

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

InductOs 1,5 mg/ml pulver, vätska och matrix till matrix för implantation

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 4 mg (4 mg-förpackning) eller 12 mg (12 mg-förpackning) dibotermin alfa. Efter rekonstitution innehåller InductOs 1,5 mg/ml dibotermin alfa.

Dibotermin alfa (rekombinant human Bone Morphogenetic Protein-2; rhBMP-2) är ett humant protein som produceras i en rekombinant ovarial cellinje från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver, vätska och matrix till matrix för implantation.

Pulvret är vitt. Vätskan är klar och färglös. Matrixen är vit.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

InductOs är avsett för fusionsoperationi ländryggen på en disknivå som ett substitut för autologt bentransplantat hos vuxna med degenerativ disksjukdom som har genomgått minst 6 månaders icke-kirurgisk behandling.

InductOs är avsett för behandling av akuta tibiafrakturer hos vuxna, som ett tillägg till standardbehandling i form av öppen reposition och märgspikning med icke förborrad märgkanal.

Se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

InductOs bör användas av en lämpligt utbildad kirurg.

Dosering

InductOs måste beredas exakt enligt beredningsanvisningarna (se avsnitt 6.6).

Lämplig dos bestäms av den mängd behandlad matrix som behövs för den avsedda indikationen.

Om bara en del av produkten behövs, ska den behandlade matrixen klippas till önskad storlek, och den oanvända delen måste kasseras.

Doseringstabell för InductOs 4 mg-förpackning

InductOs-behandlad matrix (4 mg-förpackning)	Mått på InductOs-behandlad matrix	Volym av InductOs-behandlad matrix	Koncentration av InductOs-behandlad matrix	Dos av dibotermin alfa
1 matrix	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrix	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Doseringstabell för InductOs 12 mg-förpackning

Del av InductOs-behandlad matrix (12 mg-förpackning)	Mått på InductOs-behandlad matrix	Volym av InductOs-behandlad matrix	Koncentration av InductOs-behandlad matrix	Dos av dibotermin alfa
1/6 av matrixen	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 av matrixen	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 av matrixen	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Hela matrixen	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Fusionsoperation i ländryggen

Den volym som behövs av InductOs bestäms av det intervertebrala diskutrymmet samt storlek, form och inre volymen på det(de) fusionsinstrument för ländryggen som används. Varsamhet måste beaktas så att produkten inte komprimeras eller att volymen som är avsedd för ny benbildning överfylls (se avsnitt 4.4).

Normalt används 4 mg (2,7 cm³ behandlad matrix) InductOs i det intervertebrala diskutrymmet. Den maximala dosen är begränsad till 8 mg (5,3 cm³ behandlad matrix) InductOs i det intervertebrala diskutrymmet. InductOs ska placeras i fusionsinstrumentet eller i den främre delen av det intervertebrala diskutrymmet.

Operation av akuta tibiafrakturer

Volymen InductOs som implanteras bestäms av frakturans anatomi och möjligheten att stänga såret utan att produkten komprimeras för hårt. I regel behandlas varje fraktur med innehållet i en 12 mg förpackning. Den maximala dosen är begränsad till 24 mg (12 mg förpackning med 2 hela matrix).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för InductOs hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Läkemedlet administreras genom implantering.

Instruktioner för beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Underlåtenhet att följa administreringsmetoden för InductOs kan äventyra produktens säkerhet och effektivitet.

InductOs ska hanteras med pincett. Under hantering och implantering ska vätskeläckage från matrixen mimimeras. Pressa inte produkten.

Fusionsoperation i ländryggen

InductOs får inte användas ensamt för denna indikation, utan ska användas tillsammans med ett eller flera godkända (CE-märkta) fusionsinstrument i ländryggen. Kompatibilitet har påvisats med titan, polyetereterketon (PEEK) och benallograft.

Noggrannhet och försiktighet måste iakttas för att undvika överfyllning av fusionsinstrumentet och/eller den främre delen av diskutrymmet mellan ryggkotorna (se avsnitt 4.4).

Före implantering

4 mg-förpackning:

Matrixen är förklippt i två delar på vardera 2,5 cm x 5 cm.

12 mg-förpackning:

Matrixen består av en del på 7,5 cm x 10 cm. Behandlad matrix ska klippas i 6 lika stora bitar (ungefär 2,5 x 5 cm) för att underlätta valet av dos. De utvalda bitarna kan klippas ytterligare om det behövs.

Den ihåliga geometrin för fusionsinstrumentet måste fyllas noggrant och löst med den volym av InductOs som motsvarar instrumentets inre volym.

Implantering

Enligt normal praxis ska diskmassa och broskdelarna av kotkropparnas ändplattor avlägsnas och de kortikala delarna av ändplattorna behållas, och hemostas ska uppnås (se avsnitt 4.5)

För instruktioner för implantering av instrumentet för fusionsoperation i ländryggen, se tillverkarens bruksanvisning.

InductOs får inte implanteras bakom instrumentet för fusionsoperation i ländryggen, där direkt åtkomst till ryggmärgskanalen och/eller nervrötter är möjlig. Om läckage in i ryggmärgskanalen och nervroten är möjligt, måste en fysisk barriär återskapas mellan matrixen och neurologisk vävnad, t.ex. genom användning av lokalt ben eller allograft (se avsnitt 4.5).

Efter implantering

När InductOs och fusionsinstrumentet väl är implanterat får insidan av det intervertebrala diskutrymmet inte spolras. Utanför det intervertebrala diskutrymmet ska operationsområdet spolras efter behov, och eventuellt vätskeläckage från den behandlade matrixen ska tvättas bort.

Om det krävs kirurgiskt dränage ska dränageröret placeras på avstånd från implanteringsstället, helst ett skikt yttigare än implanteringsstället.

Operation av akut tibiafraktur

Före implantering

Frakturen ska vara reponerad och fixerad och hemostas ska ha uppnåtts innan InductOs implanteras. InductOs ska vikas eller klippas efter behov före implanteringen.

Implantering

InductOs implanteras efter fraktur- och sårbehandling (dvs. i anslutning till att mjukvävnaden sutureras).

Frakturens åtkomliga yta (frakturlinjer och defekter) bör i möjligaste mån täckas med InductOs. InductOs ska placeras så att frakturområdet överbryggas och det uppstår en god kontakt med de största proximala och distala fragmenten.

InductOs kan placeras i ett tomrum (löst packad), vikt, rullad eller omslutande, enligt vad frakturens geometri kräver. InductOs ger inte mekanisk stabilitet och ska inte användas för att fylla utrymmen som utsätts för kompressionskrafter.

Efter implantering

Spola inte såret efter det att InductOs har implanterats.

Om kirurgisk dränering krävs ska dränaget placeras långt ifrån implanteringsstället eller helst ett skikt ytligare än implanteringsstället.

För att uppnå maximal effekt är det viktigt att se till att InductOs täcks helt av mjukdelar efter implanteringen.

4.3 Kontraindikationer

InductOs är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- immaturt skelett
- aktiv malignitet eller patienter som genomgår behandling av en malignitet
- en aktiv infektion vid operationsområdet
- compartmentsyndrom eller neurovaskulärt resittillstånd efter compartmentsyndrom
- patologiska frakturer såsom de som observerats vid (men inte begränsade till) Paget's sjukdom eller vid benmetastaser

4.4 Varningar och försiktighet

Underlåtenhet att följa beredningsinstruktionerna i avsnitt 6.6 och administreringsmetoden i avsnitt 4.2 kan äventyra säkerheten och effekten för InductOs.

Operation av halskotpelaren

Säkerhet och effekt för InductOs vid kirurgi i halskotpelaren har inte fastställts och InductOs ska inte användas vid detta tillstånd. Lokalt ödem som associerats med användning av InductOs har rapporterats hos patienter i samband med operation av halskotpelaren. Ödemet uppträdde inte omedelbart och inträffade vanligtvis under den första veckan efter operationen. I några fall var ödemet tillräckligt allvarligt för att orsaka luftvägsobstruktion.

Malignitet

InductOs bör inte användas till patienter med en sjukhistoria eller klinisk misstanke på malignitet vid applikationsområdet (se avsnitt 4.3).

Heterotopisk ossifikation

Bruk av InductOs kan orsaka heterotopisk ossifikation vid implantationsstället och/eller de omgivande vävnaderna, vilket kan resultera i komplikationer.

Ökad benresorption

InductOs kan orsaka initial resorption av omgivande trabekulärt ben vilket har visats genom röntgen. Då det ännu inte finns tillräckliga kliniska data bör inte produkten appliceras direkt på trabekulära ben vid tillfällen då övergående benresorption kan medföra risk för benskörhet (se avsnitt 4.8).

Vätskeansamlingar

Bildning av en vätskeansamling (pseudocysta, lokalt ödem, utgjutning vid implantatet), ibland inkapslad, i några fall resulterande i nervkompression och smärta, har rapporterats i samband med bruk av InductOs. Medicinsk behandling (dränering och/eller kirurgiskt avlägsnande) kan krävas ifall symtomen kvarstår (se avsnitt 4.8).

Immunsvär

Både dibotermin alfa och bovint Type I-kollagen kan framkalla immunsvär hos patienter.

Antikroppar mot dibotermin alfa: I kliniska prövningar avseende fusionsoperation av ryggraden utvecklade 1,3 % av patienterna som fick InductOs antikroppar mot dibotermin alfa jämfört med 0,8 % av patienterna som fick autologt bentransplantat. I de kliniska prövningarna på frakturer i långa rörben utvecklade 6,3 % av patienterna som fick dibotermin alfa med bovint typ I-kollagenmatrix antikroppar

mot diboterminal alfa jämfört med 1,3 % i kontrollgruppen. Alla patienter som testades avseende neutraliserande antikroppar mot benmorfogent protein-2 var negativa.

Antikroppar mot bovin typ I-kollagen: I kliniska prövningar avseende fusionsoperation av ryggraden, utvecklade 13,5 % av patienterna som fick InductOs antikroppar mot bovin typ I-kollagen jämfört med 14,3 % av patienterna som fick autologt bentransplantat. I de kliniska prövningarna på fraktur av långa rörben utvecklade 13,0 % av patienterna som fick diboterminal alfa med bovin typ I-kollagenmatrix antikroppar mot bovin typ I-kollagen jämfört med 5,3 % av kontrollgruppens patienter. Ingen av patienterna med positiva titrar för bovin typ I-kollagen hade några korsreagerande antikroppar mot humant typ I-kollagen.

Trots att det inte finns något samband i de kliniska studierna som pekar på att de kliniska resultaten påverkas eller att biverkningar uppstår, kan man inte utesluta risken för antikropps bildning eller överkänslighetsreaktioner. Risken för immunreaktioner mot produkten bör tas i beaktande i de fall där man misstänker att oönskade immunologiska biverkningar kan uppstå. Risker och fördelar med behandlingen bör övervägas speciellt noga för patienter som tidigare fått kollagen som injektion (se avsnitt 4.3). Eftersom det saknas erfarenhet rekommenderas inte upprepad användning av InductOs.

Särskilda populationer

Säkerhet och effekt vid bruk av InductOs till patienter med kända autoimmuna sjukdomar har inte fastställts. Dessa autoimmuna sjukdomar inkluderar reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus (SLE), sclerodermi, Sjögren's syndrom och dermatomyosit/polymyosit.

Säkerhet och effekt av InductOs har inte visats hos patienter med metaboliska bensjukdomar.

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion.

När det gäller dessa särskilda populationer tillråds läkaren att noggrant överväga fördelarna och riskerna för den enskilda patienten innan InductOs används. Strikt övervakning av patienten och eventuella biverkningar och behandlingens resultat rekommenderas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximal dos (två 12 mg-förpackningar), dvs. det är i stort sett "natriumfritt".

Varningar och försiktighet för bruk vid fusionsoperation i ländryggen

Säkerhet och effekt för InductOs har inte fastställts vid följande situationer:

- vid användning tillsammans med fusionsinstrument för ländryggen som är tillverkade av andra material än titan, PEEK eller ben
- implanterat på andra ställen än i ländryggen
- vid annan kirurgisk teknik än fusionsoperation i ländryggen

För att undvika alltför starka farmakologiska effekter av InductOs måste noggrannhet och försiktighet iaktas för att förhindra överfyllning av instrumentet för fusionsoperation i ländryggen och/eller den främre delen av det intervertebrala diskutrymmet.

Heterotopisk ossifikation

Benbildning utanför det intervertebrala diskutrymmet är inte önskvärt eftersom det kan ha en skadlig effekt på lokala neurovaskulära strukturer.

I kliniska prövningar när degenerativ disksjukdom behandlades med en posterior operation med diboterminal alfa, observerades bakre benbildning vid DT-undersökningar. I vissa fall kan detta leda till nervkompression som potentiellt kräver kirurgisk intervention (se avsnitt 4.8). Som en försiktighetsåtgärd måste en fysisk barriär mellan matrixen och neurologisk vävnad återskapas (se avsnitt 4.2).

Förskjutning av implanterat instrument

Instrumentet kan förskjutas efter användningen av InductOs vid fusionsoperation i ländryggen vilket kan göra det nödvändigt med en revisionsoperation (se avsnitt 4.8).

Varningar och försiktighet för bruk vid akuta tibiafrakturer

InductOs är avsett för patienter som uppfyller följande krav:

- adekvat reposition och stabilisering av frakturen för säkerställandet av mekanisk stabilitet
- adekvat neurovaskulär status (dvs. frånvaro av compartmentsyndrom, låg risk för amputation)
- adekvat hemostas (dvs. för att ge ett relativt torrt implanteringsställe)
- frånvaro av stora segmentdefekter av långa rörben, som kan medföra risk för kompression av mjukdelar

Implantatet bör endast administreras på frakturen under noggrann visuell kontroll och med största försiktighet (se avsnitt 4.2).

Effektivitetsdata finns endast tillgängligt från kontrollerade kliniska prövningar där öppna tibiafrakturer behandlades med märgspikar (Se avsnitt 5.1). I en klinisk prövning där benmärgskanalen var förborrad till kontakt med kortikalt ben sågs en ökning av antalet infektioner hos patienter behandlade med InductOs jämfört med patienter som fick standardbehandling (se avsnitt 4.8). Användning av InductOs tillsammans med märgspikning med förborrad märgkanal (reamed nails) i öppna tibiafrakturer rekommenderas inte.

InductOs ger inte mekanisk stabilitet och bör inte användas för att fylla ett hålrum där det finns kompressionskrafter. Behandlingen av både frakturer på långa rörben och mjukdelar skall baseras på standardförfaranden, inkluderande infektionskontroll.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eftersom diboterminalfa är ett protein och inte har återfunnits i den allmänna cirkulationen, är det osannolikt att en farmakokinetisk interaktion mellan läkemedel uppstår.

Vid kliniska försök på akuta tibiafrakturer fick fler InductOs-patienter som även erhållit NSAID under 14 dagar i följd milda eller måttliga biverkningar i anslutning till sårsläkningen (t.ex. sårdränering) än InductOs-patienter som inte tog NSAID. Den kliniska effekten påverkades inte, men en interaktion mellan NSAID och InductOs kan inte uteslutas.

Resultat från kliniska prövningar på akuta tibiafrakturer, indikerar att användningen av InductOs hos patienter som får glukokortikoider inte var förknippad med uppenbara biverkningar. I icke-kliniska studier, medförde samtidig administrering av glukokortikoider att benläkningen minskade (mätt i % som avvikelser från kontrollen), men effekten av InductOs ändrades inte.

I en *in vitro*-studie visades det att diboterminalfa binds till fibrinbaserade hemostasmedel eller vävnadslim. Användningen av dessa produkter i nära anslutning till InductOs rekommenderas inte eftersom det kan leda till benbildning på platsen för implantationen av det fibrinbaserade hemostasmedlet eller vävnadslimmet (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av dibotermin alfa hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

På grund av möjliga risker för fostret vid eventuell utveckling av neutraliserande antikroppar mot dibotermin alfa, rekommenderas inte InductOs under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om dibotermin alfa/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Med tanke på typen av produkt väntas ingen systemisk exponering av det ammade barnet, men en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med InductOs efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Ingen påverkan på fertiliteten upptäcktes i icke-kliniska studier. Inga kliniska data är tillgängliga, potentiell risk för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

InductOs har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av InductOs vid fusionsoperation i ländryggen var radikulopatihändelser, och vid reparation av akut tibiafraktur var det lokala infektioner. Den allvarligaste biverkningen är lokalt ödem vid operation av halskotpelaren. Incidensen för biverkningar med InductOs påverkades inte av kön, ålder eller ras.

Tabell över biverkningar

Över 1 700 patienter har fått InductOs i kliniska studier. I studierna av frakturer på långa rörben fick över 500 patienter InductOs. I studier av fusionsoperation i ländryggen fick över 600 patienter InductOs. Övriga patienter deltog i studier som använde InductOs för indikationer som för närvarande inte är godkända i EU. Dessa data kompletteras med information från användningen av InductOs i den allmänna befolkningen.

Biverkningsfrekvensen hos patienter som behandlades med InductOs presenteras i tabellen nedan. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (> 1/10) eller vanliga (> 100, <1/10). Inga reaktioner observerades för frekvensen mindre vanliga (> 1/1000, <1/100), sällsynta (> 1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Frekvensen av biverkningar som identifierades efter godkännandet av InductOs är inte kända eftersom dessa reaktioner rapporterades från en population av osäker storlek.

Klassificering av organsystem	Frekvenser		
	Mycket vanliga	Vanliga	Okänd
Allmänna symtom		Förskjutning av	

Klassificering av organsystem	Frekvenser		
	Mycket vanliga	Vanliga	Okänd
och/eller symtom vid administreringsstället		instrument ^{1*} Vätskeansamling ^{2*}	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Heterotopisk ossifikation ^{1,3*}	Osteolys* Ökad benresorption*
Centrala och perifera nervsystemet		Radikulopatihändelser ^{1,4}	
Infektioner och infestationer	Lokal infektion ^{5*}		

¹ Observerad under fusionsoperation i ländryggen

² Vätskeansamling innefattar lokalt ödem, pseudocysta och utgjutningar vid implantatet.

³ Heterotopisk ossifikation innefattar exostos, extraskelletal ossifikation, postoperativ heterotop förkalkning, ökad benbildning och förkalkning vid implantationsstället.

⁴ Radikulopatihändelser innefattar radikulit, lumbal radikulopati, radikulär smärta, lumbosakral radikulit, radikulopati och ischias.

⁵ Observerad under användning vid akuta tibiafrakturer

*Ytterligare information tillhandahålls nedan

Beskrivning av valda biverkningar

Ny benbildning och benremodellering

Som en del av diboterminalfas farmakologiska verkningsmekanism sker en benremodellering (se avsnitt 5.1). Under denna process sker benresorption och benbildning. Under vissa omständigheter kan en överdrift av dessa processer leda till komplikationer som nervkompression (pga. heterotopisk ossifikation) eller förskjutning av instrument (förknippat med benresorption eller osteolys).

Under två års uppföljning i kliniska prövningar av fusionsoperation i ländryggen med en posterior metod, förekom heterotopisk ossifikation som syntes på röntgenbilder oftare hos patienter som behandlats med InductOs jämfört med autologt bentransplantat (se avsnitt 4.4). Detta röntgenfynd kan vara asymtomatiskt eller symtomatiskt.

Vätskeansamlingar

På grund av den angiogena aktiviteten hos InductOs kan vätskeansamlingar (pseudocysta, lokalt ödem, utgjutningar vid implantatet) uppkomma, ibland inkapslade, i några fall resulterande i nervkompression och smärta.

Lokalt ödem observerades ofta när InductOs användes vid steloperation av halskotpelaren. Ödemet uppträdde inte omedelbart och var, i några fall, tillräckligt allvarligt för att orsaka luftvägsobstruktion (se avsnitt 4.4).

Lokal infektion

Det var mycket vanligt att en lokal infektion i det frakturerade benet uppstod (>1/10) hos patienter i en klinisk studie där benmärgskanalen var förbörad till kontakt med kortikalt ben. En ökning av antalet infektioner observerades i gruppen behandlad med InductOs jämfört med gruppen som fick standardbehandling (19 % respektive 9 %, se avsnitt 4.4). Vid användning med märgspikning med icke förbörad märgkanal, var det ingen skillnad i antalet infektioner mellan behandlingsgrupperna (21 % respektive 23 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdoser

Vid överdosering (dvs. en patient får en koncentration eller mängd av dibotermin alfa som är större än vad som rekommenderas) ska behandlingen vara stödjande.

Bruk av InductOs hos patienter som genomgår kirurgi i halskotpelaren, i mängder som är lägre än eller likartade med de för fusionsoperation i ländryggen, har satts i samband med rapporter om lokalt ödem som är tillräckligt allvarligt för att leda till luftvägsobstruktion (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, Benmorfogenetiska proteiner, ATC-kod: M05BC01

Dibotermin alfa är ett osteoinduktivt protein som ger upphov till bildning av ny benvävnad vid implanteringsstället. Dibotermin alfa binds till receptorer på ytan av mesenkymala celler och gör att cellerna differentieras till brosk- och benbildande celler. De differentierade cellerna bildar trabekulärt ben när matrixen bryts ned, samtidigt som kärlinväxt kan iakttas. Benbildningsprocessen går i riktning från implantatets utsida in mot mitten tills hela InductOs-implantet har ersatts av trabekulärt ben.

När InductOs placerades i trabekulärt ben ledde detta till en övergående resorption av benet kring implantatet och därefter ersättning med nytt, tätare ben. Omvandlingen av det omgivande benet sker på ett sätt som stämmer överens med de biomekaniska krafter som benet utsätts för. Förmågan hos InductOs att stödja omvandlingen kan ligga bakom den biologiska och biomekaniska integreringen av det nya ben som har inducerats av InductOs med det omgivande benet. Röntgen, biomekanisk och histologisk utvärdering av det inducerade benet indikerar att detta ben biologiskt och biomekaniskt fungerar på samma sätt som det egna benet. Därutöver har icke-kliniska studier gett indikationer på att frakturer på ett InductOs-inducerat ben kan självläka på ett sätt som inte skiljer sig från eget ben.

Icke-kliniska studier har givit vid handen att den benbildning som initieras av InductOs är en självbegränsande process vid vilken det bildas en väldefinierad benvolym. Denna självbegränsning beror sannolikt på förlust av dibotermin alfa från implanteringsstället samt på närvaron av BMP-inhibitorer i de omgivande vävnaderna. Dessutom indikerar flera icke-kliniska studier att det på molekylär nivå finns en negativ feedbackmekanism som begränsar bennybildning genom BMP-faktorer.

Histologiskt evidens från djurstudier av fusionsoperation i ländryggen med en anterior eller posterior kirurgisk metod visade att dibotermin alfa som administreras tillsammans med instrument som förbinder kotorna av titan, PEEK eller allograft var biokompatibelt och producerade konsekvent höga frekvenser av fusion oberoende av kirurgisk metod eller instrumentmaterial med mindre synlig fibrös vävnad jämfört med autologt bentransplantat.

Kliniska farmakologiska studier visar att matrixen som sådan inte är osteoinduktiv och att den inte finns närvarande i biopsier som har tagits så tidigt som 16 veckor efter implanteringen.

Farmakodynamisk information specifikt från studier på fusionsoperation i ländryggen

Effekt och säkerhet för InductOs demonstrerades i en randomiserad, kontrollerad, multicenter, jämförande studie på 279 patienter i åldern 19-78 år som genomgick en öppen främre fusionsprocedur

av ländryggen. Patienten hade fått åtminstone 6 månaders icke-kirurgisk behandling före behandlingen med InductOs och fusionsoperationen av ländryggen. Patienterna randomiserades till att få ett kotfusionsinstrument av titan fyllt med antingen InductOs eller autologt bentransplantat taget från höftbenskammen.

Vid 24 månader efter operationen, visade det sig att InductOs statistiskt sett inte var sämre än autologt bentransplantat med en relativ framgång för radiologiskt bestämd fusion på 94,4 % för InductOs mot 88,9 % för autologt bentransplantat (95 % tvåsidigt konfidensintervall för skillnaden: -1,53, 12,46). För smärta och handikapp (Oswestryskalan), var den relativa framgången 72,9 % i gruppen som använde InductOs mot 72,5 % i gruppen som använde autologt bentransplantat (95 % tvåsidigt konfidensintervall för skillnaden: -11,2, 12,0).

En post hoc-metaanalys av 6 kontrollerade kliniska prövningar med data från patienter som behandlats med InductOs eller autologt bentransplantat, som administrerades med användning av CE-märkta kotfusionsinstrument eller spacers av benallograft och olika kirurgiska metoder, visade att vid 24 månader efter operationen associerades InductOs med en högre frekvens för lyckad fusion (95 %, 241 av 255 patienter) jämfört med autologt bentransplantat (85 %, 177 av 209 patienter), med en oddskvot på 3,26 (95 % CI: 1,172, 9,075; P = 0,024). Den beräknade absoluta differensen när det gällde frekvensen för lyckad fusion mellan InductOs och autologt bentransplantat var 11,7 % (95 % CI: 0,8 %, 22,5 %; P = 0,035).

I en samlad säkerhetsdataanalys av 8 kliniska prövningar vid 24 månader efter operationen, var frekvensen av patienter med pseudoartros cirka 2 gånger lägre efter behandling med InductOs (4,8 %, 22 av 456 patienter) jämfört med autologt bentransplantat (12,7 %, 31 av 244 patienter).

Farmakodynamisk information specifikt från studier på akuta tibiafrakturer

Effektiviteten hos InductOs demonstrerades i en multinationell, randomiserad, kontrollerad, enkelblind studie av 450 patienter (mellan 18 och 87 år; 81 % män) med öppna tibiafrakturer som krävde kirurgiska åtgärder. Patienterna erhöll (i förhållandet 1:1:1) standardvård (kontrollgruppen) bestående av mörghälsor och rutinmässig vård av mjukvävnad, standardvård plus InductOs 0,75 mg/ml eller standardvård plus InductOs 1,5 mg/ml. Patienterna följdes under 12 månader efter förslutning av mjukvävnaden.

I den pivotala studien på akuta tibiafrakturer ökade InductOs sannolikheten för frakturläkning; patienter behandlade med InductOs 1,5 mg/ml hade 44 % lägre risk för behandlingsmisslyckande (sekundärt ingrepp för att främja frakturläkning) jämfört med patienter i standardvårdgruppen (RR = 0,56; 95 % CI = 0,40 till 0,78). Dessa resultat styrktes av en panel bestående av radiologer, för vilka behandlingsalternativet hade blindats. Antalet sekundära och efterföljande ingrepp var signifikant lägre för InductOs-patienterna, särskilt i fråga om mer invasiva ingrepp såsom bentransplantation eller byte av spikar (P = 0,0326).

Andelen patienter med frakturläkning efter behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant högre vid alla besök från 10 veckor till 12 månader postoperativt, vilket tyder på snabb frakturläkning.

Behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant effektivt (jämfört med standardbehandling) hos patienter oavsett om de är rökare eller icke-rökare.

Frakturernas allvarlighetsgrad: Behandling med InductOs 1,5 mg/ml var signifikant effektiv i alla frakturklasser, inbegripet allvarliga Gustilo IIIB-frakturer (52 % lägre sannolikhet för sekundära ingrepp jämfört med standardvårdspatienter).

Andelen patienter med läkta mjukvävnadssår vid den kontroll som gjordes 6 veckor efter behandlingen var signifikant högre i InductOs 1,5 mg/ml-gruppen än i standardvårdgruppen (83 % och 65 %; P = 0,0010). Andelen patienter som drabbats av materialfel (böjning av eller brott på låsningsskruvar) var signifikant lägre i InductOs 1,5 mg/ml-gruppen än i standardvårdgruppen (11 % respektive 22 %; P = 0,0174).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

InductOs är aktivt vid implanteringsstället. Vid två undersökande studier insamlades pre- och postkirurgiska serumprover från några patienter med frakturer på långa rörben. Inget dibotermin alfa detekterades i serum.

Vid djurstudier (råttor) där man använde InductOs med radioaktivt märkt dibotermin alfa var den genomsnittliga tiden InductOs låg kvar vid implanteringsstället 4–8 dagar. Toppnivåerna för cirkulerande dibotermin alfa (0,1 % av den implanterade dosen) observerades inom 6 timmar efter implanteringen. När ämnet injicerades intravenöst var dibotermin alfas halveringstid 16 minuter hos råttor och 6,7 minuter hos cynomolgus-apor. Man kan därför sluta sig till att dibotermin alfa långsamt frigörs från matrixen vid implanteringsstället och snabbt elimineras när det tas upp i den systemiska cirkulationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, samt toxicitet vid akut och upprepad exponering och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxicitetsstudier på råttor, där dibotermin alfa administrerades intravenöst för maximal systemisk exponering, observerades ökad fetal vikt och en ökad fetal förbening och en behandlingsrelaterad effekt kan inte uteslutas. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Anti-dibotermin antikroppar har undersökts hos dräktiga kaniner efter hyperimmunisering med dibotermin alfa för att experimentellt inducera anti-dibotermin alfa-antikroppar. Hos några foster som hade lägre kroppsvikt fann man minskad förbening i frontal- och parietalbenen (4 av 151 foster), som generellt anses vara reversibel, och man kunde inte utesluta antikroppsrelaterade effekter. Man såg inga andra förändringar i fostrets yttre-, inre- eller skelettmorfologi.

Dibotermin alfa har visat varierande effekter på humana tumörcellslinjer *in vitro*. Tillgängliga *in vivo*-data för humana tumörcellinjer talar inte för en risk för befrämjande av tumörtillväxt eller metastaser. Som engångsprodukt har InductOs inte testats avseende *in vivo*-karcinogenicitet (se också avsnitt 4.3).

InductOs har studerats i en spinal implantationsmodell på hund. InductOs implanterades direkt på den exponerade duran efter laminektomi. Efter applikationen av InductOs observerades förträngning av foramina och stenosis, dock observerades inte någon mineralisering av duran, ingen ryggmärgstenos, eller några neurologiska defekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Glycin

Glutaminsyra

Natriumklorid

Polysorbat 80

Natriumhydroxid

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Matrix

Bovint Type I kollagen.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

InductOs 4 mg-förpackning innehåller:

- Pulver i en injektionsflaska (10 ml; typ I-glas) med en propp (bromobutylgummi).
- Spädningsvätska i en injektionsflaska (10 ml; typ I-glas) med en propp (bromobutylgummi).
- Två matrix (2,5 cm x 5 cm) i en blisterförpackning (polyvinylklorid – PVC).
- Två sprutor (5 ml; polypropylen).
- Två nålar (rostfritt stål).

InductOs 12 mg-förpackning innehåller:

- Pulver i en injektionsflaska (20 ml; typ I-glas) med en propp (bromobutylgummi).
- Spädningsvätska i en injektionsflaska (10 ml; typ I-glas) med en propp (bromobutylgummi).
- En matrix (7,5 cm x 10 cm) i en blisterförpackning (polyvinylklorid – PVC).
- Två sprutor (10 ml; polypropylen).
- Två nålar (rostfritt stål).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

InductOs bereds omedelbart före användning. Dibotermin alfa får endast användas efter rekonstitution med spädningsvätskan och matrixen i InductOs-förpackningen.

Efter beredning innehåller InductOs dibotermin alfa i en koncentration av 1,5 mg/ml.

InductOs får inte användas i koncentrationer över 1,5 mg/ml (se avsnitt 4.9).

Beredning av produkten

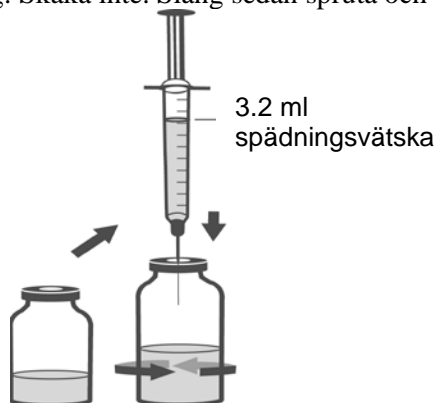
För att förhindra att matrix överladdas är det viktigt att man bereder dibotermin alfa och väter matrix som beskrivs nedan.

4 mg-förpackning:

I det osterila området

1. Placera, med användning av steril teknik, en spruta, en nål och matrixens innerförpackning i det sterila området.
2. Desinficera proppen på dibotermin alfa-flaskan och flaskan med spädningsvätska.

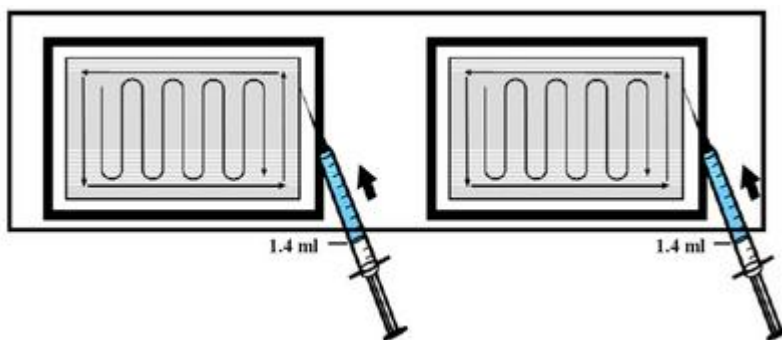
3. Använd den återstående sprutan och nålen från förpackningen för att rekonstituera dibotermin alfa-flaskan med 3,2 ml spädningsvätska. Spruta långsamt in spädningsvätskan i injektionsflaskan som innehåller frystorkat dibotermin alfa. Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta rekonstituering. Skaka inte. Släng sedan spruta och nål.



4. Desinficera proppen på flaskan som innehåller rekonstituerat dibotermin alfa.

I det sterila området

5. Öppna innerförpackningen som innehåller matrix och lämna matrix på brickan.
6. Använd aseptisk överföreteknik samt sprutan och nålen som nämns i steg 1 för att dra upp 2,8 ml av den rekonstituerade dibotermin alfa-lösningen ur injektionsflaskan i det icke-sterila området. Håll flaskan upp och ned för att underlätta uppdragningen.
7. Lämna matrix på brickan och fördela ENHETLIGT 1,4 ml av dibotermin alfa-lösningen över var och en av de två 2,5 x 5 cm matrix genom att följa mönstret i figuren nedan.



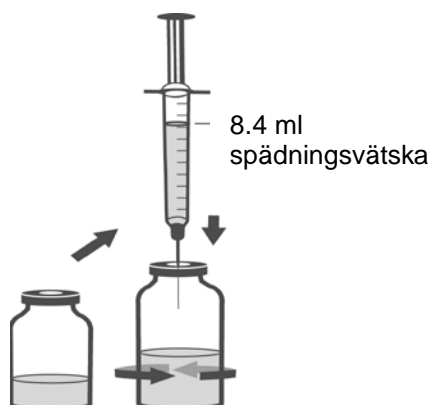
8. Låt färdigberedd InductOs stå MINST 15 minuter innan den används. Produkten måste användas inom 2 timmar efter beredningen.

12 mg-förpackning:

I det osterila området

1. Placera, med användning av steril teknik, en spruta, en nål och matrixens innerförpackning i det sterila området.
2. Desinficera proppen på dibotermin alfa-flaskan och flaskan med spädningsvätska.
3. Använd den återstående sprutan och nålen från förpackningen för att rekonstituera dibotermin alfa-flaskan med 8.4 ml spädningsvätska. Spruta långsamt in spädningsvätskan i

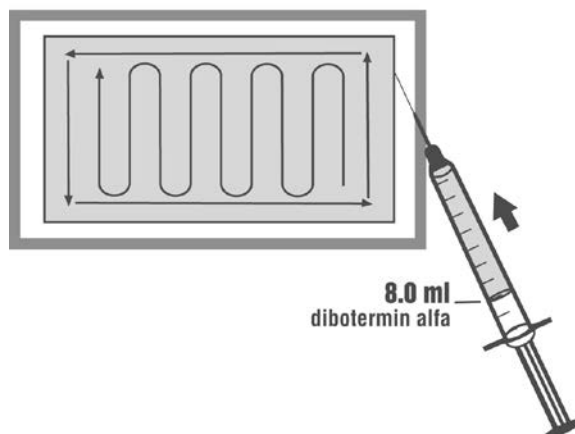
injektionsflaskan som innehåller frystorkat dibotermin alfa. Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta rekonstituering. Skaka inte. Släng sedan spruta och nål.



4. Desinficera proppen på flaskan som innehåller rekonstituerat dibotermin alfa.

I det sterila området

5. Öppna matrixens innerförpackning och lämna matrixen på brickan.
6. Använd aseptisk överföringsteknik samt sprutan och nålen som nämns i steg 1 för att dra upp 8,0 ml av den rekonstituerade dibotermin alfa-lösningen ur injektionsflaskan i det icke-sterila området. Håll flaskan upp och ned för att underlätta uppdragningen.
7. Lämna matrixen på brickan och fördela ENHETLIGT dibotermin alfa-lösningen över matrixen genom att följa mönstret i figuren nedan.



8. Låt färdigberedd InductOs stå MINST 15 minuter innan den används. Produkten måste användas inom 2 timmar efter beredningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 september 2002
Datum för förnyat godkännande: 20 Juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Ytterligare utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal finns på följande adress: [inkludera URL] <och webbplatsen för <medlemsland>>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé avsnitt 4.2).

C ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format, som inkluderar kommunikationsmedier, distributionsvillkor och andra eventuella aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Utbildningsprogrammet har som syfte att:

- Öka medvetenheten om risken för heterotopisk ossifikation och den potentiella risken för medicineringsfel och felaktig användning av InductOs samt tillhandahålla vägledning i hur dessa risker ska hanteras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där InductOs marknadsförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda InductOs , får följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumé
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande viktiga delar:

- Utförlig beskrivning från produktresumén om administreringsproceduren för InductOs och vilka åtgärderna som behöver vidtas för att förhindra medicineringsfel, felaktig användning och minimera risken för heterotopisk ossifikation.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE FÖRPACKNINGEN FÖR 4 MG-FÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, vätska och matrix till matrix för implantation
dibotermin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 4 mg dibotermin alfa. Den rekonstituerade produkten, InduktOs innehåller 1,5 mg/ml dibotermin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen

Pulver: sackaros, glycin, glutaminsyra, natriumklorid, natriumhydroxid och polysorbat 80.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

Matrix: bovint kollagen av typ I.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, vätska och matrix till matrix för implantation innehåller:

1 injektionsflaska med 4 mg dibotermin alfa

1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

2 sterila matrix (2,5 x 5 cm)

2 sprutor (5 ml)

2 nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Implantering. Läs produktresumén före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/226/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**MÄRKNING AV BRICKAN (ÖVRE SIDAN) FÖR 4 MG-FÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, vätska och matrix till matrix för implantation
dibotermin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 4 mg dibotermin alfa. Den rekonstituerade produkten innehåller
1,5 mg/ml dibotermin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen

Pulver: sackaros, glycin, glutaminsyra, natriumklorid, natriumhydroxid och polysorbat 80

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor

Matrix: bovint kollagen av typ I

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, vätska och matrix till matrix för implantation innehåller:

1 injektionsflaska med 4 mg dibotermin alfa

1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

2 sterila matrix (2,5 x 5 cm)

2 sprutor (5 ml)

2 nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Implantering. Läs produktresumén före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/226/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

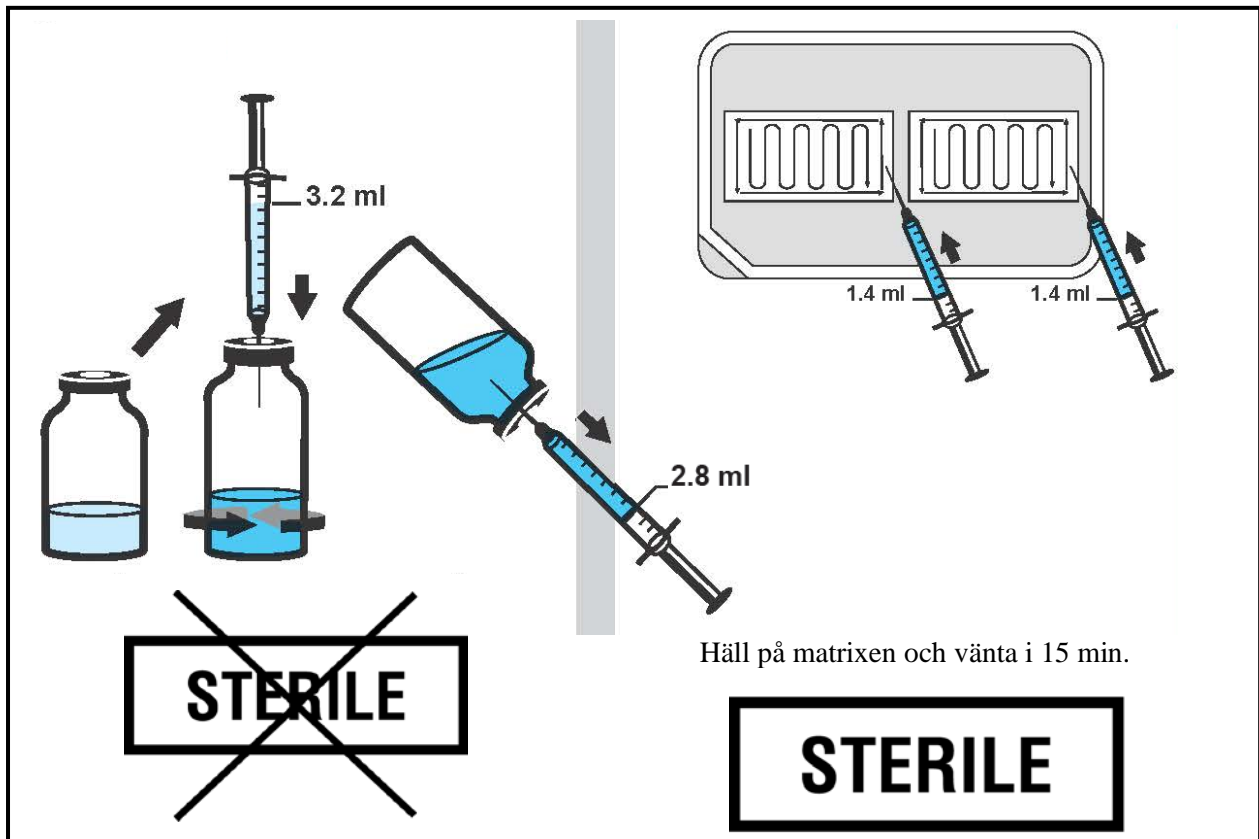
Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

MÄRKNING AV BRICKAN (UNDERSIDAN) FÖR 4 MG-FÖRPACKNING



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING PÅ INJEKTIONSFLASKAN MED PROTEIN FÖR 4 MG-FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver för InductOs 1,5 mg/ml
dibotermin alfa
Implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs produktresumén före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 mg dibotermin alfa

6. ÖVRIGT

Medtronic BioPharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING PÅ INJEKTIONSFLASKAN MED VÄTSKA FÖR 4 MG-FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för InductOs
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs produktresumén före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml

6. ÖVRIGT

Medtronic BioPharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING AV MATRIX FÖR 4 MG-FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Matrix för InductOs 1,5 mg/ml
Bovint kollagen av typ I

2. ADMINISTRERINGSÄTT

Implantering. Läs produktresumén före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat: se baksidan

4. BATCHNUMMER

Lot: se baksidan

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 sterila matrix (2,5 x 5 cm)

6. ÖVRIGT

7. BAKSIDAN

{nummer}

{ÅÅÅÅ / MM }

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE FÖRPACKNINGEN FÖR 12 MG-FÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, vätska och matrix till matrix för implantation
dibotermin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 12 mg dibotermin alfa. Den rekonstituerade produkten, InduktOs innehåller 1,5 mg/ml dibotermin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen

Pulver: sackaros, glycin, glutaminsyra, natriumklorid, natriumhydroxid och polysorbat 80.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

Matrix: bovint kollagen av typ I.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, vätska och matrix till matrix för implantation innehåller:

1 injektionsflaska med 12 mg dibotermin alfa

1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

1 steril matrix (7,5 x 10 cm)

2 sprutor (10 ml)

2 nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Implantering. Läs produktresumén före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/226/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**MÄRKNING AV BRICKAN (ÖVRE SIDAN) FÖR 12 MG-FÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

InductOs 1,5 mg/ml pulver, vätska och matrix till matrix för implantation
dibotermin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 12 mg dibotermin alfa. Den rekonstituerade produkten innehåller 1,5 mg/ml dibotermin alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen

Pulver: sackaros, glycin, glutaminsyra, natriumklorid, natriumhydroxid och polysorbat 80

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor

Matrix: bovint kollagen av typ I

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, vätska och matrix till matrix för implantation innehåller:

1 injektionsflaska med 12 mg dibotermin alfa

1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

1 steril matrix (7,5 x 10 cm)

2 sprutor (10 ml)

2 nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Implantering. Läs produktresumén före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/226/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

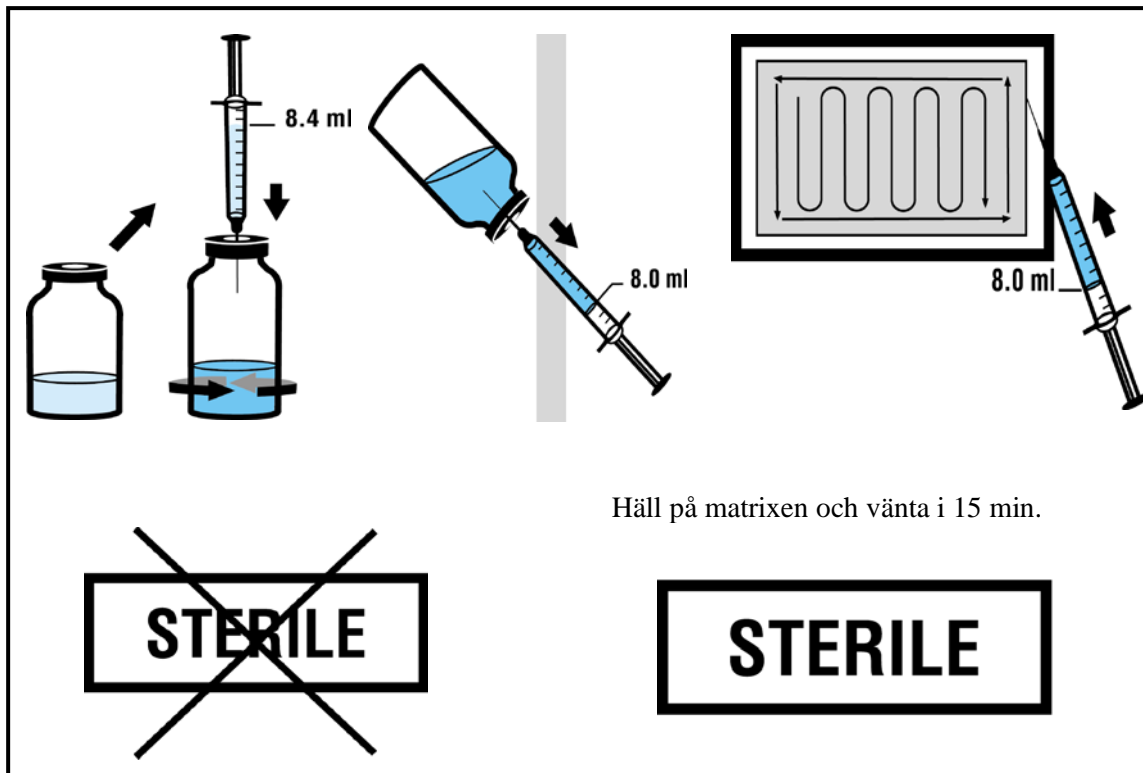
Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

MÄRKNING AV BRICKAN (UNDERSIDAN) FÖR 12 MG-FÖRPACKNING



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING PÅ INJEKTIONSFLASKAN MED PROTEIN FÖR 12 MG-FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulver för InductOs 1,5 mg/ml
dibotermin alfa
Implantation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs produktresumén före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

12 mg dibotermin alfa

6. ÖVRIGT

Medtronic BioPharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING PÅ INJEKTIONSFLASKAN MED VÄTSKA FÖR 12 MG-FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för InductOs
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs produktresumén före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml

6. ÖVRIGT

Medtronic BioPharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING AV MATRIX FÖR 12 MG-FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Matrix för InductOs 1,5 mg/ml
Bovint kollagen av typ I

2. ADMINISTRERINSSÄTT

Implantering. Läs produktresumén före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat: se baksidan

4. BATCHNUMMER

Lot: se baksidan

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 steril matrix (7,5 x 10 cm)

6. ÖVRIGT

7. BAKSIDAN

{nummer}

{ÅÅÅÅ / MM }

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

InductOs 1,5 mg/ml pulver, vätska och matrix till matrix för implantation dibotermin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns om information om följande:

1. Vad InductOs är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder InductOs
3. Hur InductOs används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur InductOs ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad InductOs är och vad det används för

InductOs innehåller det aktiva ämnet, dibotermin alfa. Det är en kopia av ett protein som kallas benmorfogetiskt protein 2 (BMP-2) som bildas naturligt i kroppen och hjälper till med bildningen av ny benvävnad.

InductOs kan användas antingen vid en steloperation i nedre delen av ryggen eller för att läka brott på skenbenet.

Steloperation i nedre delen av ryggen

Om du har mycket värk från skadade diskar i nedre delen av ryggen och andra behandlingsformer inte har hjälpt dig, kan steloperation i nedre delen av ryggen vara ett alternativ för dig. InductOs används istället för att ta bentransplantat från din höftbenskam, för att undvika problem och smärta som en sådan operation kan orsaka.

När det används vid steloperation i ryggen används InductOs tillsammans med en medicinteknisk produkt (metallhylsa) som hjälper till att hålla din ryggrad i rätt läge. Kontakta din doktor om du har några frågor om den medicintekniska produkten.

Brott på skenbenet

Om du har brutit skenbenet, används InductOs för att hjälpa brottet att läka, och minska behovet av nya kirurgiska ingrepp. Det används som tillägg till den normala behandlingen och vid vård av brott på skenbenet.

2. Vad du behöver veta innan du använder InductOs

Du bör inte använda InductOs

- om du är allergisk mot dibotermin alfa eller kollagen från nötkreatur eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du fortfarande växer (har ett omoget skelett).
- om du har en pågående infektion vid operationsstället.
- om doktorn som behandlar dig bedömer att du har otillräcklig blodtillförsel vid frakturen.

- för att behandla frakturer som är sjukdomsrelaterade (t ex frakturer som beror på Paget's sjukdom eller cancer).
- om du har fått diagnosen cancer eller får behandling för cancer.

Varningar och försiktighet

- Du bör informera din läkare om du har en autoimmun sjukdom, såsom reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus (SLE), scleroderma, Sjögren's syndrom och dermatomyosit/polymyosit.
- Du bör informera din läkare om du har någon form av bensjukdom.
- Du bör informera din läkare om du har eller tidigare har haft någon typ av cancer.
- Läkemedlet bör inte placeras i direkt kontakt med vissa typer av ben. Din kirurg vet vilka ben som ska undvikas.
- Bruk av InductOs kan orsaka benbildning (heterotopisk ossifikation) i de omgivande vävnaderna, vilket kan resultera i komplikationer.
- En del patienter kan utveckla nervsmärta på grund av lokal vätskeansamling som kräver dränage eller kirurgiska åtgärder för att ta bort vätskan.
- Vissa patienter kan utveckla antikroppar (tillverkas i din kropp för att bekämpa främmande protein) mot InductOs. Inga skadliga effekter av detta har noterats, men är långtidseffekterna är dock okända.
- Informera din doktor om du har en njur- eller leversjukdom.
- Lokal svullnad, som i några fall resulterat i andningssvårigheter, har rapporterats hos patienter som fått InductOs vid operation av den övre delen av ryggraden (nacken). Säkerheten och effekten av InductOs i samband med operation i nacken har ej fastställts och InductOs skall inte användas vid detta tillstånd.

Andra läkemedel och InductOs

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Effekterna av InductOs under graviditet är inte kända. InductOs bör inte användas vid graviditet.

Det är inte känt om InductOs utsöndras i bröstmjolk.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

InductOs påverkar inte din körförmåga eller förmåga att använda maskiner.

InductOs innehåller kollagen, ett protein från nötkreatur

En del patienter kan utveckla antikroppar (tillverkas i din kropp för att bekämpa främmande protein) mot kollagenet i läkemedlet.

Vid kliniska studier var närvaron av antikroppar mot kollagen inte förknippad med biverkningar, t.ex. allergier, man kunde inte heller konstatera någon minskning av effekten hos InductOs. Om du tror att du har en allergisk reaktion mot kollagen ska du kontakta läkare.

InductOs innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximal dos (två 12 mg-förpackningar), dvs. det är i stort sett "natriumfritt".

3. Hur du använder InductOs

Läkaren som behandlar dig implanterar InductOs under operation. Sjukvårdspersonalen bereder InductOs i operationsrummet. Pulvret löses i det sterila vattnet så att det blir en lösning som suggs upp av svampen. Den blöta svampen implanteras sedan där man vill att ben ska växa. Med tiden försvinner svampen gradvis efterhand som nytt ben bildas.

Om du får InductOs för steloperation i nedre delen av ryggen, kommer kirurgen att ta bort den skadade disken som orsakar smärta, och ersätta den med en medicinteknisk produkt som är fylld med InductOs. Den medicintekniska produkten gör att ryggraden hålls i rätt läge, och InductOs stimulerar ben att växa mellan de två ryggkotorna så att de fixeras permanent i korrekt läge.

Om du får InductOs för ett brutet skenben, placerar din läkare InductOs kirurgiskt kring ditt benbrott när det behandlas. Läkaren avgör hur mycket InductOs som behövs, beroende på benbrottets storlek och antalet brutna ben. I regel behandlas ett benbrott med innehållet i en 12 mg-förpackning. Maximalt två 12 mg-förpackningar kan användas.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare eller åk omedelbart till akutmottagningen på närmaste sjukhus om du drabbas av lokal svullnad. Svullnaden kan leda till andningssvårigheter om InductOs använts vid operation av nacken. Frekvensen av denna biverkning är okänd och kan inte uppskattas från tillgängliga data.

Andra biverkningar

Fusionsoperation av ländryggen

Tala med läkare om du drabbas av något av följande:

- Vanlig (kan påverka upp till 1 av 10 användare)
Extra benbildning och förflyttning av den implanterade medicintekniska produkten, lokal vätskeansamling och smärta som strålar ut från ryggen till benet (ischias)
- Har rapporterats (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ökad nedbrytning av ben

Skenbensbrott

Tala med läkare om du drabbas av något av följande:

- Mycket vanlig (kan påverka fler än 1 av 10 användare)
Lokal infektion
- Vanlig (kan påverka upp till 1 av 10 användare):
Lokal vätskeansamling
- Har rapporterats (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ökad nedbrytning av ben

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur InductOs ska förvaras

Du behöver inte förvara denna produkt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Det aktiva innehållsämnet i InductOs är dibotermin alfa (även kallat rekombinant humant Bone Morphogenetic Protein-2), 4 mg (4 mg-förpackning) eller 12 mg (12 mg-förpackning).
- Övriga innehållsämnen är sackaros, glycin, glutaminsyra, natriumklorid, natriumhydroxid och polysorbit 80, vatten för injektionsvätskor, och bovint Typ I kollagen.

Läkemedlets utseende och förpackningstorlekar

InductOs tillhandahålls till din doktor som en beredningssats för implantering under operation.

- Dibotermin alfa är ett vitt pulver som finns i en glasflaska.
- Vatten för injektioner är en klar, färglös vätska i en glasflaska.
- Svampen är vit och ligger i ett plastblister.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>