrici, attīstījās antivielas pret alfa dibotermīnu, salīdzinot ar 1,3% kontroles grupā. Visiem pacientiem, kuriem pārbaudīja antivielas pret kaulu morfoģenēzes olbaltumvielas 2 neitralizēšanos, testa rezultāts bija negatīvs.

Antivielas pret I tipa liellopu kolagēnu: klīniskajos pētījumos pacientiem ar savienojumu mugurkaulā 13,5% pacientu, kuriem implantēja InductOs, attīstījās antivielas pret I tipa liellopu kolagēnu; salīdzinājumam: pacientiem ar autogēnu kaulu implantu tās novēroja 14,3% gadījumu. Garo kaulu lūzumu pētījumos 13,0% pacientu, kam implantēja alfa dibotermīnu ar I tipa liellopu kolagēna matrici, attīstījās antivielas pret I tipa liellopu kolagēnu, salīdzinot ar 5,3% pacientu kontroles grupā. Nevienam no pacientiem ar pozitīviem titriem uz I tipa liellopu kolagēnu neattīstījās krusteniski reaģējošas antivielas pret I tipa cilvēka kolagēnu.

Nevar izslēgt neitralizējošo antivielu vai paaugstinātas jutības veida reakciju attīstīšanos, lai gan klīniskajos pētījumos nav pierādīta to saistība ar klīniskajiem rezultātiem vai iespējamajām nevēlamajām blakusparādībām. Iespējamās imūnās atbildes reakcijas uz produktu jāapsver gadījumos, kad kāda nevēlama blakusparādība sagaidāma uz imunoloģiska riska pamata. Īpaši jāizvērtē risks un ieguvums pacientiem, kas agrāk saņēmuši kolagēna injekcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pieredzes trūkuma dēļ atkārtota InductOs izmantošana nav ieteicama.

Īpašas pacientu grupas

Nav noteikta InductOs lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar zināmām autoimūnām slimībām. Šīs autoimūnās slimības ietver reimatoīdo artrītu, sistēmisko sarkano vilkēdi, sklerodermiju, Sjorgena sindromu un dermatomiozītu/polimiozītu.

Nav noskaidrota InductOs drošība un efektivitāte pacientiem ar metaboliskām kaulu slimībām.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu, nieru vai sirds darbības traucējumiem.

Ārstam rūpīgi jāapsver riski un ieguvumi katram atsevišķam pacientam pirms InductOs lietošanas, ja pacients pieskaitāms kādai no šīm īpašajām pacientu grupām. Ir ieteicams uzmanīgi novērot pacientu attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām un veiksmīgu ārstēšanas rezultātu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija maksimālajā devā (divos 12 mg iepakojumos), t. i., tās gandrīz nemaz nesatur nātriju.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā savienošanai jostas vietā

Nav noskaidrots InductOs drošums un efektivitāte šādos gadījumos:

- izmantojot ar savienošanai ķermenī paredzētām ierīcēm, kas nav izgatavotas no titāna, PEEK vai kaula;
- implantējot tās citur, ne tikai mugurkaula jostas daļā;
- izmantojot citas ķirurģiskās tehnikas, ne savienošanu jostas vietā.

Lai izvairītos no pastiprinātas InductOs farmakoloģiskās iedarbības, jāievēro piesardzība un uzmanība, lai nepārpildītu ierīci savienošanai jostas vietā un/vai starpskriemeļu diska telpas priekšēju daļu.

Heterotopiska pārkaulošanās

Kaulu formveide ārpus starpskriemeļu diska telpas nav vēlama, jo tāda iejaukšanās var kaitīgi ietekmēt lokālās neirovaskulārās struktūras.

Klīniskajos pētījumos, kad deģeneratīva diska slimība tika ārstēta savienošanas procedūrā jostas vietas aiz mugures daļā, izmantojot alfa dibotermīnu, DT skenēšanā tika novērota aiz mugures kaulu veidošanās. Dažos gadījumos sekas var būt nerva saspiešana, kas, iespējams, jānovērš ķirurģiski (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc piesardzībai jāizveido fiziska barjera starp matrici un nervu audiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ierīces pārvietošanās

Pēc InductOs izmantošanas mugurkaula savienošanas operācijā ierīce var pārvietoties, tāpēc, iespējams, būs jāveic vēl viena operācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā akūtu lielā lielakaula lūzumu gadījumā

InductOs ir paredzēts lietošanai sekojošiem pacientiem:

- adekvātai lūzumu novēršanai un stabilizēšanai, nodrošinot mehānisku stabilitāti;
- ar atbilstošu neirovaskulāru stāvokli (piemēram, bez noslēgtas fasciālās telpas sindroma, ar mazu amputācijas risku);
- ar atbilstošu hemostāzi (t. i., relatīvi sausas implantācijas vietas nodrošināšana);
- bez lieliem garo kaulu segmentu defektu labojumiem, kuru gadījumā var rasties būtiska mīksto audu kompresija.

Implantu drīkst lietot tikai lūzuma vietā pacientiem, kurus adekvāti novēro un rūpīgi kopj (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Informācija par efektivitāti ir pieejama vienīgi no kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem, kuros atklāti lielā lielakaula lūzumi tika ārstēti, lietojot intramedulāro fiksāciju ar naglām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskā pētījumā, kura laikā kanāls tika paplašināts ar rīvurbi, līdz sajūtama kortikālā slāņa vibrēšana, InductOs pacientu grupā novēroja paaugstinātu infekcijas līmeni salīdzinājumā ar standarta aprūpes kontroles grupu (skatīt apakšpunktu 4.8). InductOs lietošana kopā ar uzliekamu fiksāciju ar naglām atklāta lielā lielakaula lūzuma ārstēšanā nav ieteicama.

InductOs nav mehāniski izturīgs, un iespējamās kompresijas dēļ spraugu nedrīkst pilnīgi piepildīt. Garo kaulu lūzumu un mīksto audu terapijas procedūrai jābalstās uz standarta paņēmieniem, ieskaitot infekcijas kontroli.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Alfa dibotermīns ir olbaltumviela, to nevar identificēt vispārējā cirkulācijā, un ir maz ticams, ka ir iespējama zāļu savstarpējā farmakokinētiskā mijiedarbība.

Klīniskajos pētījumos par akūtiem lielā lielakaula lūzumiem kopskaitā vairāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar InductOs un līdztekus 14 dienas pēc kārtas lietoja NSPL, tika novērotas ar brūču dzīšanu (piemēram, brūču drenāža) saistītas vieglas vai vidēji smagas blakusparādības, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar InductOs un kuri nelietoja NSPL. Lai gan pacientu atveseļošanās tas neietekmēja, nevar izslēgt mijiedarbību starp NSPL un InductOs.

Informācija no klīniskajiem pētījumiem par lielā lielakaula akūtiem lūzumiem liecina, ka InductOs lietošana pacientiem, kas saņem glikokortikoidus, nav saistīta ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Neklīniskajos pētījumos vienlaicīga glikokortikoidu lietošana nomāca kaulu atjaunošanos (mērītas izmaiņas % pēc kontroles), bet netika izmainīta InductOs iedarbība.

In vitro pētījuma dati rāda, ka alfa dibotermīns saistās pie fibrīna bāzes hemostāzes līdzekļiem vai blīvējošām saistvielām. Šādu produktu izmantošana InductOs tuvumā nav ieteicama, jo tas var izraisīt kaulu veidošanos hemostāzes līdzekļu uz fibrīna bāzes vai blīvējošu saistvielu implantācijas vietā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa dibotermīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tā kā nav zināms iespējamais risks auglim, ko izraisa neitralizējošo antivielu pret alfa dibotermīnu veidošanās, InductOs grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvajā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav informācijas par to, vai alfa dibotermīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Ņemot vērā produkta veidu, sistēmiska ietekme uz zīdaini, ko baro ar krūti, nav sagaidāma, tomēr risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai atturēties no terapijas ar InductOs jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos ietekme uz fertilitāti nav konstatēta. Klīniski dati nav pieejami; iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

InductOs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Visbiežāk novērotā InductOs nevēlamā blakusparādība pēc savienošanas operācijas jostas vietā bija radikulopātija, bet pēc akūta lielā lielakaula lūzuma operācijas – lokāla infekcija. Vissmagākā nevēlamā blakusparādība ir lokalizēta tūska, veicot mugurkaula kakla daļas operāciju. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežumu neietekmēja dzimums, vecums vai rase.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījuma tabula

Klīniskajos pētījumos InductOs ir saņēmuši vairāk nekā 1700 pacientu. Pētījumos par garo kaulu lūzumiem InductOs ir saņēmuši vairāk nekā 500 pacienti. Pētījumos par savienošanu jostas vietā vairāk nekā 600 pacientu saņēma InductOs. Pārējie pacienti piedalījās pētījumos ar InductOs saistībā ar indikācijām, kuras pašlaik ES nav apstiprinātas. Šie dati ir papildināti ar informāciju par InductOs lietošanu vispārējā populācijā.

Turpmāk ievietotajā tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuru terapijā izmantoja InductOs. Sastopamības biežums ir definēts, izmantojot šādus biežuma rādītājus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); neviena nevēlamā blakusparādība netika novērota ar biežumu: retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$) vai ļoti reti ($< 1/10,000$).

InductOs lietošanas pēcreģistrācijas periodā novēroto nevēlamo blakusparādību biežumu nevar noteikt, jo par šo blakusparādību rašanos ziņots nenoteikta lieluma populācijās.

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums		
	Ļoti bieži	Bieži	Nevar noteikt
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Ierīces pārvietošanās ^{1*} Šķidruma uzkrāšanās ^{2*}	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Heterotopiska pārkaulošanās ^{1, 3*}	Osteolīze* Pastiprināta kaulu resorbcija*
Nervu sistēmas traucējumi		Radikulopātija ^{1, 4}	
Infekcijas un infestācijas	Lokāla infekcija ^{5*}		

¹ Novērots, izmantojot savienošanai jostas daļā.

² Šķidruma uzkrāšanās ietver lokalizētu tūsku, pseidocistu un izplūšanu implantācijas vietā.

³ Heterotopiska pārkaulošanās ietver labdabīgu izaugumu ārpus kaula, pārkaulošanos ārpus skeleta, pēcoperācijas heterotopisku pārkalķošanas, kaulu pastiprinātu veidošanos un implantācijas vietas pārkalķošanas.

⁴ Radikulopātija ietver radikulītu, radikulopātiju jostas vietā, radikulāras sāpes, radikulītu gurnu zonā, radikulopātiju un išiasu.

⁵ Novērots, lietojot akūtu lielā lielakaula lūzumu gadījumos.

* Papildu informācija sniegta turpmāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Jaunu kaulu veidošanās un kaulu pārveidošanās

Alfa dibotermīna farmakoloģiskās darbības mehānisma daļa ietver kaulu pārveidošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šis mehānisms ietver gan kaulu resorbciju, gan veidošanos. Dažos gadījumos šo procesu pastiprināšanās var izraisīt komplikācijas, piemēram, nerva saspiešanu (heterotopiskas pārkaulošanās dēļ), kā arī ierīces pārvietošanos (saistībā ar kaulu resorbciju vai osteolīzi).

Radiogrāfiskajos izmeklējumos, kas veikti divu gadu klīniskajos novērošanas pētījumos par savienošanu jostas vietā, izmantojot aizmugures pieeju, redzamā heterotopiskā pārkaulošanās biežāk attīstījies pacientiem, ko ārstēja ar InductOs, ja salīdzina ar tiem, ko ārstēja ar autotransplantātu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šīs radiogrāfiskās atrades var būt asimptomātiskas vai simptomātiskas.

Šķidruma uzkrāšanās

Tā kā InductOs piemīt angiogēna aktivitāte, var uzkrāties šķidrums (pseudocista, lokāla tūska, izplūšana implantācijas vietā), dažreiz iespējama šķidruma iekapsulēšanās, kas izraisa nerva saspiešanu un/vai sāpes.

Izmantojot InductOs mugurkaula kakla daļas savienošanas operācijās, lokālu tūsku novēroja bieži. Tūska radās novēloti, un dažos gadījumos tā bija pietiekami smaga, lai izraisītu nopietnas izmaiņas elpceļos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lokāla infekcija

Klīniskā pētījumā, kura laikā intramedulārais kanāls tika paplašināts ar rīvurbi, līdz sajūtama kortikālā slāņa vibrēšana, lauztajam loceklim raksturīgu lokālu infekciju novēroja ļoti bieži ($\geq 1/10$ pacientiem). InductOs pacientu grupā infekciju novēroja biežāk nekā standarta aprūpes kontroles grupā (attiecīgi 19% pret 9%, skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot uzliekamo fiksāciju ar naglām, pētījumā konstatētais infekcijas gadījumu samērs ārstētajā grupā un kontroles grupā bija līdzīgs (attiecīgi 21% un 23%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā (t. i., alfa dibotermīnu pacients saņem stiprākā koncentrācijā vai lielākā daudzumā par ieteicamo) ārstēšanai jābūt uzturošai.

InductOs lietojums pacientiem operācijā mugurkaula kakla rajonā mazākā vai vienādā daudzumā kā pacientiem savienošanas operācijā jostas vietā saistīts ar ziņojumiem par lokalizētas tūskas gadījumiem; tie bija pietiekami smagi, lai izraisītu nopietnas izmaiņas elpceļos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, kaulu morfoģenētiskās olbaltumvielas, ATĶ kods: M05BC01

Alfa dibotermīns ir osteoinduktīva olbaltumviela, kuras iedarbības rezultātā implantācijas vietā tiek izraisīta jaunu kaulu audu rašanās. Alfa dibotermīns saistās ar receptoriem uz mezenhīmu šūnu virsmas un izraisa šūnu diferencēšanos par skrimšļu un kaulu veidojošām šūnām. Diferencētās šūnas no trabekulārā kaula sāk darboties kā kaulu matrice, tai pat laikā sākas asinsvadu invāzija. Kaula veidošanās process izplatās virzienā no implanta ārpusē uz centru, līdz viss InductOs implants tiek pārveidots par trabekulāro kaulu.

InductOs ievietošana trabekulārajā kaulā izraisa pagaidu resorbciju no implanta kaula apvidū, kurai seko aizvietošana ar jauniem, daudz blīvākiem kauliem. Kaula apvidus pārmodelēšanās veids ir atkarīgs no biomehāniskajiem spēkiem tajos. InductOs spēju veicināt kaulu pārveidošanos, iespējams, izraisa tā spēja apvienot bioloģiskos un biomehāniskos spēkus jaunā kaulā, kurus ierosina InductOs implants kaula apvidū. Inducēto kaulu radiogrāfiskā, biomehāniskā un histoloģiskā novērtēšana liecināja, ka to bioloģiskās un biomehāniskās funkcijas ir tādas pašas kā dabīgajam kaulam. Turklāt neklīniskie pētījumi liecināja, ka ar InductOs inducētie kauli, ja tie ir lūzuši, var paši atjaunoties tādā pat veidā kā dabīgie.

Neklīniskie pētījumi liecināja, ka InductOs izraisītā kaulu veidošanās ir pašlimitējošs process, kas veido veselu, vienotu kaula sistēmu. Visticamāk, ka šo pašlimitēšanos izraisa alfa dibotermīna trūkums implantācijas vietā, kā arī kaulu morfoloģisko olbaltumvielu (BMP) inhibitoru atrašanās apkārtējos audos. Attiecīgi, daži neklīniskie pētījumi liecināja par negatīvu atgriezeniskas reakcijas mehānismu molekulārā līmenī, kas limitē kaulu indukciju ar BMP.

Histoloģiskais materiāls no pētījumiem ar dzīvniekiem par savienošanas operācijām jostas vietā ar priekšēju vai aizmugures ķirurģisku pieeju liecina, ka alfa dibotermīns, ja to ķermenī ievada ar ierīcēm no titāna, PEEK vai allotransplantāta, ir bioloģiski saderīgs un konsekventi uzrāda teicamus

savienošanas rādītājus neatkarīgi no ķirurģiskās pieejas vai ierīces materiāla, turklāt audu fibrozes gadījumi ir retāki, salīdzinot ar autotransplantātu.

Klīniskie farmakoloģiskie pētījumi liecināja, ka matricei vienai pašai nepiemīt osteoinduktīvas īpašības un ar biopsijas palīdzību to nevar konstatēt jau 16 nedēļas pēc implantācijas.

Farmakodinamiskā informācija par sastiprināšanas jostas vietā klīniskajiem pētījumiem

InductOs efektivitāte un drošums tika pierādīti randomizētā, kontrolētā, daudzcentru, neatkarīgā pētījumā 279 pacientiem vecumā no 19–78 gadiem, kuriem tika veikta atklātā mugurkaula savienošanas operācija. Pacienti 6 mēnešus pirms mugurkaula savienošanas procedūras jostas rajona priekšējā daļā ar InductOs saņēma ne-operatīvu terapiju. Pacienti tika randomizēti, ievadot savienošanai ķermenī paredzētu titāna ierīci, kas pildīta vai nu ar InductOs, vai no gūžas kaula iegūtu autogēnu kaula transplantātu.

24 mēnešus pēc operācijas InductOs pierādīja statistiski nenozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar autogēnajiem kaulu transplantātiem, un rentgenoloģiski noteikts veiksmīgas savienošanas procedūras rādītājs bija 94,4% InductOs grupai un 88,9% autogēnajam kaula transplantātam (95% divpusējais atšķirību CI: -1,53; 12,46). Sāpēm un invaliditātei (Oswestry skala) veiksmes rādītājs grupā, kam izmantoja InductOs, bija 72,9%, bet grupā, kam izmantoja autogēnu kaula transplantātu, – 72,5% (95% divpusējais atšķirību CI: -11,2, 12,0).

Post-hoc metaanalīze par 6 kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem ar datiem par pacientiem, kuri ārstēti ar InductOs vai autogēnu kaula transplantātu, kas ievadīts, izmantojot savienošanai ķermenī paredzētas ar CE zīmi marķētas ierīces vai allotransplantāta kaulu starplikas un dažādas ķirurģiskas pieejas, apliecināja, ka 24 mēnešus pēc operācijas InductOs uzrāda labākus veiksmīgas savienošanās rādītājus (95%, 241 pacients no 255), salīdzinot ar autogēnu kaula transplantātu (85%, 177 pacienti no 209), ar krustenisko attiecību 3,26 (95% CI: 1,172, 9,075; $P = 0,024$). Aprēķinātā absolūtā atšķirība veiksmīgas savienošanās rādītājā starp InductOs un autogēnu kaula transplantātu bija 11,7% (95% CI: 0,8%, 22,5%; $P = 0,035$).

Apvienotajā drošuma datu analīzē par 8 klīniskajiem pētījumiem 24 mēnešus pēc operācijas to pseidoartrozes pacientu skaits, bija apmēram 2 reizes mazāks pēc ārstēšanas ar InductOs (4,8%, 22 pacienti no 456), salīdzinot ar autogēnu kaula transplantātu (12,7%, 31 pacients no 244).

Farmakodinamiskā informācija par akūtiem lielā lielakaula lūzumu klīniskajiem pētījumiem

InductOs efektivitāte tika konstatēta daudznacionālajā, randomizētajā, kontrolētajā, vienpusēji aklajā pētījumā 450 pacientiem (vecumā no 18 līdz 87 gadiem; 81% vīriešu) ar atklātiem lielā lielakaula ass lūzumiem, kuriem bija nepieciešama ķirurģiska operācija. Pacienti saņēma (attiecībā 1 :1 :1) standarta ārstēšanu (kontroles grupā), kas sastāvēja no intramedulāras (IM) fiksācijas ar naglām un standarta mīksto audu operācijas, standarta terapijas plus InductOs 0,75 mg/ml, vai standarta terapijas plus InductOs 1,5 mg/ml. Pacienti tika novēroti sekojošos 12 mēnešus pēc mīksto audu sašūšanas.

Akūtu lielā lielakaula lūzumu galvenajā pētījumā InductOs palielināja lūzumu ārstēšanas iespējamību; pacientiem, kas tika ārstēti ar InductOs 1,5 mg/ml par 44% samazinājās ārstēšanas izraisītais risks (sekundārā iejaukšanās, lai veicinātu izveseļošanos), salīdzinot ar pacientiem standarta terapijas grupā (RR = 0,56; 95% CI = 0,40 līdz 0,78). Šie rezultāti neatkarīgi apstiprinājās ar ārstēšanas laikā veikto radioloģisko iezīmēšanas metodi. Papildus un sekojošo iejaukšanos skaits bija būtiski mazāks InductOs pacientiem, īpaši attiecībā uz daudz agresīvākām iejaukšanās metodēm, tādām kā kaulu transplantāts un naglu mainīšana ($P = 0,0326$).

Pacientu skaits, kuri atveseļojušies pēc InductOs 1,5 mg/ml lietošanas, bija proporcionāli būtiski lielāks visos izmeklējumos laikā no 10 nedēļām līdz 12 mēnešiem pēc operācijas, kas liecināja par paātrinātu lūzumu sadzīšanu.

InductOs 1,5 mg/ml bija būtiski efektīvāks (salīdzinot ar standarta terapiju) gan pacientiem ar, gan bez smēķēšanas anamnēzē.

Lūzumu smaguma pakāpe: Ārstēšana ar InductOs 1,5 mg/ml bija būtiski efektīvāka visu veidu lūzumiem, ieskaitot smagos Gustilo IIIB lūzumus (par 52% samazinājās atkārtotas iejaukšanās risks, salīdzinot ar standarta terapiju).

Pacientu skaits ar izārstētām mīksto audu brūcēm bija proporcionāli lielāks vizītē pēc 6 nedēļām pēc ārstēšanas ar InductOs 1,5 mg/ml, salīdzinot ar standarta terapijas grupu (83% pret 65%; $P = 0,0010$). Pacientu ar aparātūras izraisītiem bojājumiem skaits proporcionāli (saslēgšanas skrūves noliekšanās vai nolūšana) bija būtiski mazāks InductOs 1,5 mg/ml saņēmušo pacientu grupā, salīdzinot ar standarta terapijas grupu (11% pret 22%; $P = 0,0174$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

InductOs ir aktīvs implantācijas vietā. Divos pētījumos tika savākti pirms- un pēc- operācijas seruma paraugi no vairākiem pacientiem ar garā kaula lūzumiem. Alfa dibotermīns serumā netika atrasts.

Pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām) izmantojot radioloģiski iezīmētu InductOs, šķietamais atrašanās laiks implantācijas vietā bija 4-8 dienas. Maksimālais cirkulējošais alfa dibotermīna līmenis (0,1% no implantētās devas) tika novērots 6 stundu laikā pēc implantācijas. Ja injicē intravenozi, terminālais alfa dibotermīna eliminācijas pusperiods bija 16 minūtes žurkām un 6,7 minūtes pērtiņiem. Līdz ar to tiek secināts, ka alfa dibotermīns implantācijas vietā lēni izdalās no matricas un ātri, tiklīdz nokļūst sistēmiskajā cirkulācijā, atbrīvojas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām, kur alfa dibotermīns tika ievadīts intravenozi, lai palielinātu sistēmisko iedarbību, tika novērota palielināta augļa masa un palielināta augļa osifikācija, un nevarēja izslēgt terapijas izraisītu iedarbību. Šī efekta klīniskā nozīme nav zināma.

Ir veikti alfa dibotermīna antivielu pētījumi grūsnēm trušiem pēc hiperimunizācijas ar alfa dibotermīnu, eksperimentāli izraisot anti-alfa dibotermīna antivielas. Dažos gadījumos ar samazinātu augļa svaru bija frontālo un parientālo kaulu osifikācijas samazinājums (4 gadījumos no 151), kas visumā ir uzskatāms par atgriezenisku, bet nav izslēdzama ar antivielām saistīta iedarbība. Citu izmaiņu augļa ārējo vai iekšējo orgānu vai skeleta morfoloģijā nebija.

Alfa dibotermīns pētījumos *in vitro* pierādīja dažāda veida iedarbību uz cilvēka audzēju šūnām. Pieejamie dati no pētījumiem *in vivo* par cilvēka audzēja šūnu virknēm neliecina par audzēju augšanas vai metastāžu potenciālu. InductOs kā vienreizlietojams produkts uz kancerogenitāti nav pārbaudīts *in vivo* (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

InductOs ir pētīts mugurkaula implantācijas modeļos suņiem. InductOs tika implantēts uz atklāta muguras smadzeņu cietā apvalka pēc laminektomijas. Lai gan tika novērots neirālās atveres sašaurinājums un stenoze, pēc InductOs lietošanas netika novērota muguras smadzeņu cietā apvalka mineralizācija, mugurkaula artērijas stenoze un neiroloģisks deficīts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris:
Saharoze

Glicīns
Glutamīnskābe
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Nātrija hidroksīds

Šķīdinātājs:
Ūdens injekcijām

Matrice:
I tipa liellopu kolagēns.

6.2 Nesaderība

InductOs ar citām zālēm (izņemot apakšpunktā 6.6 minētās) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

InductOs 4 mg iepakojums satur:

- pulveri flakonā (10 ml, I klases stikls) ar aizbāzni (no brombutila gumijas);
- šķīdinātāju flakonā (10 ml, I klases stikls) ar aizbāzni (no brombutila gumijas);
- divas matricas (2,5 cm x 5 cm) blistera iepakojumā (no polivinilhlorīda – PVH);
- divas šļirces (5 ml, no polipropilēna);
- divas adatas (no nerūsējošā tērauda).

InductOs 12 mg iepakojums satur:

- pulveri flakonā (20 ml, I klases stikls) ar aizbāzni (no brombutila gumijas);
- šķīdinātāju flakonā (10 ml, I klases stikls) ar aizbāzni (no brombutila gumijas);
- vienu matrici (7,5 cm x 10 cm) blistera iepakojumā (no polivinilhlorīda – PVH);
- divas šļirces (10 ml; no polipropilēna);
- divas adatas (no nerūsējošā tērauda).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

InductOs sagatavo tieši pirms lietošanas. Alfa dibotermīns jālieto tikai pēc izšķīdināšanas ar šķīdinātāju un matrici no InductOs iepakojuma.

Pēc sagatavošanas InductOs satur alfa dibotermīnu, kura koncentrācija ir 1,5 mg/ml. Nedrīkst lietot InductOs, ja tā koncentrācija pārsniedz 1,5 mg/ml (skatīt 4.9. apakšpunktu).

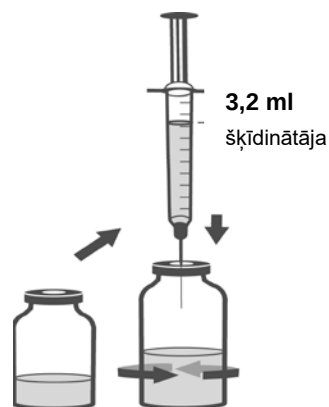
Zāļu sagatavošana

Lai izvairītos no matricas pārpildīšanas, ir svarīgi alfa dibotermīna šķīdumu pagatavot un matrici piepildīt, kā tas aprakstīts tālāk tekstā.

4 mg iepakojums:

Nesterilajā zonā

1. Ievērojot sterilus darba paņēmienus, novietot sterilajā laukā vienu šļirci, vienu adatu un matrici tās tiešajā iepakojumā.
2. Dezinficēt alfa dibotermīnu un šķīdinātāju saturošo flakonu aizbāžņus.
3. Izmantojot šļirci un adatu no iepakojuma, izšķīdiniet alfa dibotermīnu flakonā ar 3,2 ml šķīdinātāja. Lēni injicējiet šķīdinātāju flakonā, kurā atrodas liofilizētais alfa dibotermīns. Lai atvieglinātu sajaukšanos, lēnām pavirpiniet flakonu. Nedrīkst sakratīt. Šļirci un adatu pēc lietošanas izmest.

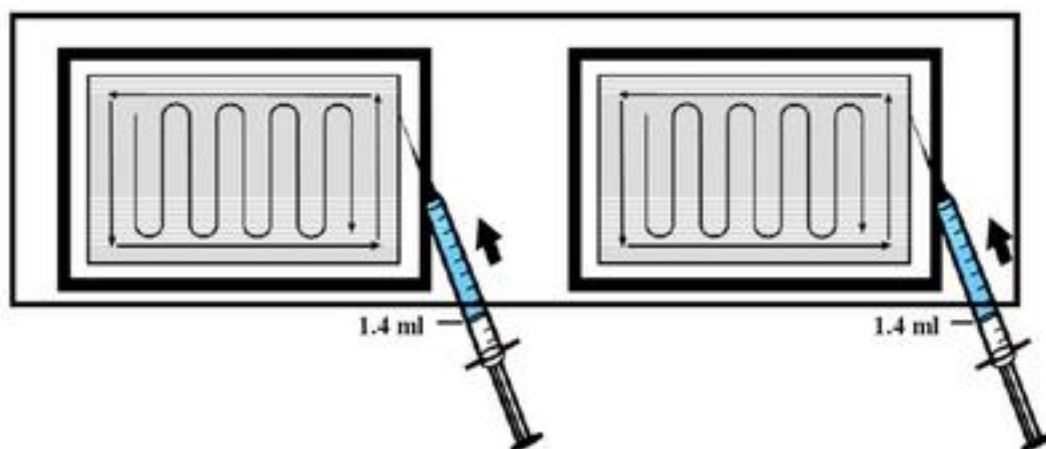


4. Dezinficēt izšķīdinātā alfa dibotermīna flakona aizbāžni.

Sterilajā laukā

5. Noņemt matricu tiešo iepakojumu un atstāt matrici uz to pamatnes.
6. Izmantojot aseptisku pārnesšanas metodi un šļirci un adatu, kas tika lietota, veicot 1. soli, atvilkt 2,8 ml atšķaidītā alfa dibotermīna šķīduma no flakona, kas atrodas nesterilajā zonā, flakonu turot apgrieztu otrādi, lai būtu vieglāk ievilkt šķīdumu.

7. Atstājot matrici uz tai paredzētās pamatnes, VIENMĒRĪGI sadalīt 1,4 ml alfa dibotermīna šķīduma uz divām 2,5 x 5 cm matricēm, rīkojoties atbilstoši turpmāk zīmējumā parādītajai shēmai.



8. Pirms sagatavotā InductOs lietošanas jānogaida VISMAZ 15 minūtes. Produkts jāizlieto 2 stundu laikā pēc pagatavošanas.

12 mg iepakojums:

Nesterilajā zonā

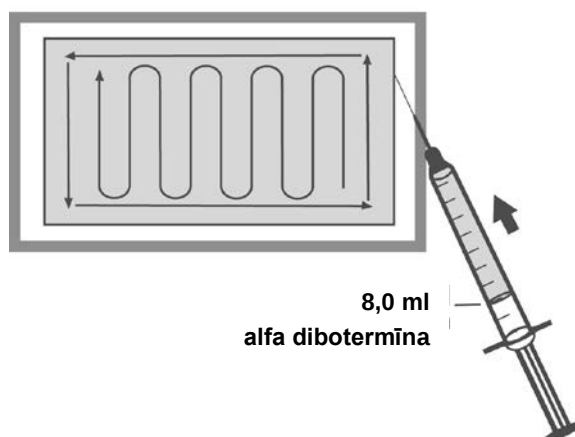
1. Ievērojot sterilus darba paņēmienus, novietot sterilajā laukā vienu šļirci, vienu adatu un matrici tās tiešajā iepakojumā.
2. Dezinficēt alfa dibotermīnu un šķīdinātāju saturošo flakonu aizbāžņus.
3. Izmantojot šļirci un adatu no iepakojuma, izšķīdiniet alfa dibotermīnu ar 8,4 ml šķīdinātāja. Lēni injicējiet šķīdinātāju flakonā, kurā atrodas liofilizētais alfa dibotermīns. Lai atvieglinātu sajaukšanos, lēnām pavirpiniet flakonu. Nedrīkst sakratīt. Šļirci un adatu pēc lietošanas izmest.



4. Dezinficēt izšķīdinātā alfa dibotermīna flakona aizbāzni.

Sterilajā laukā

5. Noņemt matrici tiešo iepakojumu un atstāt matrici uz tās pamatnes.
6. Izmantojot aseptisku pārņemšanas metodi un šļirci un adatu, kas tika lietota, veicot 1. soli, atvilkt 8,0 ml atšķaidītā alfa dibotermīna šķīduma no flakona, kas atrodas nesterilajā zonā, flakonu turot apgrieztu otrādi, lai būtu vieglāk ievilkt šķīdumu.
7. Atstājot matrici uz tai paredzētās pamatnes, VIENMĒRĪGI sadalīt alfa dibotermīna šķīdumu uz matrici, rīkojoties atbilstoši turpmāk zīmējumā parādītajai shēmai.



8. Pirms sagatavotā InductOs lietošanas jānogaida VISMAZ 15 minūtes. Produkts jāizlieto 2 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Neizliedz zāles vai izliedzotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 9. septembris
Pēdējās pārskatīšanas datums: 20 jūlijs 2012

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Papildu izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem ir pieejami šādā tīmekļa adresē: [jāpievieno tīmekļa adrese] <un <dalībvalsts> tīmekļa vietnē>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Ierobežotu receptu zāles (skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam izglītošanas programmas saturs un formāts jāasko ar valsts kompetento iestādi, iekļaujot saziņas līdzekļu veidus, izplatīšanas kārtību un visus pārējos programmas aspektus.

Izglītošanas programma ir mērķēta:

- informētības palielināšanai par heterotopiskas pārkaulošanās risku un iespējamo risku kļūdainas ārstēšanas un InductOs nepareizas lietošanas dēļ, kā arī ieteikumu sniegšanai šo risku pārvaldības jomā.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāgādā par to, lai katrā dalībvalstī, kur pārdod InductOs, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri, domājams, pacientiem izrakstīs InductOs, tiktu izsniegts šāds izglītojošs komplekts:

- izglītojošs materiāls veselības aprūpes speciālistiem.

Izglītojošais materiāls veselības aprūpes speciālistiem ietver:

- zāļu aprakstu;
- mācību materiālu veselības aprūpes speciālistiem.

Mācību materiālā veselības aprūpes speciālistiem jābūt šādiem galvenajiem elementiem:

- izvērstam aprakstam no zāļu apraksta par InductOs ievadīšanas procedūrām un par pasākumiem, kas veicami, lai izvairītos gan no ārstēšanas kļūdām, gan zāļu nepareizas lietošanas un lai mazinātu heterotopiskas pārkaulošanās risku.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS 4 MG IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

InductOs 1,5 mg/ml pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai
dibotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 4 mg alfa dibotermīna. Pēc izšķīdināšanas InductOs šķīdums satur 1,5 mg/ml alfa dibotermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas

Pulveris: saharoze, glicīns, glutamīnskābe, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds un polisorbāts 80

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

Matrice: liellopu I klases kolagēns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai satur:

1 flakonu ar 4 mg alfa dibotermīna

1 flakonu ar 10 ml ūdens injekcijām

2 sterilas matricēs (2,5 x 5 cm)

2 šļirces (5 ml)

2 adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Implantācija. Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/02/226/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**MARKĒJUMS UZ 4 MG TIEŠĀ IEPAKOJUMA VIRSMAS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

InductOs 1,5 mg/ml pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai
dibotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 4 mg alfa dibotermīna. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 1,5 mg/ml alfa dibotermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas

Pulveris: saharoze, glicīns, glutamīnskābe, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds un polisorbāts 80.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

Matrice: liellopu I klases kolagēns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai satur:

1 flakonu ar 4 mg alfa dibotermīna

1 flakonu ar 10 ml ūdens injekcijām

2 sterilas matricēs (2,5 x 5 cm)

2 šļirces (5 ml)

2 adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Implantācija. Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/02/226/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

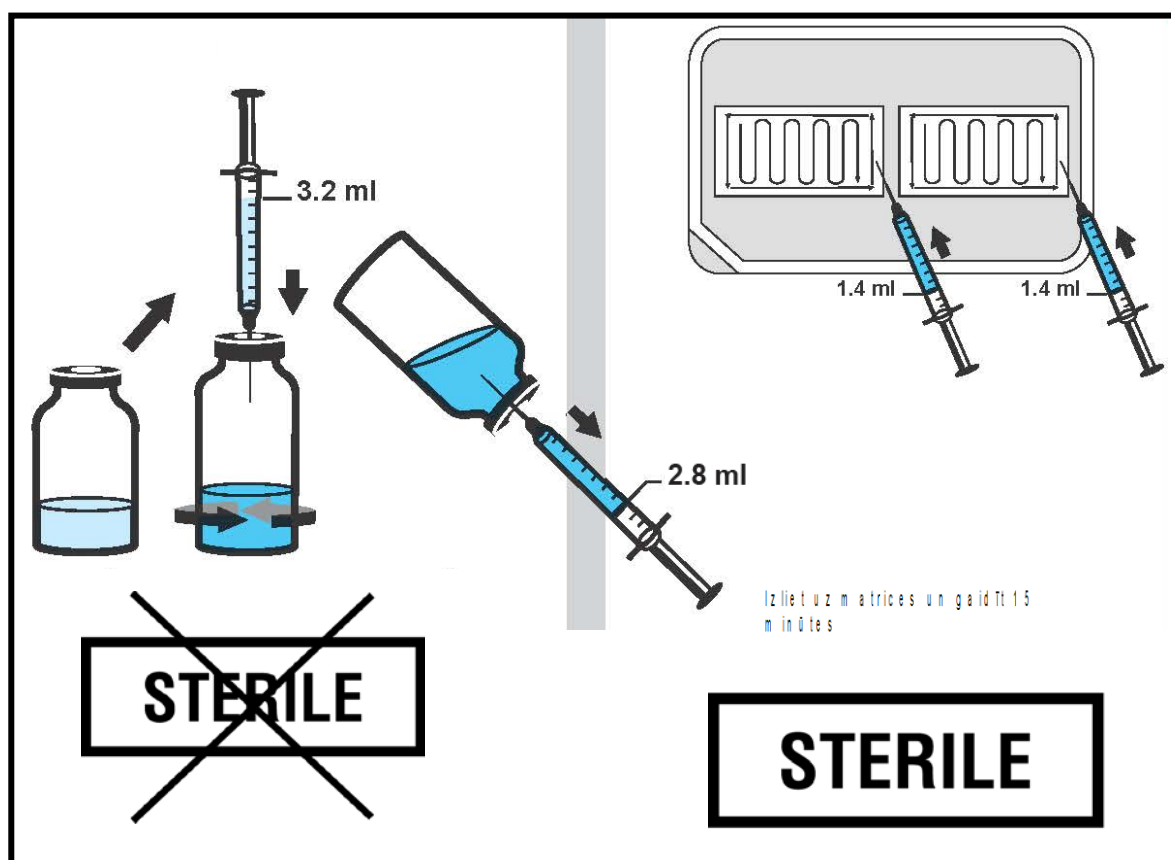
Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS IEPAKOJUMA APAKŠPUSĒ 4 MG IEPAKOJUMAM



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
MARKĒJUMS UZ FLAKONA AR PROTEĪNA PULVERI 4 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pulveris InductOs 1,5 mg/ml
dibotermīna alfa
Implantācija

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 mg alfa dibotermīna

6. CITA

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
MARKĒJUMS UZ FLAKONA AR ŠĶĪDINĀTĀJU 4 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs InductOs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml

6. CITA

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
MARKĒJUMS UZ MATRICES 4 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Matrice InductOs 1,5 mg/ml
Liellopu I klases kolagēns

2. LIETOŠANAS METODE

Implantācija. Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: skatīt otrā pusē.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: skatīt otrā pusē.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 sterilas matrice (2,5 x 5 cm)

6. CITA

7. OTRA PUSE

{numurs}

{GGGG MM}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS 12 MG IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

InductOs 1,5 mg/ml pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai
dibotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 12 mg alfa dibotermīna. Pēc izšķīdināšanas InductOs šķīdums satur 1,5 mg/ml alfa dibotermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas

Pulveris: saharoze, glicīns, glutamīnskābe, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds un polisorbāts 80

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

Matrice: liellopu I klases kolagēns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai satur:

1 flakonu ar 12 mg alfa dibotermīna

1 flakonu ar 10 ml ūdens injekcijām

1 sterilu matrici (7,5 x 10 cm)

2 šļirces (10 ml)

2 adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Implantācija. Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/02/226/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS UZ TIEŠĀS 12 MG IEPAKOJUMA VIRSMAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

InductOs 1,5 mg/ml pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai
dibotermīna alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 12 mg alfa dibotermīna. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 1,5 mg/ml alfa dibotermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas

Pulveris: saharoze, glicīns, glutamīnskābe, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds un polisorbāts 80.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

Matrice: liellopu I klases kolagēns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricēs pagatavošanai satur:

1 flakonu ar 12 mg alfa dibotermīna

1 flakonu ar 10 ml ūdens injekcijām

1 sterilu matrici (7,5 x 10 cm)

2 šļirces (10 ml)

2 adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Implantācija. Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/02/226/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

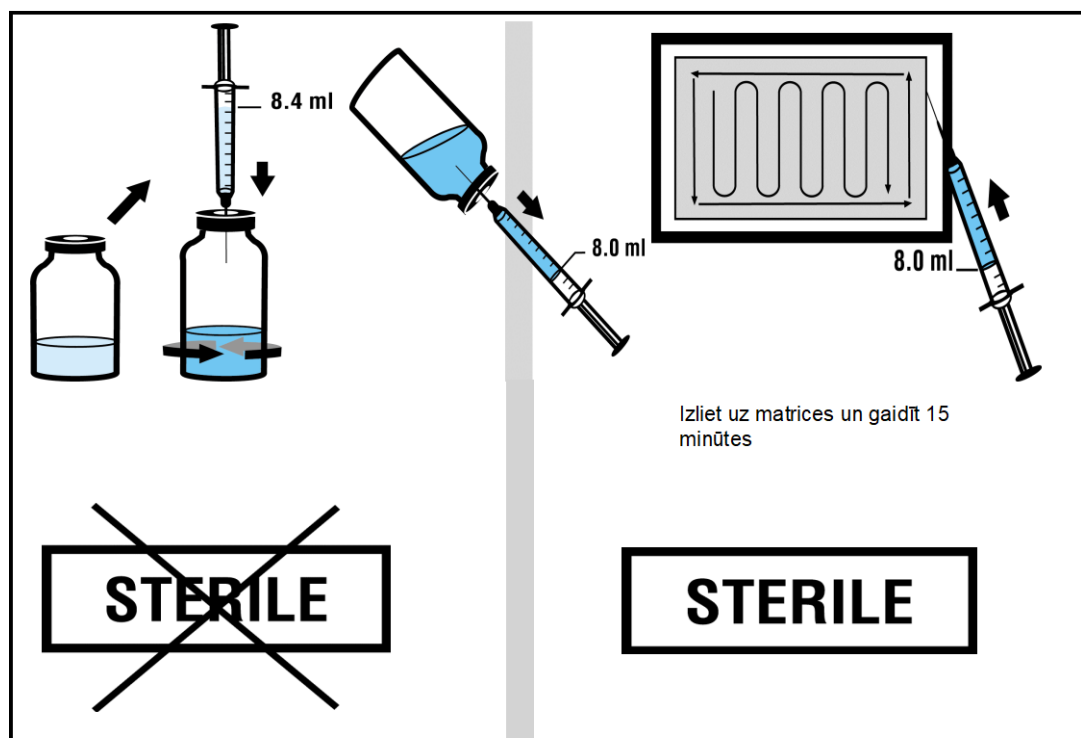
Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS IEPAKOJUMA APAKŠPUSĒ 12 MG IEPAKOJUMAM



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
MARKĒJUMS UZ FLAKONA AR PROTEĪNA PULVERI 12 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pulveris InductOs 1,5 mg/ml
dibotermīna alfa
Implantācija

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

12 mg alfa dibotermīna

6. CITA

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
MARKĒJUMS UZ FLAKONA AR ŠĶĪDINĀTĀJU 12 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs InductOs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml

6. CITA

Medtronic BioPharma B.V.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
MARKĒJUMS UZ MATRICES 12 MG IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Matrice InductOs 1,5 mg/ml
Liellopu I klases kolagēns

2. LIETOŠANAS METODE

Implantācija. Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: skatīt otrā pusē.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: skatīt otrā pusē.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 sterila matrice (7,5 x 10 cm)

6. CITA

7. OTRA PUSE

{numurs}

{GGGG MM}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

InductOs 1,5 mg/ml pulveris, šķīdinātājs un matrice implantācijas matricas pagatavošanai alfa dibotermīns

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir InductOs un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms InductOs lietošanas
3. Kā pielietot InductOs
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt InductOs
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir InductOs un kādam nolūkam tās lieto

InductOs aktīvā viela ir alfa dibotermīns. Tā ir olbaltumvielas, kuru sauc par kaulu morfoģenētisko olbaltumvielu 2 (BMP-2), kopija un ir ļoti līdzīga olbaltumvielai, kura dabiski rodas organismā un palīdz veidoties jauniem kaulu audiem.

InductOs var izmantot gan mugurkaula lejasdaļas savienošanas operācijās, gan lielā lielakaula lūzumu ārstēšanai.

Mugurkaula lejasdaļas savienošanas operācija

Ja Jums ir sāpes, ko izraisa bojāts disks mugurkaula lejasdaļā, un cita veida terapija nav bijusi efektīva, var tikt izlemts veikt operāciju, lai veiktu mugurkaula jostas vietas savienošanu. InductOs lieto kaula implanta, kas iegūts no Jūsu gūžas, vietā; tas pasargā no sarežģījumiem un sāpēm, ko izraisa kaulu implanta iegūšanas operācija.

Ja InductOs izmanto mugurkaula lejasdaļas savienošanas operācijai, to izmanto kopā ar medicīnisku ierīci, kas koriģēs Jūsu mugurkaula stāvokli. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par medicīnisko ierīci, lūdz, jautājiēt savam ārstam.

Lielā liela kaula lūzums

Ja Jums ir laužts lielais liela kauls, InductOs izmantos, lai palīdzētu lauztajam kaulam ātrāk sadzīt samazinātu nepieciešamību izmantot papildu operācijas. InductOs jālieto papildus vispārpieņemtajai ārstēšanai un aprūpei lielā liela kaula lūzuma gadījumos.

2. Kas jāzina pirms InductOs lietošanas

Nelietojiet InductOs šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret alfa dibotermīnu vai liellopu kolagēnu, vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs vēl joprojām augat (nenobriedusi kaulu struktūra).
- Ja Jums ir aktīva infekcija operācijas vietā.
- Ja Jūsu ārstējošais ārsts izlems, ka Jums nav pienācīga asins apgāde lūzuma vietā.
- Slimību izraisītu lūzumu ārstēšanai (piem., Pedžeta slimības izraisīti lūzumi vai vēzis).
- Ja Jums ir diagnosticēts vēzis vai uzsākta tā ārstēšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ārsts jāinformē, ja Jums ir tādas autoimūnas slimības kā reimatoīdais artrīts, sistēmiskā sarkanā vilkēde, sklerodermija, Sjogrena sindroms vai dermatomiozīts/polimiozīts.
- Informējiet ārstu, ja Jums ir jebkāda kaulu slimība.
- Informējiet ārstu, ja Jums agrāk ir bijis jebkāda veida vēzis.
- Produktu nedrīkst novietot tiešā kontaktā ar dažiem kaulu veidiem. Ķirurgs zinās, kuri kauli tie ir.
- InductOs lietošana var izraisīt kaulu veidošanos apkārtējos audos (heterotopiskā pārkaulošanās), kuru dēļ rodas komplikācijas.
- Dažiem pacientiem var parādīties nervu sāpes šķidruma uzkrāšanās dēļ, kas var radīt nepieciešamību pēc drenāžas vai ķirurģiskas procedūras, lai aizvadītu šķidrumu.
- Dažiem pacientiem var veidoties antivielas (tās izstrādā organisms, lai cīnītos pret svešām olbaltumvielām) pret InductOs. Lai gan kaitīga iedarbība nav novērota, tomēr nav zināmi ilgtermiņa iedarbības rezultāti.
- Informējiet ārstu, ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- Tiek ziņots par lokalizētu tūsku un dažos gadījumos par elpošanas traucējumiem pacientiem, kuriem InductOs lietoja mugurkaula augšējās daļas (kakla) operācijas laikā. Mugurkaula ķirurģijā InductOs drošums un efektivitāte kakla daļā nav noteikta, un InductOs nav lietojams šādos gadījumos.

Citas zāles un InductOs

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav zināma InductOs iedarbība grūtniecības periodā. Zāļu lietošana grūtniecēm nav ieteicama.

Nav zināms, vai InductOs nokļūst mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:

InductOs neietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

InductOs satur liellopu kolagēnu, olbaltumvielu, kuru iegūst no liellopiem

Dažiem pacientiem var veidoties antivielas (tās izstrādā organisms, lai cīnītos pret svešām olbaltumvielām) pret šo zāļu sastāvā esošo kolagēnu. Klīniskajos pētījumos kolagēna antivielu veidošanās netika saistīta ar nevēlamām blakusparādībām, piemēram, alerģijām, kā arī nesamazinājās InductOs efektivitāte. Ja uzskatāt, ka Jūs esat alerģisks pret kolagēnu, sazinieties ar savu ārstu.

InductOs satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija maksimālajā devā (divos 12 mg iepakojumos), t. i., tās gandrīz nemaz nesatur nātriju.

3. Kā lietot InductOs

Jūsu ārstējošais ārsts InductOs implantēs operācijas laikā. Medicīnas personāls InductOs sagatavos operāciju zālē. Pulveri izšķīdina sterilā ūdenī, iegūstot šķidrumu sūkļa samērcēšanai. Samērcēto sūkli tad implantē vietā, kur nepieciešama kaula augšana. Laika gaitā sūklis un alfa dibotermīns, kamēr veidosies jauns kauls, pakāpeniski uzsūksies.

Ja Jums InductOs izmanto mugurkaula lejas daļas savienošanas operācijai, ķirurgs izņems bojāto disku, kas izraisa sāpes, un aizvietos to ar medicīnisku ierīci, kas pildīta ar InductOs. Medicīniskā

ierīce koriģēs Jūsu mugurkaula stāvokli, un InductOs veicinās kaula augšanu starp diviem skriemeļiem, lai tie pastāvīgi fiksētos pareizā stāvoklī.

Ja InductOs Jums izmanto lauza lielakaula gadījumā, ārsts operācijas laikā novietos InductOs pie lauztā kaula vietā, kur tiks ārstēts Jūsu lūzums. Ārsts izvērtēs, cik daudz InductOs izmantos atkarībā no lūzuma veida un lauza kaulu skaita. Parasti lūzums tiek ārstēts ar viena 12 mg iepakojuma saturu, tomēr maksimāli var tikt izmantoti divi 12 mg iepakojumi.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, arī InductOs var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas lokāls pietūkums, kas var izraisīt elpas trūkumu, pēc InductOs lietošanas mugurkaula augšējās (kakla) daļas operācijā. Šīs nevēlamās blakusparādības rašanās biežums nav zināms, un to nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Citas nevēlamas blakusparādības

Mugurkaula apakšējās daļas savienošanas operācija

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas turpmāk minētās blakusparādības.

- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
pastiprināta kaulu augšana, implantētās medicīniskās ierīces pārvietošanās, lokāla šķidruma veidošanās un sāpju izstarpšanās no muguras uz kājām (išiass).
- Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
pastiprināta kaula noārdīšanās.

Lielā lielakaula lūzumi

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas turpmāk minētās blakusparādības.

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
lokāla infekcija.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
lokāla šķidruma veidošanās.
- Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
pastiprināta kaula noārdīšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt InductOs

Jums šīs zāles nebūs jāuzglabā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko InductOs satur

- InductOs aktīvā viela ir alfa dibotermīns (saukta arī par rekombinētu morfoģenētisku cilvēka kaulu olbaltumvielu-2), 4 mg (4 mg iepakojums) vai 12 mg (12 mg iepakojums).

- Citas sastāvdaļas ir saharoze, glicīns, glutamīnskābe, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds un polisorbāts 80, ūdens injekcijām un I klases liellopu kolagēns.

InductOs ārējais izskats un iepakojums

InductOs ir komplekts implantam, ko ārsts implantē operācijas laikā.

- Alfa dibotermīns ir balts pulveris, kas fasēts stikla flakonā.
- Ūdens injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas fasēts stikla flakonā.
- Sūklis ir balts, un tas ir fasēts plastmasas blisterī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Medtronic BioPharma B.V.

Earl Bakkenstraat 10

6422 PJ Heerlen

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.