



TÄRKEITÄ TURVALLISUUSTIETOJA

23.5.2008

Tiedote lääkäreille InductOs™-valmisteen (diboteriini alfa) ja suurentuneen infektioriskin välisestä yhteydestä potilailla, joiden sääriluun akuutti avomurtuma hoidetaan riimatulla ydinnaulauksella.

Hyvä lääkäri:

Yhteenvedo

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 400) InductOs-valmisteen käyttö sääriluun akuuttien avomurtumien hoitoon standardihoidon eli riimatun ydinnaulauksen lisänä aiheutti enemmän murtuneen raajan paikallisia infektiota kuin pelkkä standardihoito.

Kyseinen tutkimus oli suunniteltu nimenomaan arvioimaan InductOs-valmisteen tehoa ja turvallisuutta riimatun ydinnaulauksen yhteydessä. InductOs-ryhmässä todettiin enemmän infektiota kuin pelkkää standardihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä (19 % InductOs-ryhmässä ja 9 % verrokkiryhmässä).

InductOs-valmistetta ei siis tule käyttää riimatun ydinnaulauksen yhteydessä. Valmisteen käyttöaiheita on muutettu vastaavasti.

Euroopan lääkevirasto (EMA) ja Lääkelaitos ovat hyväksyneet tämän tiedotteen.

Lisätietoa turvallisuusongelmasta

Tutkimus 400 (tutkimus 3100N8-400-WW) oli vaiheen IV sokkoutettu InductOs-tutkimus, joka tehtiin valmisteen markkinoille tulon jälkeen EMA:n vaatimuksesta. Siinä arvioitiin InductOs-valmisteen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joiden sääriluun varren avomurtuma hoidettiin riimatulla ydinnaulauksella. Tutkimuksen 400 tarkoituksena oli selvittää, oliko riimatulla ydinnaulauksella ja InductOs-valmisteella hoidettujen ja standardihoitoa ilman InductOs-valmistetta saaneiden välillä ero murtuman paranemisessa. Tutkimus 400 tehtiin alkuperäisen myyntilupahakemuksen yhteydessä toimitetun tutkimuksen vahvistamiseksi koskien InductOs-valmisteen ilmoitettua tehoa riimatulla ydinnaulauksella hoidettujen potilaiden alaryhmässä. Tutkimuksen 400 tehokkuustietoja ei ole käytettävissä tällä hetkellä.

Tutkimuksessa 400 ydinkanava riimattiin kuoriluuhun asti, ja InductOs-valmistetta saaneessa ryhmässä todettiin enemmän infektiota kuin standardihoitoa saaneessa ryhmässä (19 % InductOs-ryhmässä ja 9 % verrokkiryhmässä).

Tutkimuksen 400 tarkoituksena ei ollut uuden tiedon saaminen InductOs- ja standardihoidon tehokkuudesta ja turvallisuudesta riimaamatonta naulausta käytettäessä.

Tutkimusta 400 lukuun ottamatta ei kliinisten tutkimusten perusteella ole näyttöä siitä, että infektion esiintyvyys riimaamattomalla tai riimatulla naulauksella tehdyn hoidon yhteydessä olisi pienempi InductOs-hoitoa tai pelkkää standardihoitoa käytettäessä.

CHMP:n kanssa on sovittu, että myyntiluvan haltija jatkaa infektiotekniikan seurantaan annettaessa InductOs-valmistetta riimaamattomalla ydinnaulauksella tehtävän sääriluun akuutin avomurtuman hoidon yhteydessä

Tutkimuksen 400 löydösten perusteella InductOs-valmisteyhteenvedoon tehtiin seuraavat muutokset:

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Lihavoitu teksti lisättiin valmisteen käyttöaiheisiin:

InductOs on tarkoitettu akuuttien sääriluumurtumien hoitoon aikuisille tavanomaisen hoidon lisänä, johon kuuluu murtuman avoin reduktio ja riimaamaton luuydinnalaus.

Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihavoitu teksti lisättiin:

InductOs-valmisteen tehosta sääriluumurtumassa on käytettävissä ainoastaan tietoa, joka on saatu kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa hoidettiin avoimia sääriluumurtumia luuydinnalausta käyttäen (katso kohta 5.1). Eräissä kliinisissä tutkimuksissa, jossa ydinkanava riimattiin kuoriluuhun asti, InductOs-hoitoa saaneessa ryhmässä todettiin enemmän infektioita kuin standardihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä (ks. kohta 4.8). InductOs-valmisteen käyttö riimatun ydinnaulauksen yhteydessä sääriluun avomurtumien hoitoon ei ole suositeltavaa.

Kohta 4.8 Haittavaikutukset

Lihavoitu teksti joko poistettiin tai lisättiin:

Haittavaikutukset erityisesti akuutissa sääriluumurtumassa

Niillä potilailla, joilla oli pitkien luiden murtumia, havaittiin InductOs-hoidon aikana haittatapahtumia yleisesti samalla tiheydellä kuin niitä esiintyy ortopedisen vamman tai leikkauksen yhteydessä.

~~**Hyvin yleisten haittatapahtumien esiintyvyys ($\geq 1/10$) oli sama InductOs- ja verrokkiryhmässä kahta seuraavaa lukuun ottamatta, joita havaittiin useammin verrokkiryhmässä kuin InductOs-valmisteella hoidetussa ryhmässä:**~~

- ~~• paikallinen infektio~~
- ~~• ja kipu raajassa (molemmat nimenomaan murtuneessa raajassa)~~

~~**Eräissä kliinisissä tutkimuksissa, jossa ydinkanava riimattiin kuoriluuhun asti, murtuneen raajan paikallisten infektioiden esiintyvyys oli $> 1/10$. InductOs-hoitoa saaneessa ryhmässä todettiin enemmän infektioita kuin standardihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä (19 % InductOs-ryhmässä ja 9 % verrokkiryhmässä, ks. kohta 4.4). Riimaamattoman naulauksen yhteydessä infektioriski oli tutkimusryhmissä sama (21 % vs. 23 %).**~~

Kohta 5.1 Farmakodynamiikka

Lihavoitu teksti poistettiin:

~~**Siiinä ryhmässä potilaita, joille tehtiin väljennetty (reamed) luuydinnalaus, ei havaittu sekundaaristen toimenpiteiden määrän laskua. Tilastollisesti merkitsevä ero InductOsin hyväksi havaittiin kuitenkin osassa toissijaisista tulostuloksista (mm. murtuman ja pehmytkudoksen parantumisen nopeutuminen sekä luuydinnaulan pehmenemisen väheneminen).**~~

~~**Murtuman vaikeusaste: InductOs-valmiste 1,5 mg/ml oli merkitsevästi tehokkaampi kaikissa murtumaryhmissä, vaikeat Gustilo IIIB -murtumat mukaan lukien (sekundaaritoimenpideriski pienentynyt 52 % standardihoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna). Lisäksi InductOs-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli Gustilo III-murtuma, oli vähemmän infektioita tutkitussa raajassa.**~~



Päivitetty valmisteyhteenvedo, ks. liite.

Tämä arviointi on toteutettu Euroopan lääkeviraston (EMA) ja sen lääkevalmistekomitean (CHMP) menettelyjen mukaisesti.

Lisätietoa lääkäreitä koskevista suosituksista

Kirurgien on hyvä muistaa, että

- InductOs-valmistetta tulee käyttää vain virallisesti hyväksytyihin käyttöaiheisiin
- InductOs-valmisteen käyttöä riimattun ydinnäulauksen yhteydessä ei suositella
- valmisteyhteenvedossa annettuihin valmistelu- ja käyttöohjeisiin tulee tutustua huolellisesti.

Ilmoitukset

Kirurgeja pyydetään seuraamaan potilaita InductOs-valmisteen käytön jälkeen mahdollisesti kehittyvien haittatapahtumien varalta ja ilmoittamaan mahdolliset haittatapahtumat Wyethille.

Wyeth
Äyritie 8 B
01510 Vantaa
Puh: 020 7414 870
s-posti: safetyfinland@wyeth.com

Tiedotus

Tämä kirje lähetetään kaikille ortopedeillemme. Lehdistötiedotteita ei toistaiseksi ole suunnitteilla.

Lisätietoja antaa Wyeth.

Ystävällisin terveisin,

Rolf Östlund

Liitteet

Valmisteyhteenvedo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

InductOs 12 mg
Valmisteyhdistelmä implantaatiota varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 12 mg dibotermiini alfa*. Liuottamisen jälkeen InductOs sisältää 1,5 mg/ml dibotermiini alfaa.

*Dibotermiini alfa on kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa tuotettu ihmisen proteiini (rekombinantti ihmisen luun morfogeneettinen proteiini 2).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä implantaatiota varten

Pakkauksessa on dibotermiini alfa valkoinen kuiva-aine liuosta varten, kirkas ja väritön liuotin, sekä valkoinen matriksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

InductOs on tarkoitettu yhden nikamavälin (L4 – S1) anterioriseen lannenikamien luudutukseen aikuisille autogeenisen luusiirteen sijasta välilevyrappeumassa, jota on hoidettu non-operatiivisesti vähintään 6 kuukauden ajan.

InductOs on tarkoitettu akuuttien sääriluumurtumien hoitoon aikuisille tavanomaisen hoidon lisänä, johon kuuluu murtuman avoin reduktio ja riimaamaton luuydinnalaus.

Katso kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

InductOs-valmisteen käyttö tulee toteuttaa asianmukaisesti perehtyneen kirurgin toimesta.

Noudata tarkasti valmistusohjeet jokaisen valmisteyhdistelmän valmiiksi saattamisessa ja käytä sopiva määrä InductOs-valmistetta tarkoitettuun käyttöön.

InductOs valmistetaan välittömästi ennen käyttöä valmisteyhdistelmästä, jossa on kaikki tarvittavat komponentit. Käyttövalmis InductOs sisältää dibotermiini alfaa pitoisuutena 1,5 mg/ml (12 mg per pullo).

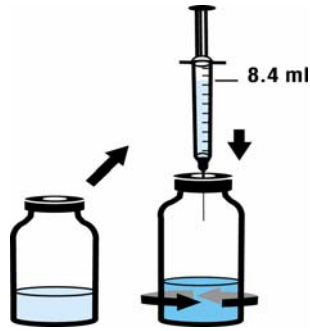
InductOs –valmistetta ei tulisi käyttää yli 1,5 mg/ml pitoisuuksina (ks. kohta 4.9)
Tietoa tuotteen tehosta ja turvallisuudesta vanhemmilla potilailla (yli 65 vuotiaat) on rajoitetusti.

Ei suositella käytettäväksi lapsilla ennen kuin lisätietoa on tarjolla.

Tuotteen valmistus

Epästeriilillä alueella

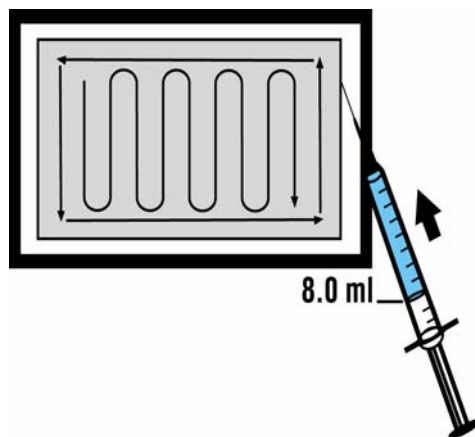
1. Steriiliä tekniikkaa noudattaen laita yksi ruisku, yksi neula ja matriksin sisäpakkaus steriilille alustalle.
2. Desinfioi dibotermiini alfan ja liuotinpullojen tulpat.
3. Käyttäen pakkauksessa jäljellä olevaa ruiskua ja neulaa lisää dibotermiini alfa-injektiopulloon 8,4 ml liuotinta. Lisää liuotin dibotermiini alfaa sisältävään injektiopulloon hitaasti. Pyörittele pulloa varovasti, jotta liuos sekoittuu. Älä ravista. Hävitä ruisku ja neula käytön jälkeen.



4. Desinfioi käyttövalmiin dibotermiini alfa-injektiopullon tulppa.

Steriilillä alueella

5. Vedä auki matriksin sisäpakkaus ja jätä matriksi alustalleen.
6. Käyttäen aseptista siirtotekniikkaa ja vaiheen 1 ruiskua ja neulaa vedä 8 ml käyttövalmista dibotermiini alfa-liuosta injektiopullostani epästeriilillä alueella. Pidä injektiopullo ylösalaisin, jotta sen sisältö on helpompi vetää ruiskuun.
7. Jätä matriksi alustalle. Levitä dibotermiini alfa-liuosta TASAISESTI matriksille, allaolevan kuvan esimerkin mukaisesti.



8. Odota VÄHINTÄÄN 15 minuuttia ennen kuin käytät käyttövalmista InductOs-valmistetta. Valmiste tulee käyttää 2 tunnin kuluessa valmistamisesta.

Matriksin ylitäytymisen estämiseksi on tärkeää liuottaa dibotermiini alfa ja kostuttaa koko sieni kuten ylhäällä kuvataan.

9. Noudata asianmukaisen leikkauksen – anteriorinen lannenikamien luudutus tai akuutti sääriluumurtuma – suunniteltuja käyttöohjeita.

Käyttöohje: anteriorinen lannenikamien luudutus

InductOs-valmistetta ei saa käyttää yksin tähän tarkoitukseen, vaan sitä on käytettävä yhdessä LT-CAGE® Lumbar Tapered Fusion Device -laitteen kanssa.

Käyttöohjeiden noudattamatta jättäminen voi vaarantaa –InductOs-valmisteen turvallisuuden ja tehokkuuden. Ole huolellinen ja varovainen, ettei laite ja/tai nikamaväli ylitäyty (ks. kohta 4.4).

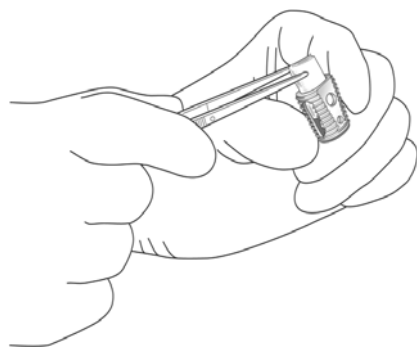
Ennen implantaatiota

- Leikkaa kostutettu InductOs -matriksi kuuteen samankokoiseen osaan (noin 2,5 x 5 cm). Vältä InductOs-valmisteen liiallista nestehävikkiä leikkaamisen ja käsittelyn aikana. Älä purista.
- Tarvittava määrä näitä InductOs- osia määräytyy käytettävän LT-CAGE -luudutuslaitteen koosta. Alla olevasta taulukosta käy ilmi, kuinka monta 2,5 x 5 cm InductOs –osaa tarvitset LT-CAGE -luudutuslaitteen kokoa kohti.

LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion Device –luudutuslaitteen koko ja tarvittava InductOs -määrä	
LT – CAGE Lumbar Tapered Fusion Device – luudutuslaitteen koko (läpimitta x pituus)	InductOs-osien määrä (2,5 cm x 5 cm) / LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion Device – luudutuslaite
14 mm x 20 mm	1
14 mm x 23 mm	1
16 mm x 20 mm	1
16 mm x 23 mm	2
16 mm x 26 mm	2
18 mm x 23 mm	2
18 mm x 26 mm	2

Implantaatio

- Käyttämällä pinsettejä estetään liiallinen puristus. Kääri varovasti tarvittava määrä InductOs –osaa jokaista LT-CAGE –laitetta kohti ja laita kääri yhteensopivaan LT-CAGE –luudutuslaitteeseen, alla olevan kuvan mukaisesti.
- Tarkista LT-CAGE –luudutuslaitteen pakkausselosteesta kuinka sitä käytetään implantaatiossa.



Implantaation jälkeen

- Kun implantaatio on tehty InductOs-valmisteella ja LT-CAGE –laitteella, älä kastele haava-alueita.
- Jos tarvitaan kirurginen dreeni, pane dreeni kauas implantaatiokohdasta tai mieluiten yhden kerroksen päähän implantaatiokohdasta pintaan päin.

Käyttöohje: akuutti sääriluumurtuma

Ennen implantaatiota

- Varmistu selvästä luiden paikalleen asettumisesta ja kiinnittymisestä sekä hemostaasista ennen InductOs-valmisteen implantaatiota.
- InductOs ei saa aikaan mekaanista stabiliteettia eikä sitä tule käyttää aukon täyttämiseen, jos se jää puristuksiin.
- Taivuta tai leikkaa InductOs tarpeen mukaan ennen implantoimista. Vältä InductOs-valmisteen käsittelyn aikana liiallista nestehävikkiä. Älä purista. Jos leikkaukseen tarvitaan vain osa valmisteesta, valmistu ensin koko InductOs –valmiste vaiheiden 1-9 mukaan ja sitten leikkaa valmiste halutun kokoiseksi ja hävitä käyttämätön osa.

Implantaatio

InductOs implantoidaan murtuman ja haavan standardihoidon jälkeen eli pehmytkudoksen sulkemisen yhteydessä. InductOs-pakkauksien ja implantoitavan InductOs -valmisteen määrä riippuu murtuman anatomiasta ja siitä, miten haava saadaan suljetuksi pakkaamatta tai painamatta tuotetta liikaa. Yleensä kukin murtuma hoidetaan yhdellä pakkauksella. InductOs -valmisteen maksimiannos on rajoitettu kahteen pakkaukseen. Murtuma-alue, johon päästään käsiksi (murtumaviivat ja vauriot), peitetään InductOs -valmisteella mahdollisimman laajasti. Aseta InductOs siten, että se asettuu koko murtuma-alueen yli ja on kunnolla kosketuksissa suurimpiin proksimaalisiin ja distaalisiin fragmentteihin. Toivotun vaikutuksen saavuttamiseksi ei ole välttämätöntä käyttää päällekkäin useata implanttia.

- Käsittele InductOs-valmistetta implantaation aikana pinsetein liiallisen nestehävikin estämiseksi.
- InductOs voidaan panna aukkokohtaan (kevyesti pakaten) taitettuna, rullalla tai ympäri kierrettyinä siten kuin murtuman geometria vaatii. Älä purista.

Implantaation jälkeen

- Sen jälkeen kun InductOs on implantoitu, ei haavaa pidä kastella.
- Jos tarvitaan kirurginen dreeni, pane dreeni kauas implantaatiokohdasta tai mieluiten yhden kerroksen päähän implantaatiokohdasta pintaan päin.
- Maksimaalisen tehon saavuttamiseksi on tärkeää, että peität InductOs -valmisteen kokonaan pehmytkudoksella implantaation jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

InductOs on vasta-aiheinen potilailla, joilla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- epäkypsä luusto
- aktiivinen maligniteetti tai käynnissä oleva maligniteetin hoito
- aktiivinen infektio leikkausalueella
- pysyvä lihasaitio-oireyhtymä tai lihasaitio-oireyhtymän neurovaskulaarinen jäämä
- patologiset murtumat kuten Pagetin taudissa (mutta ei siihen rajoittuvat) tai metastaattisessa luussa havaitut

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttöohjeiden noudattamatta jättäminen voi vaarantaa InductOs-valmisteen turvallisuuden ja tehokkuuden. Ole huolellinen ja varovainen, ettei laite ja/tai nikamaväli ylitäyty.

Kaularankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla on raportoitu paikallista turvotusta käytettäessä InductOs-valmistetta. Turvotus alkoi viiveellä ja oli joissakin tapauksissa niin voimakas, että se aiheutti hengenahdistusta. InductOs:n käytön turvallisuutta ja tehokkuutta kaularankaleikkauksissa ei ole tutkittu. Näissä tilanteissa InductOs:a ei tule käyttää.

Selkärankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla on raportoitu nestekertymiä (pseudokystia, paikallista turvotusta, implantaatiokohdan effuusiota) käytettäessä InductOs-valmistetta. Nestekertymät ovat joskus koteloituneet ja joissakin tapauksissa johtaneet hermokompressioon tai kipuun. Monissa tapauksissa InductOs-valmistetta oli käytetty menetelmin tai laitteissa, joita ei ole hyväksytty, tai noudattamatta käyttöohjetta. Kliininen toimenpide (aspiraatio ja/tai kirurginen poisto) saattaa olla tarpeen jos oireet jatkuvat (ks. kohta 4.8).

Valmisteen tehosta ja turvallisuudesta luusiirrännäisten samanaikaisen käytön yhteydessä ei ole tietoa. Kokemuksen puuttuessa, InductOs-valmisteen toistuvaa käyttöä ei suositella.

InductOs-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu ektooppiseen luunmuodostukseen liittyvää hermon kompressiota. Tällaisessa tapauksessa uusi kirurginen toimenpide voi olla tarpeen..

InductOs voi aluksi aiheuttaa ympäröivän trabekulaarisen luun resorptiota. Siksi kliinisen tiedon puuttuessa, valmistetta ei tule käyttää suoraan trabekulaariseen luuhun, mikäli tilapäinen luun resorptio voi aiheuttaa luunmurtumariskin. Kliinisissä tutkimuksissa InductOs –valmistetta käytettäessä LT-CAGE-laitteen kanssa (kohdassa 4.2) anteriorisessa lannenikamien luudutuksessa, luun resorption yleisyys ja vakavuus osoitettiin olevan samankaltainen InductOs-valmistetta saavilla kuin autogeenistä luusiirrännäistä saavilla potilailla. Tämä osoitettiin vertaamalla röntgennegatiivisuutta ja/tai laitteen siirtymistä paikaltaan.

InductOs-valmisteen käyttö voi aiheuttaa heterotooppista luutumista ympäröivissä kudoksissa, mikä voi johtaa komplikaatioihin. Runsasta luunmuodostusta implantaatio kohdassa ja ektooppista luunmuodostusta on havaittu.

InductOs-valmisteen käytön tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, ei ole tutkittu. Näihin autoimmuunisairauksiin lasketaan mukaan nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus, skleroderma, Sjögrenin syndrooma tai dermatomyosiitti/polymyosiitti.

InductOs –valmisteen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on metabolinen luusairaus, ei ole osoitettu.

Tutkimuksia maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty.

Sekä dibotermiini alfan että naudan tyyppi I kollageenin on todettu aiheuttavan potilailla vasta-ainemuodostusta.

Dibotermiini-alfa vasta-aineet: Anteriorisessa lannenikamien luudutustutkimuksissa InductOs-valmistetta saavista potilaista 0,7 %:lle kehittyi vasta-aineita, kun vastaava luku oli 0,8 % autogeenistä luusiirrännäistä saavilla potilailla. Akuutin sääriluumurtuman tutkimuksissa 4,4 %:lle InductOs -valmistetta saavista potilaista kehittyi vasta-aineita, kun vastaava luku verrokkiryhmässä oli 0,6 %.

Naudan tyyppi I kollageeni -vasta-aineet: Anteriorisella lannenikamien luudutustekniikalla tehdyissä tutkimuksissa Inductos-valmistetta saavista potilaista 19 %:lle kehittyi vasta-aineita naudan tyyppi I kollageenille, kun vastaava luku oli 13 % autogeenistä luusiirrännäistä saavilla potilailla. Akuutin sääriluumurtuman tutkimuksissa 15,7 %:lle InductOs saavista potilaista kehittyi vasta-aineita tyyppin I naudan kollageenille, kun vastaava luku verrokkiryhmässä oli 11,8 %.Kummassakaan indikaatiossa

yhdellekään potilaista, joille kehittyi vasta-aineita naudan tyyppi I kollageenille, ei kehittynyt vasta-aineita ihmisen tyyppi I kollageenille.

Vaikka selviä yhteyksiä kliinisiin tuloksiin tai haittatapahtumiin ei löydetty kliinisissä tutkimuksissa, neutraloivien vasta-aineiden tai yliherkkyystyyppisten reaktioiden kehittymismahdollisuutta ei voida sulkea pois. Hoidon riski/hyöty-suhde tulee ottaa huomioon erityisesti niillä potilailla, joille hiljattain on injisoitu kollageenia (ks. kohta 4.3). Mahdollisuutta vasta-ainemuodostukseen valmisteelle tulisi arvioida tapauksissa, joissa epäillään immunologista haittatapahtumaa.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet anteriorisessa lannenikamien luudutuksessa

InductOs-valmisteen käytön tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu:

- muiden spinaali-implanttien kuin LT-CAGE –laitteen kanssa
- muualla kuin alemmassa lannerangassa (L4-S1) käytettynä
- muilla leikkaustekniikoilla kuin anteriorisella avoimella tai laparoskooppisella tekniikalla

Kun välilevyrappeuma hoidettiin posteriorisella lannenikamien luudutusmenetelmällä käyttäen sylinterimäistä kierteistä laitetta ja dibotermiini alfaa, posteriorista luunmuodostumista oli havaittavissa joissain tapauksissa.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet akuutissa sääriluumurtumassa

InductOs on tarkoitettu käytettäväksi:

- potilailla, joiden murtuma parantunut ja stabiloitunut riittävästi, takaamaan mekaaninen stabilisuus
- potilailla, joilla riittävä neurovaskulaarinen status (esim. ei lihasaitio-oireyhtymää, vähäinen amputaatoriski)
- potilailla, joilla riittävä hemostaasi (jotta implantaatiokohta on melko kuiva)
- potilailla, joilla ei ole laajoja pitkien luiden segmentaalaisia puutoksia, sillä ne voivat aiheuttaa pehmytkudokskompressiota

InductOs tulee implantoida murtuma-alueelle ainoastaan riittävässä näköyhteydessä ja äärimmäisellä huolella (katso kohta 4.2).

InductOs-valmisteen tehosta sääriluumurtumassa on käytettävissä ainoastaan tietoa, joka on saatu kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa hoidettiin avoimia sääriluumurtumia luuydinnaulausta käyttäen (katso kohta 5.1). Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa ydinkanava riimattiin kuoriluuuhun asti, InductOs-hoitoa saaneessa ryhmässä todettiin enemmän infektioita kuin standardihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä (ks. kohta 4.8). InductOs-valmisteen käyttö riimatun ydinnaulauksen yhteydessä sääriluun avomurtumien hoitoon ei ole suositeltavaa.

InductOs ei saa aikaan mekaanista stabiliteettia eikä sitä tule käyttää aukkojen täyttämiseen, jos se jää puristuksiin. Pitkien luiden murtumien ja pehmytkudoksen hoitotoimenpiteiden tulisi perustua normaalikäytäntöön, infektion hoito mukaan lukien.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Koska dibotermiini alfa on proteiini, eikä sitä ole havaittu verenkierrassa, on epätodennäköistä, että sillä olisi farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Akuuteilla sääriluumurtumilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat, ettei InductOs-valmisteen käyttöön liittynyt mitään ilmeisiä haittavaikutuksia glukokortikoideja saavilla potilailla. Prekliinisissä tutkimuksissa samanaikainen glukokortikoidin käyttö heikensi luun paranemista (mitattuna prosentuaalisena muutoksena kontrollista), mutta InductOs-valmisteen teho ei tästä muuttunut.

Akuuttien sääriluumurtumien kliinisissä tutkimuksissa InductOs-potilailla, jotka saivat 14 peräkkäisenä päivänä tulehduskipulääkkeitä, esiintyi useammin lieviä tai kohtalaisia haavan paranemiseen (esim. haavan drenaasiin) liittyviä haittatapahtumia kuin InductOs-potilailla, jotka eivät käyttäneet tulehduskipulääkkeitä. Vaikkakaan potilaiden hoitotuloksiin tällä ei ollut vaikutusta, tulehduskipulääkkeiden ja InductOs-valmisteen yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja dibotermiini alfan käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (katso kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Eläinkokeiden perusteella anti-dibotermiini alfa vasta-aineiden vaikutusta alkion tai sikiön kehitykseen ei voida sulkea pois (katso kohta 5.3). Dibotermiini alfalle mahdollisesti kehittyvien neutralisoivien vasta-aineiden vaikutusta sikiölle ei tunneta. Siksi InductOs-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä (katso kohta 4.4). Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä vähintään 12 kuukautta hoidon jälkeen.

Imettäminen

Ei tiedetä, erittyykö dibotermiini alfa äidinmaitoon. Dibotermiini alfan erittymistä ei ole tutkittu eläimissä. Imettämistä ei suositella InductOs –hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta koska InductOs ei vaikuta systeemisesti, on epätodennäköistä, että se vaikuttaisi kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut yli 1490 potilasta, joista yli 955 hoidettiin InductOs-valmisteella. Pitkien luiden murtumatutkimuksissa yli 418 potilasta hoidettiin InductOs-valmisteella. Akuuttien sääriluumurtumien tutkimuksissa hoidettiin yli 288 potilasta InductOs –valmisteella.

Markkinoille tulon jälkeen kaularankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla on raportoitu paikallista turvotusta käytettäessä InductOs-valmistetta. Turvotus alkoi viiveellä ja oli joissakin tapauksissa niin voimakas, että se aiheutti hengenahdistusta (katso kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen selkärankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla on raportoitu nestekertymiä (pseudokystia, paikallista turvotusta, implantaatiokohdan effuusiota) jotka ovat joskus koteloituneet, käytettäessä InductOs-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Kun InductOs-valmistetta on käytetty selkärankaleikkauksissa, potilailla on ilmoitettu ektooppiseen luunmuodostukseen liittyvää hermokompressiota (ks. kohta 4.4).

InductOs –valmisteen asettaminen trabekkeliluuhun saattaa alussa aiheuttaa luun resorptiota (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Haittavaikutukset erityisesti anteriorisessa lannenikamien luudutuksessa

Haittavaikutukset anteriorisessa lannenikamien luudutuksessa ilmenivät pääsääntöisesti niillä potilailla, joille oli tehty autogeeninen luunsiirrännäinen suoliluun harjasta.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) haittavaikutukset (tapaturmainen vaurio, neuralgia, selkäkipu ja luuhäiriö) olivat samanlaiset sekä verrokki- että InductOs –hoitoryhmässä.

Haittavaikutukset erityisesti akuutissa sääriluunmurtumassa

Niillä potilailla, joilla oli pitkien luiden murtumia, havaittiin InductOs-hoidon aikana haittatapahtumia yleisesti samalla tiheydellä kuin niitä esiintyy ortopedisen vamman tai leikkauksen yhteydessä.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa ydinkanava riimattiin kuoriluuhun asti, murtuneen raajan paikallisten infektioiden esiintyvyys oli $> 1/10$. InductOs-hoitoa saaneessa ryhmässä todettiin enemmän infektiota kuin standardihoitoa saaneessa verrokkiryhmässä (19 % InductOs-ryhmässä ja 9 % verrokkiryhmässä, ks. kohta 4.4). Riimaamattoman naulauksen yhteydessä infektioriski oli tutkimusryhmissä sama (21 % vs. 23 %).

Yleisten ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) haittatapahtumien esiintyvyys oli sama InductOs- ja verrokkiryhmässä seuraavia lukuun ottamatta, joita esiintyi merkittävästi enemmän InductOs –ryhmässä kuin verrokkiryhmässä:

- kohonnutta veren amylaasia (ilman haimatulehduksen merkkejä InductOs-potilailla)
- takykardiaa
- hypomagneemiamia
- päänsärkyä

4.9 Yliannostus

Kaularankaleikkauksen läpikäyneillä potilailla raportoitu paikallinen turvotus liittyi tapauksiin, joissa InductOsia käytettiin indikaation mukaisesti, mutta joko suurempina pitoisuuksina tai suurempina annoksina kuin kohdassa 4.2 suositellaan. (Katso kohta 4.4)

Jos potilaalle käytetään suositeltua suurempia pitoisuuksia tai suurempia annoksia, hoidon tulee olla oireen mukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luunmuodostumista edistävät proteiinit, ATC-koodi: M 05BC01

Dibotermiini alfa on osteoinduktiivinen proteiini (Bone Morphogenetic Protein, BMP), joka induktoi uutta luukudosta implantaatiokohdassa. Dibotermiini alfa sitoutuu mesenkyymisolujen pintareseptoreihin ja saa aikaan solujen erilaistumisen rustoa ja luuta muodostaviksi soluiksi. Erilaistuneet solut muodostavat trabekkeliluuta matriksin hajotessa, ja samalla tapahtuu verisuoni-invaasiota. Luunmuodostus lähtee implantin ulkopuolelta keskusta kohti, kunnes koko InductOs-implantti on korvautunut trabekkeliluulla.

Trabekkeliluun muovautuminen tapahtuu siihen kohdistuvien biomekaanisten voimien mukaisesti. InductOs-valmisteen asettaminen trabekkeliluuhun sai aikaan implanttia ympäröivän luun ohimenevän resorption, jota seurasi korvautuminen uudella, tiheimmällä luulla. InductOs-valmisteen kyky tukea luun muovautumista voi olla sen taustalla, että InductOs-valmisteen indusoima uusi luu integroituu biologisesti ja biomekaanisesti ympäröivään luuhun. Indusoidun luun radiografinen, biomekaaninen ja histologinen tutkimus osoittaa, että se toimii biologisesti ja biomekaanisesti kuten tavallinen luu. Lisäksi, prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että jos InductOs-valmisteen indusoima luu murtuu, se korjaantuu samalla tavoin kuin tavallinen luu.

Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että InductOs-valmisteen käynnistämä luunmuodostus on itsestään rajoittuva tapahtuma ja tuottaa hyvin määritellyn luumassan. Tämä rajoittuminen johtuu todennäköisesti dibotermiini alfan häviämisestä implantaatiokohdasta sekä ympäröivän kudoksen BMP-estäjistä. Lisäksi useissa prekliinisissä tutkimuksissa todetaan, että molekyylylasolla on negatiivinen palautejärjestelmä, joka rajoittaa BMP:n aiheuttamaa luun induktiota.

Kliinisen farmakologian tutkimukset osoittavat, että pelkkä matriksi ei ole osteoinduktiivinen, eikä sitä ole jäljellä enää 16 viikon kuluttua implantaatiosta otetuissa biopsioissa.

Farmakodynaaminen tieto erityisesti anteriorista lannenikamien luudutusta käsittelevissä tutkimuksissa

InductOs – valmisteen turvallisuus ja tehokkuus osoitettiin satunnaistetussa, kontrolloidussa, monikeskus-, non-inferiority -tutkimuksessa, jossa oli 279 19-78-vuotiasta potilasta. Näille potilaille tehtiin avoin anteriorinen lannenikamien luudutus. Potilaat olivat saaneet vähintään kuusi kuukautta ei-operatiivista hoitoa ennen InductOs-valmisteen käyttöä anterioriseen lannenikamien luuduttamiseen. Potilaat oli satunnaistettu saamaan LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion Device – laitteella joko InductOs- valmistetta tai suoliluusta otettua autogeenistä luunsiirrännäistä.

24 kuukautta leikkauksen jälkeen InductOs – valmiste ei osoittautunut olevan huonompi tilastollisesti (non-inferiority) kuin autogeeninen luunsiirrännäinen. InductOs -valmisteella onnistumisprosentti röntgenologisesti määritetyssä luutumissa oli 94,4 % ja autogeenisellä luunsiirrännäisellä vastaavasti 88,9 % (eron kaksisuuntainen luottamusväli (95 %); -1,53 , 12,46). Kivun ja toimintakyvyn suhteen (Oswestry score) InductOs -valmisteella onnistumisprosentti oli 72,9 % ja autogeenisellä luunsiirrännäisellä 72,5 % (eron kaksisuuntainen luottamusväli (95 %); -11,2 , 12,0).

Yksittäinen, moni-komponentti vastemuuttuja, kokonaisuonnistuminen (overall success), oli ensisijainen tutkimuksen muuttuja. Kokonaisuonnistuminen koostuu seuraavista ensisijaisista tehokkuus- ja turvallisuusnäkökohdista:

1. Röntgenkuvien osoitettu luutuminen
2. Oswestry kivun / toimintakyvyn paraneminen
3. Neurologisen statuksen säilyminen tai paraneminen
4. Ei asteikon 3 tai 4 häiritsevä vaikutusta, joka liittyy implantaatioon tai implantaatio-/leikkausmenetelmään
5. Ei suoritettu lisäleikkauksia luutumisen onnistumiseksi

24-kuukauden kohdalla leikkauksen jälkeen, kokonaisuonnistumisprosentti InductOs-valmisteen osalta oli 57,5 % ja autogeenisellä luunsiirrännäisellä 55,8% (eron kaksisuuntainen luottamusväli (95 %); -10,72 , 14,01).

Ei-vertaileva tutkimus, jossa 134 potilaalle tehtiin laparoskooppisesti anteriorinen lannenikamien luudutus, tuotti samanlaiset onnistumisprosentit, jotka olivat luiden luutumisen osalta 92,9 %, kivun ja toimintakyvyn osalta 85,6 % ja neurologisen statuksen osalta 90,3 %. Tutkimus vahvisti, että InductOs – valmistetta voidaan käyttää anterioriseen lannenikamien luudutukseen käyttämällä laparoskooppista implantaatiotekniikkaa.

Farmakodynaaminen tieto erityisesti akuuttia sääriluumurtumaa käsittelevissä tutkimuksissa

InductOs-valmisteen tehokkuus osoitettiin monikansallisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa sokkoutetussa tutkimuksessa 450 potilaalla (18-87 vuotiaat, 81% miehiä) kirurgista hoitoa vaativissa sääriluun varren avomurtumissa. Potilaat saivat (suhteessa 1:1:1) murtuman ja pehmytkudoksen standardihoidon (standardihoitoon kuului luuydinnalaus), standardihoidon ja 0,75 mg/ml InductOs-valmistetta tai standardihoidon ja 1,5 mg/ml InductOs-valmistetta. Potilaita seurattiin 12 kuukautta pehmytkudoksen sulkemisen jälkeen.

Akuutin sääriluumurtuman avaintutkimuksessa InductOs-valmiste lisäsi murtuman paranemistodennäköisyyttä. Potilailla, jotka saivat 1,5 mg/ml InductOs-valmistetta , oli 44 % pienempi hoidon epäonnistumisriski (sekundaarinen toimenpide murtuman paranemisen edistämiseksi) kuin potilailla, jotka saivat standardihoitoa (RR = 0,56; 95 % CI = 0,40 - 0,78). Tulokset vahvisti radiologipaneeli, joka ei tiennyt mitä hoitoa potilas sai. Sekundaaristen ja myöhempien toimenpiteiden määrä oli merkittävästi pienempi InductOs-potilailla, erityisesti hyvin invasiivisten toimenpiteiden kuten luunsiirteiden käytön ja ydinnaulan vaihdon osalta (P=0,0326).

Parantuneiden potilaiden osuus oli InductOs 1,5 mg/ml-hoidon jälkeen huomattavasti suurempi kaikilla 10 viikon ja 12 kuukauden välisenä aikana tehdyillä postoperatiivisilla käynneillä mikä viittaa murtumien paranemisen nopeutumiseen. InductOs-valmiste 1,5 mg/ml oli merkittävästi tehokkaampi (verrattuna standardihoitoon) tupakointianamneesista riippumatta.

Murtuman vaikeusaste: InductOs-valmiste 1,5 mg/ml oli merkitsevästi tehokkaampi kaikissa murtumaryhmissä, vaikeat Gustilo IIIB -murtumat mukaan lukien (sekundaaritoimenpideriski pienentynyt 52 % standardihoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna).

Niiden potilaiden osuus, joilla pehmytkudoshavat olivat parantuneet, oli 6 viikon kuluttua hoidosta tapahtuneella käynnillä merkitsevästi suurempi InductOs 1,5 mg/ml -ryhmässä kuin standardihoitoryhmässä (83 % vs. 65 %; P=0,0010). Niiden potilaiden osuus, joilla ydinnalaus petti (lukitusruuvin vääntyminen tai katkeaminen) oli merkitsevästi pienempi InductOs 1,5 mg/ml -ryhmässä kuin standardihoitoryhmässä (11 % vs. 22 %; P=0,0174).

5.2 Farmakokinetiikka

InductOs-valmiste vaikuttaa implantaatiokohdassa. Kahdessa kartoittavassa tutkimuksessa kerättiin pre- ja postoperatiivisesti otetut seeruminäytteet muutamalta potilaalta, joilla oli pitkän luun murtuma. Seerumista ei löytynyt dibotermiini alfaa.

Eläintutkimuksissa (rotta) radioaktiivisella InductOs-valmisteella merkkiainetta oli implantaatiokohdassa keskimäärin 4 - 8 päivää. Veren dibotermiini alfan huippupitoisuus (0,1 % implantoituneesta annoksesta) mitattiin 6 tunnin kuluttua implantaatiosta. Laskimoon annetun dibotermiini alfan puoliintumisaika oli 16 minuuttia rotalla ja 6,7 minuuttia makakiapinalla. Voidaan päätellä, että dibotermiini alfa vapautuu hitaasti matriksista implantaatiokohdassa ja poistuu nopeasti imeytyttyään systeemiseen verenkiertoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanmukaisissa farmakologisissa tai toksikologisissa (akuutti ja krooninen) tutkimuksissa ei ole osoitettu erityisiä haittoja ihmiselle.

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa dibotermiini alfaa annettiin suonensisäisesti systeemisen altistuksen maksimoimiseksi, havaittiin sikiön painon nousua sekä edistynyttä luutumista. Dibotermiini alfan vaikutusta tähän ei voitu poissulkea. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Anti-dibotermiini-aineita on tutkittu kantavilla kaneilla, jotka on yli-immunisoitu dibotermiini alfalla anti-BMP-2 vasta-aineiden kokeellisen indusoitumisen aikaansaamiseksi. Joillain sikiöillä, joiden paino oli pieni, otsa- ja päälakilohkon luutumisen heikentyi (neljä sikiötä 151 sikiöstä), mitä yleensä pidetään palautuvana, eikä vasta-aineisiin liittyviä vaikutuksia voitu sulkea pois. Sikiön ulkoisessa, viskeraalisessa tai luuston morfologiassa ei ollut muita muutoksia. Muut eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, äidin toksisuuteen, alkioletaliteettiin tai sikiötoksisuuteen.

InductOs-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu *in vivo*. Dibotermiini alfalla on osoitettu olevan vaihtelevia vaikutuksia ihmisen tuumorisolulinjoissa *in vitro*. Olemassa olevien *in vitro*-tietojen mukaan mahdollisuus, että InductOs edistää kasvaimen kasvua, on vähäinen. Tästä huolimatta InductOs-valmisteen käyttö on kontraindikoitu potilailla, joilla on aktiivinen maligniteetti tai käynnissä oleva maligniteetin hoito (katso myös kohta 4.3).

Inductos –valmistetta on tutkittu koiran selkärangan implantaatiomallissa. InductOs asetettiin suoraan kovakalvoon (duuraan) nikamakaaren poiston (laminektomia) jälkeen. Vaikka juuriaukon kaventumista ja stenoosia havaittiin, tutkimuksessa ei havaittu duuran mineralisoitumista, selkäytimen ahtautumista eikä neurologisia puutoksia InductOs – valmisteen käytön jälkeen. Tämän tuloksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarooosi
Glysiini
Glutamiinihappo
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Matriksi

Naudan tyyppi I kollageeni

6.2 Yhteensopimattomuudet

InductOs-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kussakin InductOs-pakkauksessa on:

- 12 mg steriiliä dibotermiini alfa –jauhetta 20 ml:n injektio­pullossa (tyypin I lasia), jossa on bromobutylikumitulppa sekä alumiinisuljin ja muovihattu.
- liuotinta 10 ml:n injektio­pullossa (tyypin I lasia), jossa on bromobutylikumitulppa sekä alumiinisuljin ja muovihattu.
- yksi steriili matriksi polyvinyylidikloridi (PVC) –läpipainopakkauksessa, joka on sinetöity Tyvek-kannella.
 - 2 steriiliä 10 ml:n polypropyleenista valmistettua kertakäyttöruiskua
 - 2 steriiliä neulaa (ruostumatonta terästä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Dibotermiini alfaa saa käyttää ainoastaan InductOs-pakkauksessa mukana olevan liuottimen ja matriksin kanssa. Katso kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Yhdistynyt kuningaskunta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/226/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. syyskuuta 2002

Uudistamispäivämäärä: 9. syyskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/2008

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>