

**WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT****20. März 2007**

**Direkte Mitteilung für Angehörige der Gesundheitsberufe über den Zusammenhang von InductOs® (Diboterin alfa) mit Berichten über die Bildung von Flüssigkeitsansammlungen (z.B. Pseudozysten, lokalisierte Ödeme, Erguss am Implantationsort), die manchmal verkapselt waren, bei Patienten, die InductOs® für operative Eingriffe an der Wirbelsäule erhielten, was regelmäßig einen sekundären Eingriff erforderlich machte.**

An die Angehörigen der Gesundheitsberufe:

**Zusammenfassung**

Die nicht zugelassene Anwendung von InductOs bei posteriorer Lendenwirbelfusion oder fehlerhafte Anwendung (z.B. Überladung von Implantat/Cage) führte zu einer begrenzten Anzahl von Fällen lokalisierter Flüssigkeitsansammlungen (z.B. Pseudozysten, lokalisiertes Ödem, Erguss am Implantationsort), die manchmal verkapselt waren, was regelmäßig einen Eingriff erforderlich machte.

Chirurgen werden darauf hingewiesen, InductOs immer gemäß der Anleitung der Fachinformation (SPC) zu verwenden und dabei ihr Augenmerk besonders auf die korrekte Dosierung und Positionierung des Produkts im LT-CAGE zu richten.

Diese Information wurde mit der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde (European Medicines Agency - EMEA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.

**Weitere Informationen zur Sicherheit****Informationen über die Bildung von Flüssigkeitsansammlungen (z.B. Pseudozysten, lokalisiertes Ödem, Erguss am Implantationsort).**

Über die Bildung von Flüssigkeitsansammlungen, die manchmal verkapselt sind, wurde nach einigen Tagen bis Monaten nach Anwendung bei einigen Patienten berichtet, die sich einer Wirbelsäulen-Operation mit InductOS unterzogen hatten. Zu der Mehrzahl dieser Nebenwirkungen kam es, wenn InductOs entgegen der Zulassung für posteriore Lendenwirbelfusionen und/oder nicht entsprechend der Anwendungsvorschriften verwendet wurde (z. B. Positionierung des Schwamms außerhalb des Cages und/oder Überladung von Implantat/Cage).

In über 50 % der berichteten Fälle verkapselten sich diese Flüssigkeitsansammlungen, was zu einer Nervenkompression, neurologischen Defiziten oder Schmerzen führte. Klinische Eingriffe wie Aspiration oder operative Entfernung der verkapselten Flüssigkeitsansammlungen wurden notwendig, wenn die Symptome länger anhielten.

InductOs ist für die Verwendung bei Eingriffen zur anterioren Wirbelfusion als Alternative zur autologen Knochentransplantation zugelassen und erzielt röntgenologisch und klinisch gleichwertige Ergebnisse. Dieses potentielle postoperative unerwünschte Ereignis muss im Zusammenhang mit der verminderten Notwendigkeit der Gewinnung autologer Knochentransplantate gesehen werden.

Wyeth identifizierte dieses neu beobachtete unerwünschte Ereignis und schlug der EMEA und den nationalen Behörden vor, die Chirurgen darüber zu informieren. Wyeth wird dieses Phänomen weiter beobachten.

### **Weitere Informationen über Empfehlungen an Angehörige der Gesundheitsberufe**

Chirurgen werden noch einmal darauf hingewiesen,

- InductOs nur bei bestehender Indikation zu verwenden,
- die Anweisungen der SPC für die Zubereitung des Produktes und die Implantation sorgfältig zu lesen und besonderes Augenmerk auf die Berechnung der Fläche des durchfeuchteten Schwamms zu legen, die in jedem einzelnen LT-CAGE zu positionieren ist,
- und den restlichen Schwamm nicht auch in anderen Bereichen des Operationsgebietes einzusetzen.

### **Bitte um Berichterstattung**

Chirurgen werden darum gebeten, auf unerwünschte Ereignisse nach Implantation von InductOs zu achten und diese an die Wyeth Pharma GmbH oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu melden:

Wyeth Pharma GmbH  
Wienburgstr. 207  
D 48159 Münster  
Tel.: 0251 204 2255  
arzneimittelsicherheit@wyeth.com

### **Anweisungen zur Weiterleitung**

Dieses Schreiben sollte an alle Chirurgen weitergeleitet werden, die neurologische Wirbelsäulenoperationen durchführen. Derzeit sind keine Veröffentlichungen in der Presse geplant.

Falls Sie weitere Informationen benötigen, kontaktieren Sie bitte

Medtronic GmbH  
Herrn Uwe Schwarick  
Emanuel-Leutze-Str. 20  
D 40547 Düsseldorf  
Tel.: 0172 913 52 01  
uwe.schwarick@medtronic.com

### **Anlage**

SPC

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

InductOs® 12 mg  
Kit zur Implantation

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält 12 mg Diboterminalpha\*. Nach Rekonstitution enthält InductOs 1,5 mg/ml Diboterminalpha.

\* Diboterminalpha (menschliches rekombinantes Knochen-Morphogeneseprotein-2; rhBMP-2) ist ein Humanprotein, das in einer rekombinanten Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird.

Sonstige Bestandteile  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Kit zur Implantation.

Das Kit besteht aus dem weißen Diboterminalpha Pulver zur Herstellung einer Lösung, einem klaren, farblosen Lösungsmittel und einer weißen Matrix.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

InductOs ist angezeigt bei Erwachsenen mit degenerativen Bandscheibenerkrankungen zur anterioren Lendenwirbelfusion auf einer Ebene (L<sub>4</sub>-S<sub>1</sub>) als Ersatz für eine autologe Knochentransplantation, die eine mindestens 6-monatige nichtoperative Behandlung hinter sich haben.

InductOs wird eingesetzt zur Behandlung von akuten Frakturen der Tibia bei Erwachsenen, als Ergänzung der aus Reposition und intramedullärer Nagelosteosynthese offener Brüche bestehenden Standardtherapie.

Siehe Abschnitt 5.1.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

InductOs darf nur durch einen entsprechend qualifizierten Chirurgen angewandt werden.

Die Anweisungen zur Zubereitung jedes Kits müssen genau beachtet werden, und die für die vorgesehene Indikation geeignete Menge rhBMP-2/ACS muss verwendet werden.

InductOs wird unmittelbar vor dem Gebrauch aus dem Kit, das alle notwendigen Bestandteile enthält, hergestellt. Nach der Herstellung enthält InductOs Diboterminalpha in einer Konzentration von 1,5 mg/ml (12 mg pro Durchstechflasche).

InductOs sollte nicht in Konzentrationen von über 1,5 mg/ml verwendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

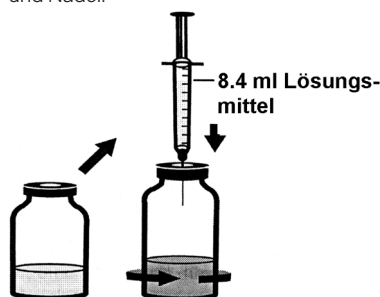
Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Anwendung des Arzneimittels bei älteren Patienten (> 65 Jahre).

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

**Vorbereitung des Produkts**

**Im nicht sterilen Bereich**

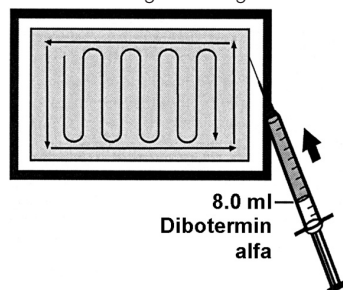
1. Legen Sie eine Spritze, eine Nadel und die Innenpackung mit der Matrix unter aseptischen Bedingungen in den Sterilbereich.
2. Desinfizieren Sie die Stopfen der Diboterminalpha- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen.
3. Ziehen Sie mit der verbleibenden Spritze und Nadel aus dem Kit 8,4 ml Lösungsmittel auf und lösen Sie das Diboterminalpha in seiner Durchstechflasche auf. Injizieren Sie dazu langsam das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Diboterminalpha. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. Nicht schütteln. Verwerfen Sie nach Gebrauch die Spritze und Nadel.



4. Desinfizieren Sie den Stopfen der Durchstechflasche, die das aufgelöste Diboterminalpha enthält.

**Im Sterilbereich**

5. Reißen Sie die Innenpackung der Matrix auf und lassen Sie die Matrix in ihrer Ablage liegen.
6. Ziehen Sie unter Einhaltung aseptischer Transfertechniken mit der Spritze und der Nadel aus Schritt 1 8 ml der rekonstituierten Diboterminalpha-Lösung aus der Durchstechflasche im nicht sterilen Bereich auf. Halten Sie die Durchstechflasche „Kopf nach unten“, um die Entnahme zu erleichtern.
7. Verteilen Sie die Diboterminalpha-Lösung GLEICHMÄSSIG auf der in der Ablage liegenden Matrix, indem Sie dem Muster in der Abbildung unten folgen.



8. Vor Anwendung des zubereiteten InductOs Produkts MINDESTENS 15 Minuten warten. Das Produkt muss innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden.

Um ein Überladen der Matrix zu vermeiden ist es wichtig, Diboterminalpha wie oben beschrieben zu rekonstituieren und damit den gesamten Schwamm zu durchfeuchten.

9. Folgen Sie den Anweisungen, die für den jeweils vorgesehenen Eingriff — anteriore Lendenwirbelfusion oder Behandlung von akuten Frakturen der Tibia — relevant sind.

**Anweisungen für den Gebrauch bei Operationen zur anterioren Lendenwirbelfusion**

InductOs darf bei dieser Indikation nicht alleine, sondern muss mit dem „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“ angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit können beeinträchtigt werden, wenn die Anweisungen zur Zubereitung von rhBMP-2/ACS nicht befolgt werden. Es muss sorgfältig und vorsichtig gearbeitet werden, um eine Überfüllung des Konstrukts und/oder intravertebralen Raumes zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

**Vor der Implantation**

Schneiden Sie die durchfeuchtete InductOs-Matrix in 6 gleiche Stücke (ca. 2,5 x 5 cm). Achten Sie während des Zuschneidens und der Handhabung darauf, dass kein übermäßiger Flüssigkeitsverlust aus InductOs auftritt. Nicht zusammendrücken.

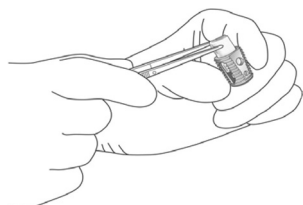
Die Anzahl der InductOs-Stücke wird durch die Größe des verwendeten „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“ bestimmt. Um die Anzahl der benötigten InductOs-Stücke (2,5 x 5 cm) in Abhängigkeit des verwendeten „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“ zu bestimmen, beachten Sie bitte die nachstehende Tabelle:

Größe des „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“ (Spitzendurchmesser x Länge)	Anzahl der 2,5 x 5 cm InductOs-Stücke je „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“
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

**Implantation**

Benutzen Sie eine Pinzette, um ein zu starkes Zusammendrücken zu vermeiden, und rollen Sie vorsichtig die benötigte Anzahl von InductOs-Stücken für jeden LT-CAGE zusammen. Setzen Sie jede Rolle in den entsprechenden „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“, wie in der Abbildung unten gezeigt.

Die Anweisungen, wie der „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“ zu implantieren ist, entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des LT-Cage.



### **Nach der Implantation**

Nach Implantation von InductOs und dem LT-CAGE darf die Wunde nicht mehr gespült werden.

Wenn eine chirurgische Drainage erforderlich ist, setzen Sie den Drain an einer von der Implantationsstelle entfernten Stelle oder vorzugsweise in einer Gewebeschicht oberhalb der Implantationsstelle.

### **Anweisungen für den Gebrauch bei akuten Tibia-Frakturen**

#### **Vor der Implantation**

- Vor der Implantation von InductOs muss die Reposition und Fixierung der Fraktur sowie Blutstillung herbeigeführt werden.
- InductOs trägt nicht zur mechanischen Stabilisierung bei und darf nicht zum Ausfüllen von Hohlräumen verwendet werden, wenn Kompressionskräfte wirken.
- Vor der Implantation ist InductOs nach Bedarf zu falten oder zuzuschneiden. Achten Sie während der Handhabung darauf, dass kein übermäßiger Flüssigkeitsverlust aus InductOs auftritt. Nicht zusammendrücken. Wenn aufgrund der chirurgischen Voraussetzungen nur ein Teil des Produkts benötigt wird, bereiten Sie zunächst das gesamte InductOs Präparat zu (entsprechend den Schritten 1–8 oben) und schneiden Sie dann das Produkt auf die gewünschte Größe zu. Werfen Sie den nicht gebrauchten Rest weg.

#### **Implantation**

InductOs wird im Anschluss an die Standardversorgung von Fraktur und Wunde, d. h. zum Zeitpunkt des Weichteilverschlusses, implantiert. Die Anzahl der zu implantierenden Kits von InductOs und das Implantationsvolumen von InductOs hängen von den anatomischen Gegebenheiten der Fraktur und der Möglichkeit eines spannungsfreien Wundverschlusses ohne Kompression des Produkts ab. Im Allgemeinen wird jede Fraktur mit dem Inhalt eines Kits behandelt. Die maximale Dosis von InductOs ist auf 2 Kits beschränkt. Die zugängliche Frakturoberfläche (Frakturlinien und Defekte) sollte so weit wie möglich mit InductOs bedeckt werden. Ordnen Sie InductOs so an, dass es den Bruchbereich überbrückt und ausreichenden Kontakt mit den großen proximalen und distalen Fragmenten hat. Es ist nicht erforderlich, dass die Inhalte mehrerer Kits übereinander gelegt werden, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

Während der Implantation sollten Sie InductOs mit einer Pinzette fassen, um übermäßigen Flüssigkeitsverlust zu vermeiden.

InductOs kann je nach den geometrischen Erfordernissen der Fraktur in einen Hohlraum gelegt (lose gepackt) oder gefaltet, gerollt und gewickelt werden. Nicht quetschen.

### **Nach der Implantation**

- Nach Implantation von InductOs darf die Wunde nicht mehr gespült werden.
- Wenn eine chirurgische Drainage erforderlich ist, setzen Sie den Drain an einer von der Implantationsstelle entfernten Stelle oder vorzugsweise in einer Gewebeschicht oberhalb der Implantationsstelle.
- Es ist wichtig, nach der Implantation InductOs vollständig mit Weichteilen abzudecken, um einen größtmöglichen Nutzen zu erzielen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- InductOs ist kontraindiziert bei Patienten mit
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der anderen sonstigen Bestandteile.
  - noch nicht ausgewachsenem Knochenbau.
  - Vorliegen jeglicher malignen Erkrankung oder bei Patienten, die sich einer Therapie einer malignen Erkrankung unterziehen.
  - einer akuten Infektion an der Operationsstelle.
  - andauerndem Kompartmentsyndrom oder neurovaskulären Folgen des Kompartmentsyndroms.
  - pathologischen Frakturen wie z. B. (aber nicht ausschließlich) bei Paget-Krankheit oder in metastatischen Knochen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Sicherheit und Wirksamkeit können beeinträchtigt werden, wenn die Anweisungen zur Zubereitung von rhBMP-2/ACS nicht befolgt werden. Es muss sorgfältig und vorsichtig gearbeitet werden, um eine Überfüllung des Konstrukts und/oder intravertebrealen Raumes zu vermeiden.

Bei der Verwendung von InductOs bei der chirurgischen Versorgung der Halswirbelsäule wurden örtlich begrenzte Ödeme beobachtet. Das Ödem trat zeitverzögert auf und war in einigen Fällen so schwer, dass es zu einer Beeinträchtigung der Atemwege kam. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verwendung von InductOs bei der chirurgischen Versorgung der Halswirbelsäule wurde nicht nachgewiesen, und daher wird diese Anwendung für InductOs nicht empfohlen.

Bei Patienten, die sich einer Operation der Wirbelsäule unterzogen, wurde in Verbindung mit der Anwendung von rhBMP-2/ACS die Bildung von Flüssigkeitsansammlungen (Pseudocysten, lokalisierte Ödeme, Erguss am Implantationsort), die manchmal verkapselt waren, berichtet. Diese führten in einigen Fällen zu einer Nervenkompression und Schmerzen. Viele dieser Befunde traten auf, wenn rhBMP-2/ACS mit einer/m nicht zugelassenen Methode/Hilfsmittel oder nicht in Übereinstimmung mit den Hinweisen zum Gebrauch angewendet wurde. Wenn die Symptome länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8), kann eine klinische Intervention (Aspiration und/oder chirurgische Entfernung) notwendig sein.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes bei gleichzeitiger Knochen transplantation vor.

Aufgrund fehlender Erfahrung wird die wiederholte Anwendung des Arzneimittels nicht empfohlen.

InductOs kann zu einer anfänglichen Resorption des umliegenden trabekulären Knochens führen. Daher sollte aufgrund fehlender klinischer Daten das Produkt nicht zur direkten Applikation auf trabekulären Knochen angewendet werden, wenn durch eine vorübergehende Knochenresorption das Risiko für eine höhere Knochenbrüchigkeit besteht. Bei der Verwendung von InductOs mit dem LT-CAGE (Abschnitt 4.2) in klinischen Studien zur anterioren Lendenwirbelfusion war die Häufigkeit und Schwere der Knochenresorption, beurteilt anhand der Strahlungsdurchlässigkeit und/oder Wanderung des LT-CAGE, vergleichbar mit der, die bei Patienten mit autologer Knochen transplantation beobachtet wurde.

Durch die Anwendung von InductOs kann es zu heterotoper Ossifikation im umliegenden Gewebe kommen, was zu Komplikationen führen kann. Knochenwucherungen an der Implantationsstelle und ektopische Knochenbildung wurden beobachtet.

Die Unbedenklichkeit der Anwendung und Wirksamkeit von InductOs bei Patienten mit bekannten Autoimmunerkrankheiten einschließlich rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis wurde nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs wurde bei Patienten mit metabolischen Knochenkrankungen nicht nachgewiesen.

Es wurden keine Studien an Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt.

Sowohl Dibotetermin alfa als auch Rinderkollagen Typ I können bei Patienten Immunantworten hervorrufen.

#### **Anti-Dibotetermin-alfa-Antikörper:**

In den Studien zur anterioren Lendenwirbelfusion kam es bei 0,7 % der Patienten, die mit InductOs behandelt wurden, und bei 0,8 % der Patienten, die ein autologes Knochen transplantat erhielten, zur Bildung von Antikörpern.

In den Studien zur akuten Tibia-Fraktur kam es bei 4,4 % der Patienten, die mit InductOs behandelt wurden, und bei 0,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe zur Bildung von Antikörpern.

#### **Anti-Rinderkollagen Typ I-Antikörper:**

In den Studien zur anterioren Lendenwirbelfusion kam es bei 19 % der Patienten, die mit InductOs behandelt wurden, und bei 13 % der Patienten, die ein autologes Knochen transplantat erhielten, zur Bildung von Antikörpern gegen Rinderkollagen Typ I.

In den Studien zur akuten Tibia-Fraktur entwickelten 15,7 % der Patienten, die mit InductOs behandelt wurden, und 11,8 % der Kontrollpatienten Antikörper gegen Rinderkollagen Typ I.

Bei keiner der 2 Indikationen entwickelten Patienten, die positiv auf Antikörper gegen

Rinderkollagen Typ I getestet worden waren, Anti-Human Typ I Kollagen-Antikörper.

Obwohl in klinischen Studien kein klarer Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen gesehen wurde, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass sich neutralisierende Antikörper bilden oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Kollagen-Injektion erhalten haben, erfolgen (siehe Abschnitt 4.3). Die Möglichkeit einer Immunantwort auf das Produkt muss in Betracht gezogen werden bei Fällen, in denen eine Nebenwirkung mit immunologischem Hintergrund erwartet werden kann.

**Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen bei der Anwendung zur anterioren Lendenwirbelfusion**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von InductOs mit anderen Wirbelsäulenimplantaten als dem LT-CAGE oder Implantationen an anderer Stelle als L<sub>4</sub>-S<sub>1</sub> im unteren Lendenwirbelsäulenbereich oder die Anwendung anderer Operationstechniken als der offene oder laparoskopische anteriore Zugang wurden nicht gezeigt. Wenn degenerative Erkrankungen der Bandscheiben mit einer posterioren Lendenwirbelfusion unter Verwendung zylindrischer Cages und Diboterminalfa behandelt wurden, wurde in manchen Fällen eine posteriore Knochenbildung beobachtet.

In Zusammenhang mit ektopischer Knochenbildung und InductOs wurde von Nervenkompression berichtet. Ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff kann notwendig werden.

**Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen bei der Anwendung bei akuten Tibia-Frakturen**

InductOs ist zur Anwendung bei Patienten bestimmt, die folgende Kriterien erfüllen:

- adäquate Reposition und Stabilisierung der Fraktur, um mechanische Stabilität zu gewährleisten
- angemessener neurovaskulärer Status (z. B. fehlendes Kompartmentsyndrom, geringes Amputationsrisiko)
- ausreichende Hämostase (für eine verhältnismäßig trockene Implantationsstelle)
- nicht anwenden bei großen Segmentdefekten der Röhrenknochen, bei denen eine erhebliche Kompression der Weichteile auftreten kann

Das Implantat darf nur unter angemessener Beobachtung und mit äußerster Umsicht an der Frakturstelle angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Daten zur Wirksamkeit bei Tibia-Frakturen stammen ausschließlich aus kontrollierten klinischen Studien, in denen offene Tibia-Frakturen mit intramedullärer Nagelosteosynthese versorgt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

InductOs trägt nicht zur mechanischen Stabilisierung bei und darf nicht zum Ausfüllen von Hohlräumen verwendet werden, wenn Kompressionskräfte wirken. Bei Behand-

lung der Röhrenknochenfrakturen und der Weichteile sind die Standardverfahren, einschließlich Infektionskontrolle, zu beachten.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Da Diboterminalfa ein Protein ist und nicht im großen Kreislauf nachgewiesen wurde, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen InductOs und Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Die Erfahrung aus klinischen Studien bei akuten Tibia-Frakturen zeigte, dass die Anwendung von InductOs bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden, keine offensichtliche Nebenwirkung hervorrief. In präklinischen Studien wurde durch gleichzeitige Anwendung von Glucocorticoiden die Knochenreparatur unterdrückt (gemessen als %o-Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe), aber die Wirkungen von InductOs wurden nicht verändert. In klinischen Prüfungen zur akuten Tibia-Fraktur traten bei Patienten, die nach Anwendung von InductOs für 14 aufeinander folgende Tage mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt wurden, häufiger leichte bis mäßige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Wundheilung (z. B. Wunddrainage) auf als bei InductOs-Patienten, die nicht mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt wurden. Obwohl der Behandlungserfolg nicht beeinträchtigt war, kann eine Wechselwirkung zwischen InductOs und nicht-steroidalen Entzündungshemmern nicht ausgeschlossen werden.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Diboterminalfa bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxikologische Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Es wurden tierexperimentelle Studien durchgeführt, auf deren Basis Effekte von anti-Diboterminalfa Antikörpern auf die embryo-fötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der unbekanntenen Risiken für den Fötus, die sich aus der möglichen Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Diboterminalfa ergeben, darf InductOs während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, bis zu 12 Monaten nach der Behandlung eine effektive Empfängnisverhütung zu betreiben.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Diboterminalfa in die menschliche Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Diboterminalfa wurde am Tier nicht untersucht. Es wird nicht empfohlen, während der Anwendung von InductOs zu stillen.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da InductOs keine systemischen Wirkungen aufweist, ist eine entsprechende Beeinträchtigung unwahrscheinlich.

**4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Studien wurden mehr als 1490 Patienten ausgewertet, von denen mehr als 955 mit InductOs behandelt wurden. In den Studien zu Frakturen der Röhrenknochen erhielten mehr als 418 Patienten eine Behandlung mit InductOs, in den Studien zur anterioren Lendenwirbelfusion erhielten über 288 Patienten InductOs.

Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die an der Halswirbelsäule unter Verwendung von InductOs operiert wurden, örtlich begrenzte Ödeme berichtet. Das Ödem trat zeitverzögert auf und war in einigen Fällen so schwer, dass es zu einer Beeinträchtigung der Atemwege kam (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt seit der Markteinführung bei Patienten, die sich einer Operation der Wirbelsäule unterzogen, Berichte über die Bildung von Flüssigkeitsansammlungen (Pseudocysten, lokalisierte Ödeme, Erguss am Implantationsort), die manchmal verkapselt waren. Diese führten in einigen Fällen zu einer Nervenkompression und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von InductOs kann zu einer anfänglichen Resorption des umliegenden trabekulären Knochens führen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).

**Spezifische Nebenwirkungen bei der Anwendung zur anterioren Lendenwirbelfusion**

Die Nebenwirkungen, die bei den Patienten mit anteriorer Lendenwirbelfusion beobachtet wurden, waren im Allgemeinen charakteristisch für die Morbidität, die mit der einer Wirbelsäulenfusion unter Verwendung eines autologen Knochentransplantats aus dem Darmbeinkamm einhergeht. Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10): Versehentliche Verletzung, Neuralgie, Rückenschmerzen und Knochenstörungen waren in der Kontrollgruppe und der Gruppe unter InductOs-Therapie ähnlich.

Bei Patienten, die sich einer Wirbelsäulenoperation unter Anwendung von InductOs unterzogen, wurde in Verbindung mit ektopischer Knochenbildung eine Nervenkompression berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Spezifische Nebenwirkungen bei der Anwendung bei akuten Tibia-Frakturen**

Die bei den Patienten mit Röhrenknochenfrakturen beobachteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen charakteristisch für die mit traumatischen Verletzungen bzw. chirurgischen Eingriffen einhergehende Morbidität.

Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10) waren in beiden Behandlungsgruppen (Kontrollgruppe und InductOs-Gruppe) ähnlich, mit Ausnahme der folgenden zwei Ereignis-

se: lokalisierte Infektion und Schmerz der Extremität (beides spezifisch für die gebrochene Extremität) wurden häufiger in der Kontrollgruppe als in der InductOs-Gruppe berichtet.

Die häufigen Nebenwirkungen ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) wurden mit gleichen Inzidenzen in beiden Behandlungsgruppen beobachtet, mit Ausnahme der folgenden vier Ereignisse: eine Erhöhung der Blutamylase (ohne offenkundige Symptome einer Pankreatitis bei Patienten, die mit InductOs behandelt wurden), Tachykardie, Hypomagnesiämie und Kopfschmerzen traten signifikant häufiger in der InductOs-Gruppe auf als in der Kontrollgruppe.

#### 4.9 Überdosierung

Die Anwendung von InductOs bei Patienten, die sich einer Operation an der Halswirbelsäule unterzogen, in Konzentrationen oder Mengen größer als die in Abschnitt 4.2 für die zugelassenen Indikationen empfohlenen, war verbunden mit Berichten über örtlich begrenzte Ödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle, dass Patienten höhere Konzentrationen oder Mengen als die empfohlenen erhalten haben, sollte eine Supportivtherapie erfolgen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Knochen-Morphogeneseenzyme,

ATC-Code: M05BC01

Dibotermin alfa ist ein osteoinduktives Protein, das die Bildung von neuem Knochengewebe an der Implantationsstelle stimuliert. Dibotermin alfa bindet an Oberflächenrezeptoren von Mesenchymzellen und regt die Zellen zur Differenzierung in Knorpel- und Knochenbildende Zellen an. Die differenzierten Zellen bilden bei Abbau der Matrix trabekulären Knochen, wobei sich gleichzeitig eine Gefäßsprossung zeigt. Der Prozess der Knochenbildung verläuft von der Außenseite des Implantats zur Mitte, bis das gesamte InductOs Implantat von trabekulärem Knochen ersetzt ist.

Der Umbau des umgebenden trabekulären Knochens erfolgt entsprechend den einwirkenden biomechanischen Kräften. Die Implantation von InductOs in den trabekulären Knochen führte zur vorübergehenden Resorption des das Implantat umgebenden Knochens, wonach dieser durch neuen, dichteren Knochen ersetzt wurde. Die Fähigkeit von InductOs, den Knochenumbau zu unterstützen, kann für die durch InductOs ausgelöste biologische und biomechanische Integration des neuen Knochens in den umliegenden Knochen bedingt sein. Die röntgenographische, biomechanische und histologische Untersuchung des durch InductOs erzeugten Knochens weist darauf hin, dass er biologisch und biomechanisch genau so funktioniert wie nativer Knochen.

Des Weiteren haben präklinische Studien gezeigt, dass sich der durch InductOs gebildete Knochen bei einer erneuten Fraktur auf eine Weise reparieren kann, die nicht von der des nativen Knochens zu unterscheiden ist.

In präklinischen Studien gab es Hinweise, dass die durch InductOs ausgelöste Knochenbildung ein sich selbst limitierender Prozess ist, der ein genau definiertes Knochenvolumen ergibt. Diese Selbstlimitierung hängt wahrscheinlich mit dem Abbau von Dibotermin alfa an der Implantationsstelle und der Anwesenheit von Inhibitoren des Knochen-Morphogeneseproteins (BMP) in den umliegenden Geweben zusammen. Außerdem lieferten mehrere präklinische Studien Hinweise darauf, dass es auf molekularer Ebene einen negativen Rückkopplungs-Mechanismus gibt, der die Knochenbildung durch Knochen-Morphogeneseenzyme einschränkt.

Klinische Studien zur Pharmakologie belegen, dass die Matrix allein nicht osteoinduktiv ist und in Biopsien, die 16 Wochen nach der Implantation entnommen wurden, bereits nicht mehr nachweisbar ist.

#### Pharmakodynamische Informationen spezifisch für die anteriore Lendenwirbelfusion

Wirksamkeit und Sicherheit von InductOs wurden in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Nichtunterlegenheitsstudie mit 279 Patienten im Alter von 19–78 Jahren, die sich einer offenen anterioren Lendenwirbelfusion unterzogen, untersucht. Die Patienten hatten vor der anterioren Lendenwirbelfusion mindestens 6 Monate eine nicht-chirurgische Therapie erhalten. Die Patienten wurden so randomisiert, dass sie den „LT-CAGE Kegelförmige Instrumentation für Fusionen des lumbalen Rückgrats“ entweder gefüllt mit InductOs oder einem autologen Knochen-Transplantat aus dem Beckenkamm erhielten.

24 Monate nach der Operation wurde gezeigt, dass InductOs dem autologen Knochen-Transplantat statistisch nicht unterlegen war. Die Erfolgsrate für die radiologisch bestimmte Fusion war für InductOs 94,4 % im Vergleich zu 88,9 % beim autologen Knochen-Transplantat (zweiseitiges 95 % CI auf Unterschied  $-1,53, 12,46$ ). Für Schmerz und Behinderung (Oswestry Bewertung) betrug die Erfolgsrate 72,9 % zu 72,5 % (zweiseitiges 95 % CI auf Unterschied  $-11,2, 12,0$ ). Ein einzelner Endpunkt aus mehreren Komponenten, bekannt als „Overall Success“ (Gesamterfolg), war die primäre Variable der Studie. „Overall Success“ definiert sich über folgende primäre Wirksamkeits- und Sicherheitserwägungen:

- 1) radiographisch nachgewiesene Fusion
- 2) Verbesserung des Schmerzes/der Behinderung, nach Oswestry
- 3) Aufrechterhaltung oder Verbesserung des neurologischen Status
- 4) keine Nebenwirkung des Grades 3 oder 4, die als „Implantats-assoziiert“ oder „Implantations-/Operationsprozedur-assoziiert“ klassifiziert werden
- 5) kein zusätzlicher operativer Eingriff, der als „Misserfolg“ klassifiziert wurde

24 Monate nach der Operation war die Gesamterfolgsrate für InductOs 57,5 % gegenüber 55,8 % für das autologe Knochen-Transplantat (zweiseitiges 95 % CI auf Unterschied:  $-10,72, 14,01$ ).

In einer zusätzlichen, nicht vergleichenden Studie zeigten 134 Patienten, die sich einer anterioren Lendenwirbelfusion mittels laparoskopischer Operationsmethoden unterzogen, ähnliche Erfolgsraten von 92,9 %, 85,6 % und 90,3 % hinsichtlich Fusion, Schmerz und Behinderung und neurologischem Status. Die Studie bestätigte die Anwendbarkeit der anterioren Lendenwirbelfusion unter Verwendung von InductOs via laparoskopischer Operationstechniken.

#### Pharmakodynamische Informationen spezifisch für die akute Tibia-Fraktur

Die Wirksamkeit von InductOs wurde in einer multinationalen, randomisierten, kontrollierten Einfachblindstudie an 450 Patienten (im Alter von 18–87 Jahren; 81 % männlich) mit offenen Tibiaschaft-Frakturen, die operativ versorgt werden mussten, untersucht. Die Patienten erhielten (im Verhältnis von 1 : 1 : 1) eine Standardbehandlung (Kontrollgruppe), die eine intramedulläre (IM) Nagelosteosynthese und eine Routine-Weichteilbehandlung umfasste, eine Standardbehandlung plus InductOs 0,75 mg/ml oder eine Standardbehandlung plus InductOs 1,5 mg/ml. Die Patienten wurden nach Verschluss der Weichteile 12 Monate lang nachbeobachtet.

In der Hauptstudie zur akuten Tibia-Fraktur erhöhte InductOs die Wahrscheinlichkeit der Frakturheilung. Bei Patienten, die mit 1,5 mg/ml InductOs behandelt worden waren, war das Risiko für Behandlungsversagen (sekundärer Eingriff zur Förderung der Frakturheilung) gegenüber den Patienten in der Gruppe mit Standardbehandlung um 44 % gesenkt (RR = 0,56; 95 % CI = 0,40 bis 0,78). Unabhängig davon wurden diese Ergebnisse von einem Radiologen-Gremium, dem die Behandlungsweise nicht bekannt war, bestätigt. Die Anzahl der sekundären und darüber hinausgehenden Eingriffe war bei den InductOs-Patienten signifikant reduziert, insbesondere in Bezug auf mehr invasive Eingriffe wie Knochen-Transplantation oder Austausch der Fixiernägel ( $p=0,0326$ ).

In der Subgruppe von Patienten, die eine gebohrte IM Nagelfixation erhielt, wurde nicht beobachtet, dass InductOs die Rate der sekundären Interventionen verringerte. Jedoch wurde bei einigen sekundären Variablen zur Wirksamkeit (z. B. Beschleunigung der Heilung des Bruches und des Weichteilgewebes und Reduzierung der Material-Versagensrate) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von InductOs beobachtet.

Der Anteil der Patienten, bei denen es nach Anwendung von InductOs 1,5 mg/ml zu einer Heilung kam, war bei jedem der im Zeitraum von 10 Wochen bis 12 Monate nach der Operation liegenden Kontrolltermine signifikant höher, was auf eine beschleunigte Frakturheilung hinweist. Die Wirksamkeit von InductOs 1,5 mg/ml war (im Vergleich zur Kontrollgruppe) signifikant überlegen, sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern.

Schwere der Frakturen:

Die Behandlung mit InductOs 1,5 mg/ml war in allen Frakturklassen signifikant wirksam, einschließlich schwerer Gustilo III B Frakturen (Reduzierung des Risikos für sekundäre Eingriffe im Vergleich zu standardmäßig versorgten Patienten um 52 %). Des Weiteren kam es bei den Patienten mit Gustilo III Frakturen, die mit InductOs 1,5 mg/ml behandelt wurden, signifikant weniger zu Infektionen der untersuchten Glieder.

Bei dem 6 Wochen nach der Behandlung stattfindenden Kontrolltermin war der Anteil der Patienten mit verheilten Weichteilverletzungen in der mit InductOs 1,5 mg/ml behandelten Gruppe signifikant höher als in der standardmäßig versorgten Gruppe (83 % vs. 65 %; p=0,0010).

Der Anteil an Patienten, bei denen Materialversagen (verbozene oder gebrochene Arretierschrauben) aufgetreten war, war in der mit InductOs 1,5 mg/ml behandelten Gruppe signifikant niedriger als in der standardmäßig versorgten Gruppe (11 % vs. 22 %; p=0,0174).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

InductOs entfaltet seine Wirkung am Ort der Implantation. In zwei Vorstudien wurden einigen Patienten mit Röhrenknochenfrakturen vor und nach der Operation Serumproben entnommen. Diboterminalpha war im Serum nicht nachweisbar.

In Tierversuchen (Ratten) mit InductOs, das radioaktiv markiertes Diboterminalpha enthielt, lag die mittlere Verweilzeit an der Implantationsstelle bei 4–8 Tagen. Spitzenwerte von zirkulierendem Diboterminalpha (0,1 % der implantierten Dosis) waren innerhalb von 6 Stunden nach Implantation zu beobachten. Bei intravenöser Injektion betrug die terminale Halbwertszeit von Diboterminalpha 16 Minuten bei Ratten und 6,7 Minuten bei Cynomolgus-Affen. Daraus wird geschlossen, dass Diboterminalpha an der Implantationsstelle langsam aus der Matrix freigesetzt wird und nach Aufnahme in den systemischen Kreislauf eine schnelle Clearance eintritt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Pharmakologie sowie zur akuten und chronischen Toxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Reproduktionsstudien an Ratten, in deren Verlauf Diboterminalpha intravenös angewendet wurde, um die systemische Exposition zu maximieren, wurden ein erhöhtes fötales Gewicht und eine erhöhte fötale Ossifikation beobachtet, und ein mit der Behandlung zusammenhängender Effekt konnte nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Relevanz dieser Effekte ist nicht bekannt.

Anti-Diboterminalpha Antikörper wurden an trächtigen Kaninchen nach einer Hyperimmunisierung mit Diboterminalpha, um anti-BMP-2-Antikörper experimentell zu induzieren, untersucht. Bei einigen Föten mit verminderterem Gewicht trat eine Verminderung der Ossifikation der Stirn- und Scheitelbeinknochen auf (4 von 151 Föten). Diese wird im Allgemeinen als reversibel betrachtet und es kann nicht ausgeschlossen werden,

dass diese Effekte mit Antikörpern zusammenhängen. Es gab keine anderen Veränderungen in der fötalen externen, viszeralen oder Skelettmorphologie. Andere Tierstudien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Effekte hinsichtlich Schwangerschaft, der Toxizität gegenüber der Mutter, der Embryoletalität oder Fötotoxizität hin.

InductOs wurde nicht auf sein Karzinogenitätspotential *in vivo* untersucht. *In vitro* zeigte Diboterminalpha unterschiedliche Effekte auf humane Tumorzelllinien. Obwohl die verfügbaren *in vitro*-Daten ein geringes Potential zur Förderung des Tumorwachstums nahe legen, ist die Anwendung von InductOs bei Patienten, die an einer malignen Erkrankung leiden oder bei Patienten, die sich wegen einer malignen Erkrankung einer Therapie unterziehen, kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Implantation von InductOs in die Wirbelsäule wurde in einem Hunde-Modell untersucht. InductOs wurde nach einer Wirbelbogenresektion direkt auf die freigelegte Dura aufgebracht. Obwohl eine Verengung des Nervenkanals und eine Stenose nach der Anwendung von InductOs beobachtet wurden, wurden weder eine Mineralisierung der Dura noch eine Verengung des Rückenmarkstranges oder neurologische Defizite beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist unbekannt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

**Pulver:**

Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid.

**Lösungsmittel:**

Wasser für Injektionszwecke.

**Matrix:**

Rinderkollagen Typ I

**6.2 Inkompatibilitäten**

InductOs darf nicht mit anderen Arzneimitteln, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bei 15 °C–30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jedes Kit InductOs enthält

- 12 mg steriles Diboterminalpha in einer 20 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), verschlossen mit Brombutylkautschuk-Stopfen und versiegelt mit einem „Flipoff“-Siegel aus Aluminium und einer Plastikkappe.
- Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer 10 ml Durchstechflasche (Typ I Glas), verschlossen mit Brombutylkautschuk-Stopfen und versiegelt mit einem „Flipoff“-Siegel aus Aluminium und einer Plastikkappe.
- Eine sterile Matrix in einer Polyvinylchlorid (PVC)-Blisterpackung mit einer verschweißten Tyvek-Versiegelung.

- 2 sterile 10 ml Einweg-Polypropylen-Spritzen.
- 2 sterile Nadeln (Edelstahl).

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Diboterminalpha darf nur mit dem beiliegenden Lösungsmittel und der Matrix aus dem InductOs-Kit verwendet werden. Siehe Abschnitt 4.2.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Wyeth Europa Ltd.  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire, SL6 0PH  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/226/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der ersten Zulassung:  
9. September 2002

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2007

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN**

**1 Kit InductOs enthält:**  
eine Durchstechflasche mit 12 mg sterilem Diboterminalpha, eine 10 ml Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Diboterminalpha, eine sterile Matrix (7,5 x 10 cm), 2 sterile Spritzen (10 ml) und 2 sterile Nadeln.

**13. KONTAKTADRESSEN IN DEUTSCHLAND**

Wyeth Pharma GmbH  
Wienburgstraße 207  
48159 Münster  
Telefon: 0251/20 40

Medtronic GmbH  
Emanuel-Leutze-Straße 20  
40547 Düsseldorf  
Telefon: 0211/52 93 0  
Fax: 0211/52 93 10 0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71  
10831 Berlin