

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

InductOs 1,5 mg/ml proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 4 mg (opakowanie 4 mg) lub 12 mg (opakowanie 12 mg) diboterminy alfa. Po rozpuszczeniu InductOs zawiera 1,5 mg/ml diboterminy alfa.

Dibotermina alfa (rekombinowane ludzkie białko morfogenetyczne kości-2; rhBMP-2) jest ludzkim białkiem pochodzącym z rekombinowanej linii komórkowej jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji.

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem. Podłoże jest białe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

InductOs jest przeznaczony do jednopoziomowego usztywnienia międzytrzonowego kręgosłupa lędźwiowego jako alternatywa dla autogenicznego przeszczepu kości u dorosłych pacjentów ze zwyrodnieniową chorobą krążka międzykręgowego, którzy byli leczeni zachowawczo z tego powodu przez co najmniej 6 miesięcy.

InductOs jest zalecany w leczeniu ostrych złamań kości piszczelowej u dorosłych, jako uzupełnienie postępowania standardowego polegającego na otwartym nastawieniu złamania i ustaleniu odłamów za pomocą nierozwieranego gwoźdźca śródszpikowego.

Patrz także punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

InductOs powinien być stosowany przez odpowiednio wykwalifikowanego chirurga.

Dawkowanie

InductOs należy przygotować dokładnie tak, jak przedstawiono w instrukcji przygotowania (patrz punkt 6.6).

Odpowiednia dawka jest określona przez objętość mokrej matrycy wymaganej w planowanym wskazaniu.

Jeżeli zabieg chirurgiczny wymaga użycia tylko części produktu, należy przyciąć mokrą matrycę do odpowiedniej wielkości. Niewykorzystaną część produktu należy usunąć.

Tabela dawkowania produktu InductOs opakowanie 4 mg

Mokra matryca InductOs (opakowanie 4 mg)	Wymiary mokrej matrycy	Objętość mokrej matrycy	Stężenie mokrej matrycy	Dawka diboterminy alfa
1 matryca	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matryce	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Tabela dawkowania produktu InductOs opakowanie 12 mg

Część mokrej matrycy InductOs (opakowanie 12 mg)	Wymiary mokrej matrycy	Objętość mokrej matrycy	Stężenie mokrej matrycy	Dawka diboterminy alfa
1/6 matrycy	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 matrycy	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 matrycy	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
cała matryca	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Operacja międzytrzonowego usztywnienia lędźwiowego

Wymagana objętość produktu InductOs jest określona wielkością przestrzeni międzykręgowej oraz wielkością, kształtem oraz wewnętrzną objętością zastosowanego usztywniającego lędźwiowego koszyka (koszyków) międzytrzonowego. Należy zachować ostrożność, aby nie ścisnąć produktu leczniczego ani nie używać objętości większej niż potrzebna do wytworzenia nowej tkanki kostnej (patrz punkt 4.4).

Zazwyczaj stosuje się 4 mg (2,7 cm³ mokrej matrycy) produktu InductOS do przestrzeni międzykręgowej. Maksymalna dawka jest ograniczona do 8 mg (5,3 cm³ mokrej matrycy) produktu InductOs w przestrzeni międzykręgowej. Produkt InductOs należy umieścić w usztywniającym lędźwiowym koszyku (koszykach) międzytrzonowym lub w przedniej części przestrzeni międzykręgowej.

Operacja ostrego złamania kości piszczelowej

Objętość implantowanego produktu InductOs zależy od anatomii złamania i możliwości zamknięcia rany bez nadmiernego wypełnienia lub ściskania produktu. Na ogół każde miejsce złamania leczy się za pomocą jednego zestawu 12 mg. Maksymalna dawka produktu InductOs jest ograniczona do 24 mg (2 całe matryce z opakowania 12 mg).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego InductOs u dzieci w wieku poniżej 18 lat.
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy podaje się poprzez implantację.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.
Nie zastosowanie się do sposobu podawania produktu InductOs może zagrażać bezpieczeństwu stosowania i skuteczności.

Podczas pracy z produktem InductOs należy używać szczypiec. W trakcie pracy z produktem InductOs oraz podczas jego implantacji należy minimalizować utratę płynu z matrycy. Nie wyciskać.

Operacja międzytrzonowego usztywnienia lędźwiowego

W tym wskazaniu produktu InductOs nie wolno stosować samodzielnie; musi być stosowany w połączeniu z dopuszczonym (z oznakowaniem CE) usztywniającym lędźwiowym koszykiem (koszykami) międzytrzonowym. Potwierdzono zgodność z tytanem, polieteroeteroketonem (PEEK) oraz allogenicznym przeszczepem kostnym. Należy zachować szczególną uwagę oraz ostrożność, aby nie dopuścić do przepełnienia usztywniającego lędźwiowego koszyka międzytrzonowego i (lub) przedniej części przestrzeni międzykręgowej (patrz punkt 4.4).

Przed implantacją

Opakowanie 4 mg:

Matryca jest podzielona na dwie części, każda o wymiarach 2,5 cm x 5 cm.

Opakowanie 12 mg:

Matryca nie jest podzielona i ma wymiary 7,5 cm x 10 cm. Należy pociąć moką matrycę produktu InductOs na 6 jednakowych części (około 2,5 x 5 cm), co ułatwi wybranie dawki. Wybrane części można następnie pociąć na mniejsze części, w zależności od potrzeb.

Należy ostrożnie i luźno wypełnić usztywniający lędźwiowy koszyk międzytrzonowy (biorąc pod uwagę jego kształt), objętością produktu InductOs odpowiadającą wewnętrznej objętości koszyka.

Implantacja

Zgodnie ze standardową praktyką, materiał krążka i części chrząstkowe kręgowych płytek ruchowych należy usunąć, zachowując części korowe płytek ruchowych. Należy zatrzymać krwawienie (patrz punkt 4.5).

W celu uzyskania instrukcji dotyczących implantacji usztywniającego lędźwiowego koszyka międzytrzonowego, należy zapoznać się z instrukcją użycia dostarczoną przez producenta.

Produktu InductOS nie wolno implantować za usztywniającym lędźwiowym koszykiem międzytrzonowym, gdzie możliwy jest bezpośredni kontakt z kanałem kręgowym i (lub) korzeniem (korzeniami) nerwowym. Jeśli możliwy jest wyciek do kanału kręgowego i korzenia nerwowego, należy odtworzyć fizyczną barierę pomiędzy matrycą a tkanką nerwową, wykorzystując na przykład miejscową tkankę kostną lub przeszczep allogeniczny (patrz punkt 4.5).

Po implantacji

Po implantacji produktu InductOs oraz usztywniającego lędźwiowego koszyka międzytrzonowego, nie należy płukać wnętrza przestrzeni międzykręgowej. Pole operacyjne poza przestrzenią międzykręgową może być płukane w zależności od potrzeb. Należy wypłukać płyn, który wyciekł z mokrej matrycy.

Jeśli konieczny jest drenaż chirurgiczny, należy umieścić dren w pewnej odległości od miejsca implantacji lub, co jest preferowane, w warstwie powyżej miejsca implantacji.

Operacja ostrego złamania kości piszczelowej

Przed implantacją

Należy uzyskać ostateczne nastawienie złamania, unieruchomienie a także zatrzymać krwawienie przed implantacją produktu InductOs.

W razie potrzeby należy złożyć lub pociąć produkt InductOs przed implantacją.

Implantacja

InductOs implantuje się po zakończeniu standardowego opracowania złamania i rany operacyjnej (tj. w czasie przed zszyciem tkanek miękkich).

W miarę możliwości dostępna powierzchnia złamania (linia złamania i ubytki) powinna zostać pokryta w całości produktem InductOs. Należy umieścić InductOs w taki sposób, aby pokrywał miejsce złamania i zachowywał dobry kontakt z bliższymi i dalszymi odłamami kostnymi.

InductOs można umieścić w ubytku kostnym (luźno ułożony), można go składać, zwijać lub owijać tak, jak tego wymaga geometria złamania. InductOs nie zapewnia stabilizacji mechanicznej i nie powinno się go stosować do wypełniania ubytków przy działaniu sił kompresyjnych.

Po implantacji

Po implantacji produktu InductOs nie należy przemywać rany operacyjnej.

Jeśli konieczny jest drenaż chirurgiczny, należy umieścić dren w pewnej odległości od miejsca implantacji, a jeszcze korzystniej w warstwie powyżej miejsca implantacji.

W celu osiągnięcia maksymalnej skuteczności, ważne jest uzyskanie całkowitego pokrycia wszczepu warstwą tkanek miękkich po implantacji produktu InductOs.

4.3 Przeciwwskazania

InductOs jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1.
- z niedojrzałym układem kostnym
- z czynnym procesem nowotworowym lub u pacjentów w czasie leczenia przeciwnowotworowego
- z czynnym zakażeniem w miejscu operacyjnym
- z utrzymującym się zespołem ciasnoty przedziału powięziowego lub skutkami nerwowo-naczyniowymi tego zespołu
- ze złamaniami patologicznymi, takimi jak występujące (ale nie wyłącznie) w chorobie Pageta lub u pacjentów z przerzutami do kości

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewłaściwe zastosowanie instrukcji dotyczącej przygotowania produktu przedstawionej w punkcie 6.6 oraz sposobu podawania przedstawionego w punkcie 4.2 może mieć wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność produktu InductOS.

Operacja odcinka szyjnego kręgosłupa

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania produktu InductOs w zabiegach operacyjnych odcinka szyjnego kręgosłupa, dlatego nie należy stosować produktu InductOs w takiej sytuacji. Zlokalizowany obrzęk związany z zastosowaniem produktu InductOs obserwowano u pacjentów, którzy przeszli operację odcinka szyjnego kręgosłupa. Wystąpienie obrzęku było opóźnione i zwykle występowało w pierwszym tygodniu po operacji. W niektórych przypadkach obrzęk był wystarczająco ciężki, by spowodować upośledzenie czynności dróg oddechowych.

Nowotwór złośliwy

Produktu InductOs nie należy stosować u pacjentów z obecnością w przeszłości lub podejrzeniem nowotworu złośliwego w miejscu podania (patrz punkt 4.3).

Kostnienie heterotopowe

Zastosowanie produktu InductOs może wywołać kostnienie heterotopowe w miejscu implantacji i (lub) w obrębie otaczających tkanek oraz związane z tym powikłania.

Nasilona resorpcja kości

InductOs może powodować pierwotną resorpcję otaczającej kości beleczkowatej, co zostało potwierdzone przez radiolucencję. Dlatego też w przypadku braku danych klinicznych, nie należy

stosować produktu bezpośrednio na kość beleczkowatą, gdy przemijająca resorpcja kości może powodować ryzyko wystąpienia łamliwości kości (patrz punkt 4.8).

Gromadzenie się płynów

W związku z zastosowaniem produktu InductOs obserwowano gromadzenie się płynów (torbiel rzekoma, zlokalizowany obrzęk, wysięk w miejscu implantacji), niekiedy otorbionych, a w niektórych przypadkach przejawiające się uciskiem na pnie nerwowe oraz bólem. W przypadku utrzymywania się objawów może być konieczna interwencja kliniczna (aspiracja/ chirurgiczne usunięcie) (patrz punkt 4.8).

Odpowiedź immunologiczna

Zarówno dibotermine alfa jak kolagen wołowy typu I wywołują u pacjentów odpowiedź immunologiczną.

Przeciwciała przeciw dibotermine alfa: W badaniach dotyczących usztywnienia kręgosłupa stwierdzono, że 1,3% pacjentów otrzymujących InductOs wytworzyło przeciwciała przeciwko dibotermine alfa w stosunku do 0,8 % pacjentów otrzymujących autogeniczny przeszczep kości. W badaniach dotyczących złamań kości długich, 6,3% pacjentów otrzymujących dibotermine alfa oraz matrycę kolagenu wołowego typu I wykazywało powstanie przeciwciał przeciwko dibotermine alfa, w porównaniu z 1,3% pacjentów w grupie kontrolnej. U wszystkich pacjentów, badanych na obecność przeciwciał neutralizujących białko morfogenetyczne kości-2, stwierdzono wynik negatywny.

Przeciwciała przeciw kolagenowi wołowemu typu I: W badaniach dotyczących usztywnienia kręgosłupa stwierdzono, że 13,5% pacjentów otrzymujących InductOs wytworzyło przeciwciała przeciw kolagenowi wołowemu typu I w stosunku do 14,3% pacjentów otrzymujących autogeniczny przeszczep kości. W badaniach dotyczących złamań kości długich, u 13,0% pacjentów otrzymujących dibotermine alfa oraz matrycę kolagenu wołowego typu I stwierdzono powstanie przeciwciał przeciw kolagenowi wołowemu typu I, w porównaniu z 5,3% pacjentów kontrolnych. U żadnego z pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko kolagenowi wołowemu typu I, nie stwierdzono krzyżowo reagujących przeciwciał przeciwko ludzkiemu kolagenowi typu I.

Chociaż w badaniach klinicznych nie obserwowano związku z wynikami leczenia lub występowaniem objawów niepożądanych, nie można wykluczyć możliwości rozwoju przeciwciał neutralizujących lub reakcji typu nadwrażliwości. Możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej na produkt należy rozważyć w przypadkach, w których podejrzewa się wystąpienie działań niepożądanych o charakterze immunologicznym. Stosunek ryzyka do korzyści należy rozważyć zwłaszcza u pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali iniekcje kolagenu (punkt 4.3). Z powodu braku doświadczenia, nie zaleca się wielokrotnego stosowania produktu InductOs.

Szczególne populacje

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu InductOs stosowanego u pacjentów z rozpoznaną chorobą autoimmunologiczną. Do takich chorób autoimmunologicznych należą: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, twardzina skóry, zespół Sjögrena i zapalenie skórno-mięśniowe/wielomięśniowe.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu InductOs nie zostało wykazane u pacjentów z metabolicznymi chorobami kości.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, nerek lub serca.

Dla tych szczególnych populacji zaleca się, aby lekarz starannie wyważył korzyści względem ryzyka u danego pacjenta przed zastosowaniem produktu InductOs. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku wszelkich reakcji niepożądanych i powodzenia leczenia.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) roztworu na maksymalną dawkę (dwa opakowania 12 mg), tzn. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności do stosowania w przypadku międzytrzonowego usztywnienia lędźwiowego

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu InductOs w następujących okolicznościach:

- stosowanie łącznie z usztywniającymi koszykami międzytrzonowymi wykonanymi z materiału innego niż tytan, PEEK lub tkanka kostna
- implantowanie w miejscu innym niż kręgosłup lędźwiowy
- stosowanie w technikach chirurgicznych innych niż międzytrzonowe usztywnienie lędźwiowe

Aby uniknąć nasilonego działania farmakologicznego produktu InductOs, należy zachować szczególną uwagę oraz ostrożność, aby nie dopuścić do przepełnienia usztywniającego lędźwiowego koszyka międzytrzonowego i (lub) przedniej części przestrzeni międzykręgowej.

Kostnienie heterotopowe

Tworzenie się tkanki kostnej poza przestrzenią międzykręgową nie jest pożądane, ponieważ może mieć szkodliwy wpływ na miejscowe struktury nerwowo-naczyniowe.

Podczas badań klinicznych, w których leczono zwyrodnieniową chorobę krążka międzykręgowego metodą tylnego usztywnienia międzytrzonowego z wykorzystaniem diboterminy alfa, u niektórych pacjentów obserwowano kościotworzenie w części tylnej, widoczne na obrazie TK. W niektórych przypadkach może to prowadzić do ucisku na nerw, potencjalnie wymagającego interwencji chirurgicznej (patrz punkt 4.8). Jako środek ostrożności należy odtworzyć fizyczną barierę pomiędzy matrycą a tkanką nerwową (patrz punkt 4.2).

Przemieszczenie koszyka

Po zastosowaniu produktu InductOs w operacji stabilizacji kręgosłupa może wystąpić przesunięcie koszyka, które może wymagać chirurgicznej korekty (patrz punkt 4.8).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności do stosowania w przypadku ostrych złamań kości piszczelowej

InductOs zaleca się u pacjentów spełniających następujące warunki:

- prawidłowe nastawienie złamania i unieruchomienie kości zapewniające stabilizację mechaniczną
- prawidłowy stan nerwowo-naczyniowy kończyny (brak zespołu ciasnoty przedziału powięziowego, niskie ryzyko amputacji)
- prawidłowa hemostaza (tj. zapewniająca stosunkowo suche warunki w miejscu implantacji)
- brak dużego ubytku odcinka kości długiej, w obrębie którego może wystąpić znaczny ucisk tkanek miękkich

Implant można stosować jedynie na miejsce złamania pod dobrą kontrolą wzrokową i z największą starannością (patrz punkt 4.2).

Dane na temat skuteczności leku pochodzą wyłącznie z kontrolowanych badań klinicznych, w których leczono otwarte złamania kości piszczelowej z zastosowaniem zespolenia za pomocą gwoźdźcia śródszpikowego (patrz punkt 5.1). W badaniu klinicznym, w którym rozwiercono jamę szpikową do warstwy korowej, zaobserwowano zwiększoną częstość zakażeń w grupie, w której stosowano produkt InductOs, w porównaniu do częstości obserwowanej w grupie kontrolnej stosującej terapię standardową (patrz punkt 4.8). Nie jest zalecane wspólne stosowanie produktu InductOs z rozwiercany gwoździem w przypadku leczenia otwartych złamań kości piszczelowej.

InductOs nie zapewnia stabilizacji mechanicznej i nie powinien być używany do wypełniania ubytków przy działających siłach kompresyjnych. Postępowanie w złamaniach kości długich i podczas

zaopatrywania tkanek miękkich powinno polegać na standardowych zasadach praktyki chirurgicznej, łącznie z opanowaniem zakażenia.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ diboterminalfa jest białkiem, którego nie wykryto w krążeniu ogólnym, nie należy się spodziewać jej interakcji farmakologicznych z innymi lekami.

W badaniach klinicznych dotyczących ostrych złamań kości piszczelowej więcej pacjentów z grupy InductOs, przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) przez 14 kolejnych dni, wykazywało objawy niepożądane o nasileniu niewielkim lub umiarkowanym, związane z gojeniem rany (np. wydzielina z rany), w porównaniu z pacjentami z grupy InductOs niestosującymi NLPZ. Chociaż nie wpływało to na ostateczny wynik leczenia, nie można wykluczyć interakcji między NLPZ a produktem InductOs.

Dane z badań klinicznych dotyczących ostrych złamań kości piszczelowej, wskazują, że zastosowaniu produktu InductOs u pacjentów przyjmujących glukokortykosteroidy nie towarzyszyły żadne stwierdzane działania niepożądane. W badaniach nieklinicznych jednoczesne stosowanie glukokortykosteroidów osłabiało procesy naprawcze kości (mierzone jako % zmian w stosunku do grupy kontrolnej), ale nie stwierdzono wpływu na działanie produktu InductOs.

W badaniu *in vitro* wykazano, że diboterminalfa wiąże się ze środkami hemostatycznymi lub uszczelniającymi opartymi na fibrynie. Nie zaleca się stosowania tych produktów w niewielkiej odległości od produktu InductOs, ponieważ może to prowadzić do tworzenia tkanki kostnej w miejscu zastosowania środków hemostatycznych lub uszczelniających opartych na fibrynie (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania diboterminalfy alfa u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względu na nieznane ryzyko związane z potencjalnym rozwojem przeciwciał neutralizujących na diboterminalfę alfa, produktu InductOs nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania diboterminalfy alfa/metabolitów do mleka ludzkiego. Biorąc pod uwagę rodzaj produktu, nie oczekuje się wystąpienia ekspozycji ogólnoustrojowej u dziecka karmionego piersią, jednak nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy nie podejmować terapii z użyciem produktu InductOs, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie wykryto wpływu na płodność. Brak jest dostępnych danych klinicznych; potencjalne ryzyko dla człowieka jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

InductOs nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane produktu InductOs w międzytrzonowym usztywnieniu lędźwiowym to zdarzenia związane z radikulopatią i zlokalizowane zakażenie w przypadku chirurgii ostrego złamania kości piszczelowej. Najcięższą reakcją był zlokalizowany obrzęk po operacji odcinka szyjnego kręgosłupa. Na częstość występowania działań niepożądanych wywołanych przez produkt InductOs nie wpływały płeć, wiek ani rasa.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W badaniach klinicznych InductOs otrzymało ponad 1700 pacjentów. W badaniach obejmujących złamania kości długich InductOs otrzymało ponad 500 pacjentów. W badaniach dotyczących międzytrzonowego usztywnienia lędźwiowego InductOs otrzymywało ponad 600 pacjentów. Pozostali pacjenci uczestniczyli w badaniach z zastosowaniem produktu InductOs we wskazaniach, które obecnie nie są zatwierdzone w UE. Dane te zostały uzupełnione o informacje dotyczące stosowania produktu InductOs w ogólnej populacji.

Częstość działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem InductOs przedstawiono w tabeli poniżej. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Nie zaobserwowano działań z częstością: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Częstości działań niepożądanych zaobserwowanych po wprowadzeniu produktu InductOs do obrotu nie są znane, ponieważ zgłaszane działania dotyczyły populacji o niepewnej liczebności.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość		
	Bardzo często	Często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Przemieszczenie koszyka ^{1*} Gromadzenie płynu ^{2*}	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kostnienie heterotropowe ^{1,3*}	Zanikanie rozplywne kości* Nasilona resorpcja kości*
Zaburzenia układu nerwowego		Zdarzenia związane z radikulopatią ^{1,4}	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zlokalizowane zakażenie ^{5*}		

¹ Zaobserwowane w trakcie stosowania w operacji międzytrzonowego usztywnienia lędźwiowego.

² Gromadzenie się płynów obejmuje zlokalizowany obrzęk, torbiel rzekomą oraz wysięk w miejscu implantacji.

³ Kostnienie heterotropowe obejmuje egzostozę, kostnienie pozaszkieletowe, pooperacyjne wapnienie heterotropowe, nasilone kościotworzenie oraz wapnienie w miejscu implantacji.

⁴ Zdarzenia związane z radikulopatią obejmują zapalenie korzeni nerwowych, radikulopatię lędźwiową, ból korzeni nerwowych, zapalenie korzeni nerwowych w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, radikulopatię oraz rwę kulszową.

⁵ Zaobserwowane w trakcie stosowania w ostrych złamaniach kości piszczelowej.

* Dodatkowe informacje podano poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Tworzenie nowej tkanki kostnej i remodeling kości

Jako część farmakologicznego mechanizmu działania produktu diboterminy alfa następuje remodeling kości (patrz punkt 5.1). W procesie tym następuje zarówno resorpcja kości, jak i kościotworzenie. W pewnych okolicznościach nasilenie tych procesów może prowadzić do powikłań, takich jak ucisk na nerw (z powodu kostnienia heterotropowego) lub przemieszczenia koszyka (któremu towarzyszy resorpcja kości lub zanikanie rozplywne kości).

Podczas dwuletniej obserwacji w badaniach klinicznych międzytrzonowego usztywnienia lędźwiowego z wykorzystaniem tylnego dostępu, na radiogramach zauważano częstsze występowanie kostnienia heterotropowego u pacjentów leczonych produktem InductOs w porównaniu z pacjentami, u których przeprowadzono przeszczep autogeniczny (patrz punkt 4.4). Zmiany te mogą przebiegać z objawami lub bezobjawowo.

Gromadzenie się płynów

Z uwagi na aktywność angiogenną produktu InductOs może wystąpić gromadzenie się płynów (torbiele rzekome, zlokalizowany obrzęk, wysięk w miejscu implantacji), niekiedy otorbione, czasami prowadzące do ucisku na nerw i (lub) bólu.

Zlokalizowany obrzęk występował często, gdy produkt InductOs stosowano do usztywnienia kręgosłupa szyjnego. Obrzęk występuje z opóźnieniem, a w niektórych przypadkach jest na tyle ciężki, że prowadzi do zaburzeń oddychania (patrz 4.4).

Zlokalizowane zakażenie

Zlokalizowane zakażenie obejmujące złamaną kończynę występowało bardzo często (>1/10) u pacjentów w badaniu klinicznym, w którym rozwiercono jamę szpikową do warstwy korowej. Obserwowano podwyższony wskaźnik zakażeń w grupie leczonej produktem InductOs w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą standardową opiekę (odpowiednio 19% i 9%; patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania nierozwiercanego gwoźdźcia śródszpikowego oszacowana częstość zakażeń w obu grupach biorących udział w badaniu była podobna (odpowiednio 21% i 23%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania (to znaczy, gdy pacjent otrzymał dibotermine alfa w ilości lub stężeniu większym niż zalecane), należy zastosować leczenie wspomagające.

Zastosowanie produktu InductOs u pacjentów, którzy przechodzili operację odcinka szyjnego kręgosłupa, w ilości mniejszej lub podobnej do stosowanej w międzytrzonowym usztywnieniu

łędźwiowym, było związane ze zgłoszeniami zlokalizowanego obrzęku, o nasileniu wystarczającym do spowodowania zaburzeń oddychania (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeznaczone do leczenia chorób kości; morfogenetyczne białka kości; kod ATC: M05BC01

Diboterminalna alfa jest białkiem osteoindukującym, które powoduje pobudzenie wytwarzania nowej tkanki kostnej w miejscu implantacji. Diboterminalna alfa wiąże się z receptorami na powierzchni komórek mezenchymalnych wywołując ich różnicowanie w kierunku komórek tworzących chrząstkę i kość. Komórki zróżnicowane tworzą kość beleczkowatą w miarę degradacji matrycy leku z widocznym w tym samym czasie wnikaniem naczyń krwionośnych. Proces tworzenia kości postępuje od brzegu matrycy w kierunku jego części środkowej aż do całkowitego zastąpienia implantu InductOs przez kość beleczkowatą.

Umieszczenie implantu InductOs w obrębie kości beleczkowatej wywoływało przejściową resorpcję kości otaczającej implant, zastępowanej następnie przez nową, bardziej gęstą kość. Remodelowanie otaczającej kości beleczkowatej dokonuje się w sposób zależny od działania na nią sił biomechanicznych. Zdolność produktu InductOs do wspomagania procesu remodelowania kości może być zależna od biologicznej i biomechanicznej integracji nowej kości indukowanej działaniem produktu InductOs z kością otaczającą. Ocena radiologiczna, biomechaniczna i histologiczna nowo wytworzonej kości wskazuje, że jej działanie biologiczne i biomechaniczne jest takie, jak naturalnej, własnej kości. Dodatkowo badania niekliniczne wykazały, że kość indukowana przez InductOs, w przypadku złamania może ulec samonaprawieniu w sposób niedający się odróżnić od kości naturalnej.

Badania niekliniczne sugerowały, że tworzenie nowej kości pobudzone przez InductOs jest procesem samoograniczającym się, prowadzącym do utworzenia określonej objętości kości. Ten proces samoograniczania jest prawdopodobnie spowodowany utratą diboterminalnej alfa z miejsca implantu, jak również obecnością inhibitorów BMP w otaczających tkankach. Ponadto kilka badań nieklinicznych wykazuje, że występuje mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego na poziomie molekularnym, który ogranicza indukowanie wytwarzania kości przez BMP.

Wyniki badań histologicznych z badań na zwierzętach dotyczących międzytrzonowego usztywnienia łędźwiowego z wykorzystaniem dostępu przedniego lub tylnego wykazały, że diboterminalna alfa jest biozgodna z koszykiem z tytanu, PEEK lub przeszczepem allogenicznym i pozwala na uzyskanie niezmiennie wysokiego współczynnika usztywnienia, niezależnie od metody chirurgicznej czy materiału koszyka, przy jednoczesnym mniejszym udziale tkanki włóknistej, w porównaniu z przeszczepem autogenicznym.

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że sama matryca nie posiada właściwości pobudzających tworzenie kości i nie jest ono znajdowane w biopsjach pobranych już po 16 tygodniach po implantacji.

Informacje farmakodynamiczne specyficzne dla badań prowadzonych w grupie pacjentów poddawanych procedurze międzytrzonowego usztywnienia łędźwiowego

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu InductOs wykazano w randomizowanym, kontrolowanym, wieloośrodkowym, wykazującym równoważność badaniu klinicznym obejmującym 279 pacjentów w wieku 19-78 lat, u których zastosowano procedurę przedniego usztywnienia kręgosłupa łędźwiowego. Pacjenci byli leczeni zachowawczo przez przynajmniej 6 miesięcy przed leczeniem produktem InductOs w procedurze przedniego usztywnienia kręgosłupa łędźwiowego. Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tytanowy usztywniający koszyk międzytrzonowy wypełniony produktem InductOs lub autogenicznym przeszczepem kości z grzebienia biodrowego.

W 24 miesiącu po operacji, wykazano, że InductOs jest statystycznie równoważny autogenicznemu przeszczepowi kości. Wskaźnik powodzenia oceniany jako radiologicznie zdefiniowany zrost wynosił 94,4% dla produktu InductOs w stosunku do 88,9% dla autogenicznego przeszczepu kości (95% dwustronny przedział ufności CI: -1,53, 12,46). Dla bólu i niepełnosprawności (Skala Oswetry) wskaźnik powodzenia w grupie produktu InductOs wynosił 72,9% w stosunku do 72,5% w grupie autogenicznego przeszczepu kości (95% dwustronnego CI z różnicą: -11,2, 12,0).

Metaanaliza post-hoc danych z 6 kontrolowanych badań klinicznych, w których u pacjentów stosowano produkt InductOs lub przeprowadzono autogeniczny przeszczep kości, wykorzystując oznaczone znakiem CE usztywniające koszyki międzytrzonowe lub allogeniczny spacer kostny oraz różne metody chirurgiczne, wykazała, że po 24 miesiącach od operacji, zastosowanie produktu InductOs było związane z wyższym współczynnikiem usztywnienia zakończonego powodzeniem (95%, 241 z 255 pacjentów) w porównaniu z autogenicznym przeszczepem kości (85%, 117 z 209 pacjentów), z ilorazem szans 3,26 (95% CI: 1,172, 9,075; P=0,024). Szacowana różnica bezwzględna współczynnika usztywnienia zakończonego powodzeniem pomiędzy produktem InductOs a autogenicznym przeszczepem kości wynosiła 11,7% (95%CI: 0,8%, 22,5%; P=0,035).

W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa z 8 badań klinicznych, w okresie 24 miesięcy po operacji, częstość występowania stawu rzekomego była około 2-krotnie niższa w grupie pacjentów leczonych produktem InductOs (4,8%, 22 z 456 pacjentów) w porównaniu z autogenicznym przeszczepem kości (12,7%, 31 z 244 pacjentów).

Informacje farmakodynamiczne specyficzne dla badań dotyczących ostrego złamania kości piszczelowej

Skuteczność produktu InductOs wykazano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z pojedynczą ślepą próbą, obejmującym 450 pacjentów (zakres wieku od 18 do 87 lat; 81% mężczyzn) z otwartym złamaniem trzonu kości piszczelowej, wymagającym leczenia chirurgicznego. Pacjentów leczono (w stosunku 1:1:1) metodą standardową (grupa kontrolna) polegającą na zespoleniu kości gwoździem wewnątrzszpikowym (IM) i rutynowym zaopatrzeniu tkanek miękkich, metodą standardową plus InductOs w stężeniu 0,75 mg/ml lub metodą standardową plus InductOs w stężeniu 1,5 mg/ml. Obserwację pacjentów prowadzono przez okres 12 miesięcy od zagojenia tkanek miękkich.

W głównym badaniu klinicznym dotyczącym ostrego złamania kości piszczelowej InductOs zwiększał prawdopodobieństwo gojenia złamania; pacjenci leczeni produktem InductOs 1,5 mg/ml wykazywali zmniejszone o 44% ryzyko niepowodzenia leczenia (powtórnej interwencji dla zapewnienia wygojenia złamania) w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej leczenie standardowe (RR = 0,56; 95% CI = 0,40 do 0,78). Wyniki te zostały potwierdzone przez niezależny zespół radiologów, nie poinformowanych o metodzie leczenia. Liczba wtórnych i dalszych interwencji była znacząco obniżona u pacjentów z grupy InductOs, zwłaszcza w odniesieniu do bardziej inwazyjnych zabiegów, jak przeszczep kości i wymiana gwoździa (P=0,0326).

Odsetek pacjentów wykazujących zrost kości po leczeniu z zastosowaniem produktu InductOs 1,5 mg/ml był znacząco wyższy w czasie wszystkich wizyt kontrolnych od 10 tygodni do 12 miesięcy po operacji, co wskazuje na przyspieszenie procesu gojenia złamania.

InductOs 1,5 mg/ml był znacząco skuteczny (w porównaniu ze standardowym leczeniem) zarówno u pacjentów palących, jak i niepalących.

Ciężkość złamań: Leczenie za pomocą produktu InductOs 1,5 mg/ml było znacząco skuteczne we wszystkich rodzajach złamań, łącznie z ciężkimi złamaniami typu Gustillo IIIB (ryzyko powtórnej interwencji zmniejszone o 52% w porównaniu z pacjentami leczonymi standardowo).

Odsetek pacjentów z wygojoną raną tkanek miękkich był znacząco wyższy w czasie kontroli po 6 tygodniach od leczenia w grupie InductOs 1,5 mg/ml w porównaniu z grupą leczenia standardowego

(83% w porównaniu z 65%, $P=0,0010$). Odsetek pacjentów wykazujących powikłania ze strony metalowego zespolenia (zgięcie lub złamanie zespalających śrub) był znamienne niższy w grupie InductOs 1,5 mg/ml w porównaniu z grupą leczenia standardowego (11% w porównaniu z 22%, $P=0,0174$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

InductOs jest aktywny w miejscu implantacji. W czasie dwóch badań rozpoznawczych pobierano próbki krwi u niewielkiej liczby pacjentów ze złamaniem kości długich przed i po leczeniu operacyjnym. Nie wykryto obecności diboterminy alfa w surowicy.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach (szczury) z zastosowaniem produktu InductOs zawierającego znakowaną dibotermine alfa średni czas utrzymywania się w miejscu implantacji wynosił 4-8 dni. Szczytowe poziomy krążącej diboterminy alfa (0,1% dawki implantowanej) obserwowano w okresie 6 godzin po dokonanej implantacji. Po podaniu dożylnym końcowy okres półtrwania diboterminy alfa wynosił 16 minut u szczurów i 6,7 minuty u małp *cynomolgus*. Wynioskowano stąd, że dibotermina alfa jest powoli uwalniana z matrycy i szybko usuwana, gdy przejdzie do krążenia ogólnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, toksyczności ostrej i po powtarzanej ekspozycji oraz genotoksyczności, nie wykazują specjalnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach toksycznego działania na rozród u szczurów, gdzie dibotermina alfa była podawana dożylnie w celu osiągnięcia maksymalnego działania układowego, zaobserwowano zwiększenie masy płodu i zwiększone kostnienie w obrębie płodu, nie można było wykluczyć związku tego zjawiska z leczeniem. Nie wiadomo, czy opisane efekty mają znaczenie kliniczne.

Przeciwciała skierowane przeciwko dibotermine badano u ciężarnych królików poddanych hiperimmunizacji z użyciem diboterminy alfa w celu indukcji przeciwciał skierowanych przeciwko dibotermine alfa. U niektórych płodów z obniżoną masą ciała stwierdzano osłabienie kostnienia w kościach czołowych i ciemieniowych (u 4 spośród 151 płodów), co generalnie uważa się za zjawisko odwracalne, przy czym nie udało się wykluczyć efektów związanych z obecnością przeciwciał. Żadnych innych zmian w zakresie morfologii zewnętrznej, trzewnej czy szkieletowej płodów nie stwierdzono.

Dibotermina alfa wykazywała różnorodny wpływ na linie komórkowe ludzkich nowotworów *in vitro*. Dane uzyskane z badań *in vitro* na liniach ludzkich komórek nowotworowych nie wskazują na wpływ na pobudzanie wzrostu nowotworowego i tworzenie przerzutów. Ponieważ produkt InductOs jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania, nie przeprowadzono badań rakotwórczości *in vivo* (patrz także punkt 4.3).

InductOs był badany w modelu implantacji na kręgosłup psa. InductOs był implantowany bezpośrednio na oponę twardą po wycięciu łuku kręgu. Chociaż obserwowano zwężenie otworu międzykręgowego, to nie obserwowano kostnienia opony twardej, zwężenia otworu rdzenia kręgowego i ubytków neurologicznych po zastosowaniu produktu InductOs.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
sacharoza
glicyna
kwas glutaminowy

sodu chlorek
polisorbat 80
sodu wodorotlenek

Rozpuszczalnik
woda do wstrzykiwań

Podłoże
kolagen wołowy typu I

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie 4 mg produktu InductOs zawiera:

- proszek w fiolce (10 ml; szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa)
- rozpuszczalnik w fiolce (10 ml; szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa)
- dwa podłoża (2,5 cm x 5 cm) w opakowaniu blistrowym (polichlorek winylu (PCW))
- dwie strzykawki (5 ml; polipropylen)
- dwie igły (stal nierdzewna).

Opakowanie 12 mg produktu InductOs zawiera:

- proszek w fiolce (20 ml; szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa)
- rozpuszczalnik w fiolce (10 ml; szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa)
- jedno podłoże (7,5 cm x 10 cm) w opakowaniu blistrowym (polichlorek winylu (PCW))
- dwie strzykawki (10 ml; polipropylen)
- dwie igły (stal nierdzewna).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

InductOs przygotowuje się bezpośrednio przed użyciem. Diboterminey alfa używać jedynie po rekonstytucji z rozpuszczalnikiem i podłożem, znajdującymi się w opakowaniu InductOs.

Po przygotowaniu InductOs zawiera dibotermineę alfa w stężeniu 1,5 mg/ml.
Produktu InductOs nie należy stosować w stężeniu wyższym niż 1,5 mg/ml (patrz punkt 4.9).

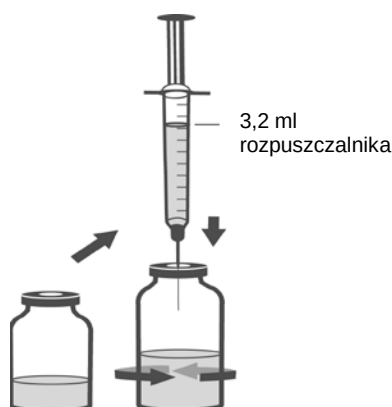
Przygotowanie produktu

Aby zapobiec przeładowaniu podłoża, ważne jest, aby przygotować diboterminę alfa i zmoczyć całą gąbkę w sposób opisany powyżej.

Opakowanie 4 mg:

W polu niejałowym

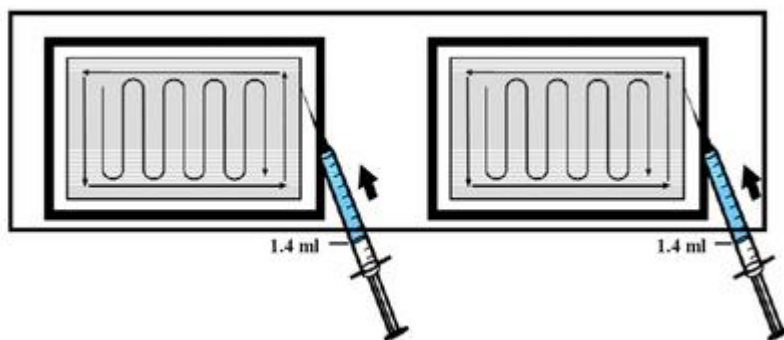
1. Z zastosowaniem techniki aseptycznej ułożyć w polu jałowym jedną strzykawkę, jedną igłę i wewnętrzne opakowanie zawierające podłoże.
2. Zdezynfekować korki fiolek z diboterminą alfa i rozpuszczalnikiem.
3. Używając pozostałej strzykawki i igły z opakowania, rozpuścić diboterminę alfa zawartą w fiolce za pomocą 3,2 ml rozpuszczalnika. Powoli wstrzykiwać rozpuszczalnik do fiołki zawierającej liofilizowaną diboterminę alfa. Delikatnie obracać fiołkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać. Po użyciu strzykawkę i igłę wyrzucić.



4. Zdezynfekować korek fiołki z rozpuszczoną diboterminą alfa.

W polu jałowym

5. Zdjąć osłonę wewnętrznego opakowania, pozostawiając podłoża w swoich pojemnikach.
6. Używając techniki aseptycznego pobierania oraz strzykawki i igły z pkt 1, pobrać 2,8 ml przygotowanego roztworu diboterminy alfa z fiołki znajdującej się w polu niejałowym, trzymając fiołkę w pozycji do góry dnem w celu ułatwienia pobrania.
7. Pozostawiając podłoże w pojemniku, rozprowadzić RÓWNOMIERNIE po 1,4 ml roztworu diboterminy alfa na powierzchni każdego z dwóch podłoży (2,5 cm x 5 cm) w sposób podany na poniższym rysunku.

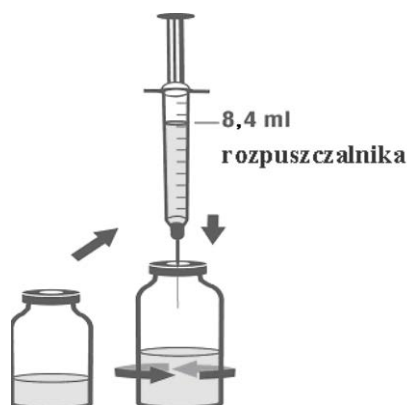


8. Odczekać MINIMUM 15 minut przed użyciem przygotowanego produktu InductOs. Produkt należy zużyć w ciągu 2 godzin od przygotowania.

Opakowanie 12 mg:

W polu niejałowym

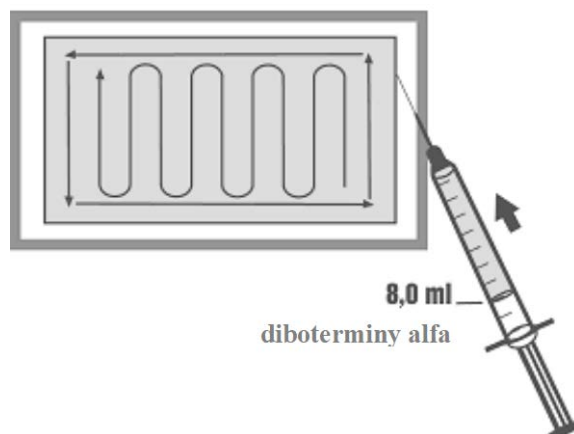
1. Z zastosowaniem techniki aseptycznej ułożyć w polu jałowym jedną strzykawkę, jedną igłę i wewnętrzne opakowanie zawierające podłoże.
2. Zdezynfekować korki fiolek z diboterminą alfa i rozpuszczalnikiem.
3. Używając pozostałej strzykawki i igły z opakowania, rozpuścić diboterminę alfa zawartą w fiolce za pomocą 8.4 ml rozpuszczalnika. Powoli wstrzykiwać rozpuszczalnik do fiolki zawierającej liofilizowaną diboterminę alfa. Delikatnie obracać fiolkę, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać. Po użyciu strzykawkę i igłę wyrzucić.



4. Zdezynfekować korek fiolki z rozpuszczoną diboterminą alfa.

W polu jałowym

5. Zdjąć osłonę wewnętrznego opakowania, pozostawiając podłoże w swoim pojemniku.
6. Używając techniki aseptycznego pobierania oraz strzykawki i igły z pkt 1, pobrać 8 ml przygotowanego roztworu diboterminy alfa z fiolki znajdującej się w polu niejałowym, trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem w celu ułatwienia pobrania.
7. Pozostawiając podłoże w pojemniku, rozprowadzić RÓWNOMIERNIE roztwór diboterminy alfa na powierzchni podłoża w sposób podany na poniższym rysunku.



8. Odczekać MINIMUM 15 minut przed użyciem przygotowanego produktu InductOs. Produkt należy zużyć w ciągu 2 godzin od przygotowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 września 2002 roku
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipca 2012 roku

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Dodatkowe materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego są dostępne pod następującym adresem URL:[adres URL do wstawienia]<i strona <państwa członkowskiego>>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść oraz format programu edukacyjnego, włączając w to środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu.

Celem programu edukacyjnego jest:

- zwiększenie świadomości dotyczącej ryzyka kosztownienia heterotopowego, potencjalnego ryzyka wynikającego z błędów przy stosowaniu lub nieprawidłowego stosowania produktu InductOs oraz dostarczenie informacji dotyczącej postępowania wobec tych ryzyk.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym z krajów członkowskich, w których produkt InductOs jest dopuszczony do obrotu, do wszystkich osób należących do fachowego personelu medycznego, wobec których przewiduje się, że będą pracowały z produktem InductOs, zostanie dostarczony następujący zestaw edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
 - Materiały ćwiczeniowe dla fachowego personelu medycznego
- Materiały ćwiczeniowe dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe elementy:
- Szczegółowy opis czynności związanych z podaniem produktu InductOs oraz czynności zapobiegających wystąpieniu błędów w stosowaniu produktu leczniczego, nieprawidłowego użycia oraz minimalizacji ryzyka kosztownienia heterotopowego, na podstawie ChPL.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO OPAKOWANIA 4 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

InductOs 1,5 mg/ml proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji diboterminala alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg diboterminaly alfa. Po rozpuszczeniu zawiera 1,5 mg/ml diboterminaly alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze

Proszek: sacharoza, glicyna, kwas glutaminowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, polisorbata 80

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Podłoże: wołowy kolagen typu I

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji zawiera:

1 fiolkę z 4 mg diboterminaly alfa

1 fiolkę z 10 ml wody do wstrzykiwań

2 jałowe podłoża (2,5 x 5 cm)

2 strzykawki (5 ml)

2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Implantacja. Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie dotyczy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(I) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/226/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJA ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA POKRYWCE TACKI OPAKOWANIA 4 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

InductOs 1,5 mg/ml proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji diboterminalna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg diboterminalny alfa. Po rozpuszczeniu zawiera 1,5 mg/ml diboterminalny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze

Proszek: sacharoza, glicyna, kwas glutaminowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, polisorbat 80

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Podłoże: wołowy kolagen typu I

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji zawiera:

1 fiolkę z 4 mg diboterminalny alfa

1 fiolkę z 10 ml wody do wstrzykiwań

2 jałowe podłoża (2,5 x 5 cm)

2 strzykawki

2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Implantacja. Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/226/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

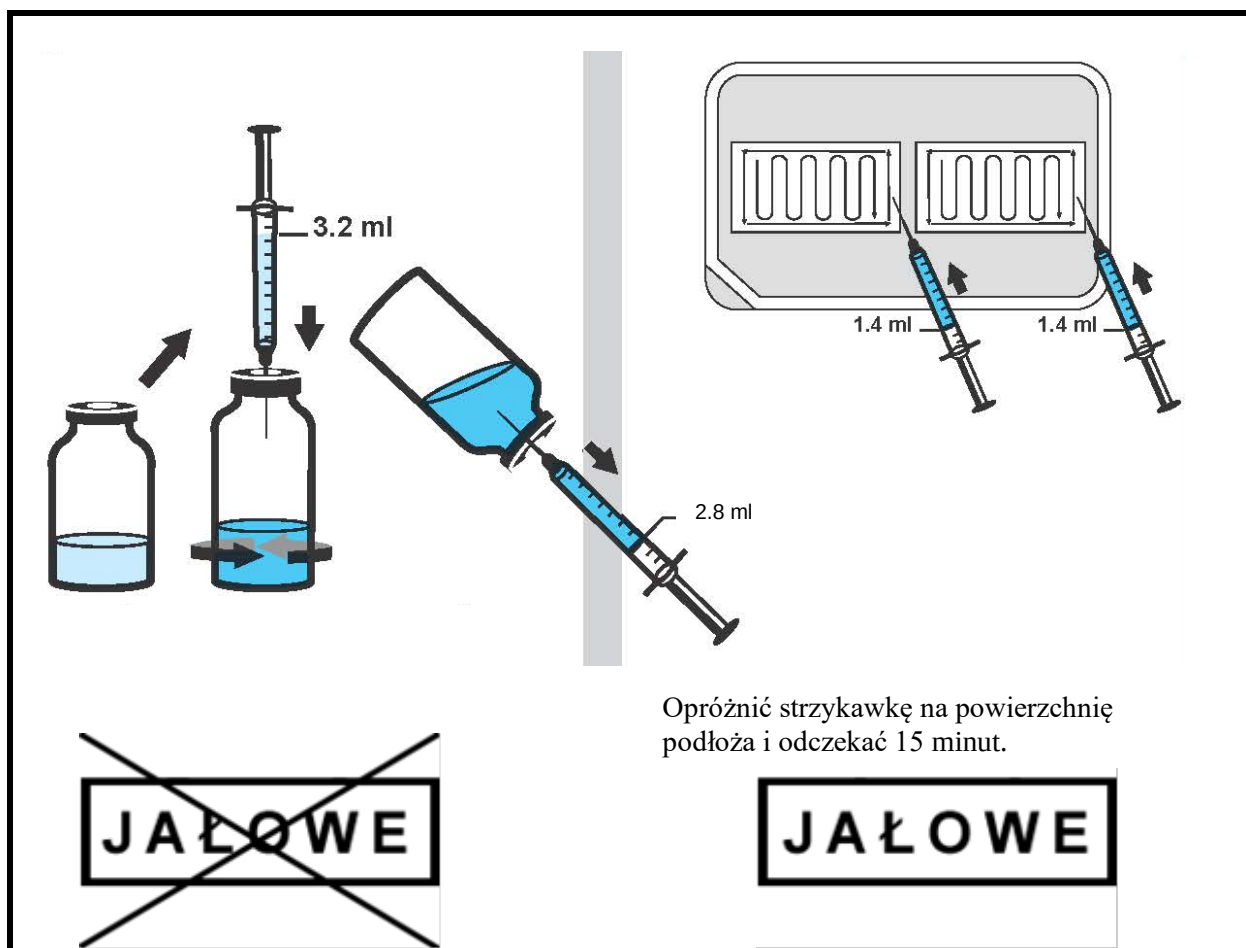
Lek wydawany na receptę (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJA ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SPODNIA STRONA ETYKIETY NA POKRYWCE TACKI OPAKOWANIA 4 MG



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE ZAWIERAJĄCEJ BIAŁKO OPAKOWANIA 4 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Proszek do produktu InductOs 1,5 mg/ml
diboterminalfa
Implantacja

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

4 mg diboterminalfa

6. INNE

Medtronic BioPharma B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁCE ZAWIERAJĄCEJ ROZPUSZCZALNIK OPAKOWANIA
4 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Rozpuszczalnik do produktu InductOs
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

10 ml

6. INNE

Medtronic BioPharma B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA PODŁOŻU OPAKOWANIA 4 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Podłoże do produktu InductOs 1,5 mg/ml
Wołowy kolagen typu I

2. SPOSÓB PODAWANIA

Implantacja. Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: patrz na odwrocie

4. NUMER SERII

Nr serii: patrz na odwrocie

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

2 jałowe podłoża (2,5 x 5 cm))

6. INNE

7. NA ODWROCIE

{numer}

{RRRR MM}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO OPAKOWANIA 12 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

InductOs 1,5 mg/ml proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji diboterminala alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 12 mg diboterminala alfa. Po rozpuszczeniu zawiera 1,5 mg/ml diboterminala alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze

Proszek: sacharoza, glicyna, kwas glutaminowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, polisorbata 80

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Podłoże: wołowy kolagen typu I

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji zawiera:

1 fiolkę z 12 mg diboterminala alfa

1 fiolkę z 10 ml wody do wstrzykiwań

1 jałowe podłoże (7,5 x 10 cm)

2 strzykawki (10 ml)

2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Implantacja. Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie dotyczy.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(I) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/226/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJA ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA POKRYWCE TACKI OPAKOWANIA 12 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

InductOs 1,5 mg/ml proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji
diboterminalfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 12 mg diboterminalfa. Po rozpuszczeniu zawiera 1,5 mg/ml diboterminalfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze

Proszek: sacharoza, glicyna, kwas glutaminowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek,
polisorbat 80

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Podłoże: wołowy kolagen typu I

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji zawiera:

1 fiolkę z 12 mg diboterminalfa

1 fiolkę z 10 ml wody do wstrzykiwań

1 jałowe podłoże (7,5 x 10 cm)

2 strzykawki (10 ml)

2 igły

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Implantacja. Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/226/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

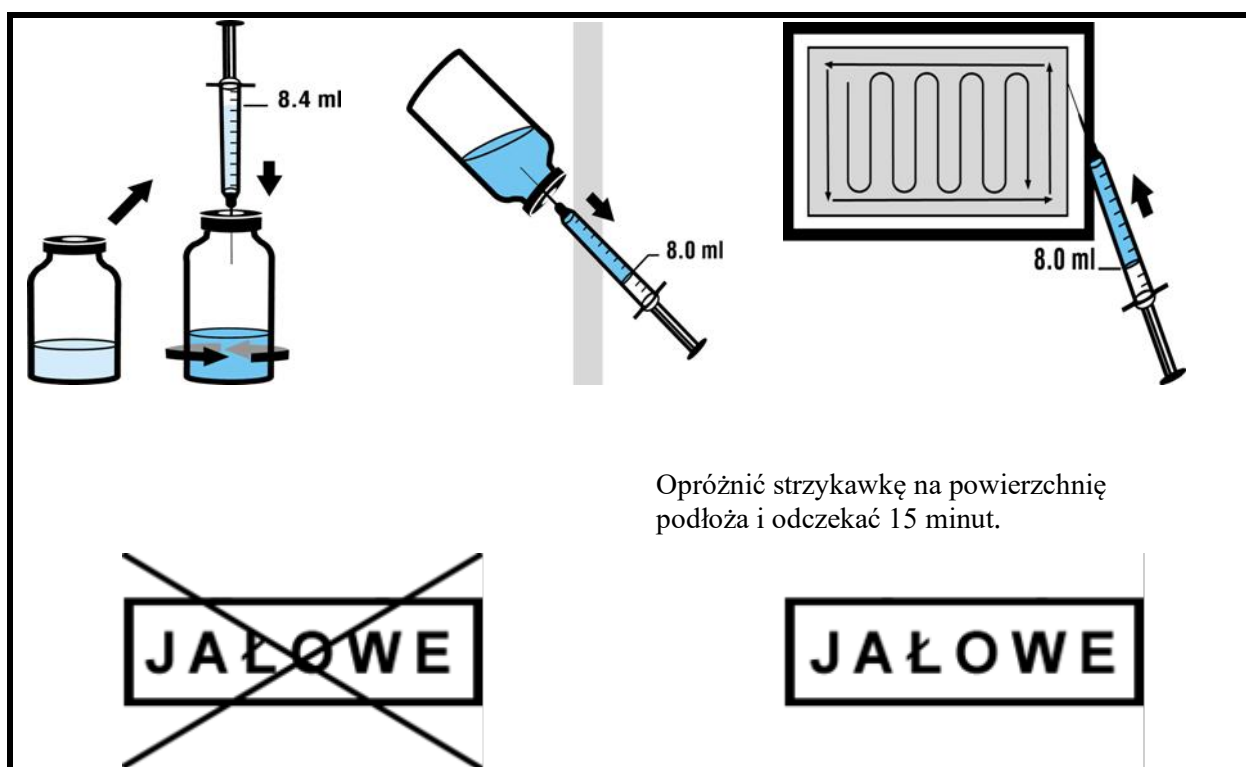
Lek wydawany na receptę (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJA ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SPODNIA STRONA ETYKIETY NA POKRYWCE TACKI OPAKOWANIA 12 MG



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE ZAWIERAJĄCEJ BIAŁKO OPAKOWANIA 12 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Proszek do produktu InductOs 1,5 mg/ml
diboterminalfa
Implantacja

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

12 mg diboterminalfa

6. INNE

Medtronic BioPharma B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁCE ZAWIERAJĄCEJ ROZPUSZCZALNIK OPAKOWANIA
12 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Rozpuszczalnik do produktu InductOs
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

10 ml

6. INNE

Medtronic BioPharma B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA PODŁOŻU OPAKOWANIA 12 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODAWANIA

Podłoże do produktu InductOs 1,5 mg/ml
Wołowy kolagen typu I

2. SPOSÓB PODAWANIA

Implantacja. Przed użyciem zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: patrz na odwrocie

4. NUMER SERII

Nr serii: patrz na odwrocie

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

1 jałowe podłoże (7,5 x 10 cm)

6. INNE

7. NA ODWROCIE

{numer}

{RRRR MM}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

InductOs 1,5 mg/ml proszek, rozpuszczalnik i matryca do sporządzania matrycy do implantacji dibotermina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest InductOs i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku InductOs
3. Jak stosować InductOs
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać InductOs
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest InductOs i w jakim celu się go stosuje

InductOs zawiera czynny składnik leku, diboterminę alfa. Jest to kopia białka zwanego białkiem morfogenetycznym kości-2 (BMP-2), które jest wytwarzane naturalnie przez organizm i wspomaga tworzenie nowej tkanki kostnej.

InductOs może być stosowany w operacjach usztywnienia dolnego odcinka kręgosłupa lub w celu leczenia złamań kości piszczelowej.

Operacje usztywnienia dolnego odcinka kręgosłupa

W przypadku znacznego bólu spowodowanego uszkodzeniem krążka międzykręgowego w dolnym odcinku kręgosłupa, gdy inne formy leczenia nie są wystarczająco skuteczne, lekarz może zaproponować operację usztywnienia dolnego odcinka kręgosłupa. InductOs jest stosowany zamiast przeszczepu kości z biodra pacjenta, co pozwala uniknąć możliwych komplikacji i bólu, wywołanych operacją pobierania kości do przeszczepu.

W przypadku stosowania w operacjach usztywnienia dolnego odcinka kręgosłupa InductOs jest stosowany łącznie z wyrobami medycznymi, które korygują pozycję kręgosłupa. Pytania dotyczące wyrobów medycznych należy kierować do lekarza prowadzącego.

Złamanie kości piszczelowej

W przypadku złamania kości piszczelowej InductOs stosuje się w celu ułatwienia procesu gojenia się złamania oraz w celu zmniejszenia zapotrzebowania na dalsze operacje. InductOs stosuje się jako uzupełnienie standardowego postępowania leczniczego przy złamaniach kości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku InductOs

Nie należy stosować leku InductOs, jeśli:

- u pacjenta występuje nadwrażliwość na diboterminę alfa, na kolagen wołowy lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);

- pacjent nadal rośnie (ma niedojrzały układ kostny);
- pacjent ma czynne zakażenie w miejscu operacyjnym;
- prowadzący lekarz stwierdzi, że miejsce złamania jest niedostatecznie ukrwione;
- leczenie dotyczy złamania związanego z chorobą (np. złamania z powodu choroby Pageta lub nowotworu);
- u pacjenta rozpoznano raka lub pacjent jest leczony z powodu raka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli wie, że występuje u niego choroba autoimmunologiczna, jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, twardzina skóry, zespół Sjögrena, zapalenie skórno-mięśniowe lub wielomięśniowe.
- Należy poinformować lekarza w przypadku jakiegokolwiek choroby kości.
- Na leży poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta kiedykolwiek w przeszłości wystąpił nowotwór.
- Produkt ten nie powinien być umieszczany w bezpośrednim kontakcie z pewnymi rodzajami kości. Chirurg wie, jakich kości należy unikać.
- Zastosowanie produktu InductOs może wywołać tworzenie tkanki kostnej w otaczających tkankach i spowodować związane z tym powikłania.
- U niektórych pacjentów, w związku z miejscowym gromadzeniem się płynów, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia nerwobólu, co wymaga zastosowania drenażu lub zabiegu chirurgicznego w celu usunięcia płynu.
- U niektórych pacjentów mogą wytwarzać się przeciwciała (wytwarzane przez organizm, aby zwalczać obce białka) skierowane przeciw produktowi InductOs. Chociaż nie stwierdzono żadnych szkodliwych skutków z tym związanych, objawy odległe w czasie nie są znane.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejącej chorobie nerek lub wątroby.
- U pacjentów, u których zastosowano InductOs w czasie operacji odcinka szyjnego kręgosłupa, obserwowano zlokalizowany obrzęk, który w niektórych przypadkach powodował trudności w oddychaniu. Bezpieczeństwo i skuteczność produktu InductOs stosowanego w czasie operacji odcinka szyjnego kręgosłupa nie zostały potwierdzone, dlatego nie powinno się stosować produktu InductOs w takiej sytuacji.

Inne leki i InductOs

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach dostępnych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie jest znany wpływ produktu InductOs na przebieg ciąży. Nie zaleca się stosowania produktu u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy InductOs przenika do mleka kobiecego.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

InductOs nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub kierowania maszynami.

InductOs zawiera kolagen wołowy (białko uzyskiwane z bydła)

U niektórych pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała (wytwarzane przez organizm do zwalczania obcego białka) przeciwko kolagenowi obecnemu w leku. W badaniach klinicznych obecność przeciwciał przeciw kolagenowi nie wywoływała objawów niepożądanych, takich jak alergie, nie obserwowano też zmniejszenia skuteczności produktu InductOs. W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji alergicznej należy skontaktować się z lekarzem.

InductOS zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) roztworu na maksymalną dawkę (dwa opakowania 12 mg), tzn. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

3. Jak stosować InductOs

Lekarz prowadzący przeprowadzi implantację produktu InductOs podczas operacji. Personel medyczny przygotowuje produkt InductOs na sali operacyjnej. Proszek należy rozpuścić w jałowej wodzie, otrzymując roztwór, którym nasąca się gąbkę. Nasączoną gąbkę umieszcza się w okolicy wymaganego wzrostu kości. Z upływem czasu gąbka jest stopniowo wchłaniana podczas tworzenia tkanki kostnej.

W przypadku, gdy pacjent otrzymuje InductOs w celu usztywnienia dolnego odcinka kręgosłupa, chirurg usuwa uszkodzony krążek międzykręgowy powodujący ból i zastępuje go wyrobem medycznym wypełnionym produktem InductOs. Wyrób medyczny koryguje pozycję kręgosłupa, a InductOs pobudza kość do wzrostu pomiędzy dwoma kręgami utrzymując je stale we właściwej pozycji.

Jeśli pacjent otrzymuje InductOs w przypadku złamania kości piszczelowej, lekarz umieszcza InductOs wokół złamanej kości podczas leczenia złamania. Lekarz decyduje, jaką ilość produktu InductOs trzeba zastosować, w zależności od rozmiaru złamania i liczby odłamków kości. Na ogół jedno złamanie wymaga zastosowania jednego opakowania 12 mg. Można jednak użyć do dwóch opakowań 12 mg.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, InductOs może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Poważnie działania niepożądane

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub natychmiast udać się na pogotowie do najbliższego szpitala w przypadku wystąpienia zlokalizowanego obrzęku, który może prowadzić do trudności z oddychaniem, po zastosowaniu produktu InductOs w trakcie operacji górnego odcinka (szyjnego) kręgosłupa. Częstotliwość tego działania niepożądanego jest nieznana i nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych.

Inne działania niepożądane

Operacja usztywnienia dolnego odcinka kręgosłupa

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli wystąpi jakiegokolwiek z niżej wymienionych działań:

- częste (mogą pojawiać się u nie więcej niż 1 osoby na 10):
dodatkowy wzrost kości i przemieszczenie się wszczepionego wyrobu medycznego, miejscowe gromadzenie się płynów oraz ból promieniujący od pleców do nogi (rwa kulszowa);
- nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych):
nasilony rozpad kości

Złamania kości piszczelowej

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli wystąpi jakiegokolwiek z niżej wymienionych działań:

- bardzo często (mogą pojawiać się u więcej niż 1 osoby na 10):
miejscowe zakażenie;
- częste (mogą pojawiać się u mniej niż 1 osoby na 10):
miejscowe gromadzenie się płynów
- nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych):
nasilony rozpad kości.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać InductOs

Nie wymaga się przechowywania produktu przez pacjenta.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera InductOs

- Substancją czynną leku InductOs jest diboterminala alfa (nazywana również rekombinowanym ludzkim białkiem morfogenetycznym kości-2), 4 mg (opakowanie 4 mg) lub 12 mg (opakowanie 12 mg).
- Inne składniki to sacharoza, glicyna, kwas glutaminowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań i kolagen wołowy typu I.

Jak wygląda InductOs i co zawiera opakowanie

InductOs jest dostarczany lekarzowi prowadzącemu jako zestaw do implantacji w czasie operacji.

- Diboterminala alfa to biały proszek, umieszczony w szklanej fiolce.
- Woda do wstrzykiwań to przezroczysty, bezbarwny płyn, umieszczony w szklanej fiolce.
- Gąbka jest biała i jest umieszczona w plastikowym blistrze.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>