



WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT

19. Mai 2008

Direkte Mitteilung für Angehörige der Gesundheitsberufe über den Zusammenhang von InductOs™ (Dibotermin alfa) mit Berichten über Infektionen bei Patienten, die InductOs für akute offene Tibia-Frakturen mit gebohrten intramedullären Nägeln erhalten.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung

In einer klinischen Studie (Studie 400) führte die Anwendung von InductOs als Zusatz bei der Standardversorgung („Standard of Care“, SoC) mit gebohrten intramedullären Nägeln bei akuten offenen Tibia-Frakturen zu einer höheren Anzahl von lokalen Infektionen in der betroffenen Extremität als bei SoC alleine.

Die Studie war speziell daraufhin angelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von InductOs bei der Fixierung mit gebohrten intramedullären Nägeln zu untersuchen. In der mit InductOs behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur SoC-Kontrollgruppe eine erhöhte Infektionsrate beobachtet (19 % vs. 9 %).

Die Verwendung von gebohrten Nägeln in Kombination mit InductOs wird daher nicht empfohlen.

Diese Information wurde von der europäischen Arzneimittelagentur („European Medicines Agency“, EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Verteilung genehmigt.

Weitere Informationen zur Sicherheit

Studie 400 (Studie 3100N8-400-WW) ist eine einfach verblindete Phase IV Studie zu InductOs, die als Zulassungsaufgabe der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) durchgeführt wurde, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von InductOs an Patienten mit offenen diaphysären Tibia-Frakturen in Verbindung mit der Fixierung mit gebohrten intramedullären Nägeln mit zu untersuchen. Studie 400 wurde durchgeführt, um zu erkennen, ob es bei Patienten, die gebohrte intramedulläre Nägel mit InductOs erhielten, im Vergleich zu SoC ohne InductOs einen Unterschied hinsichtlich der Heilungsrate des Bruchs gab. Studie 400 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von InductOs zu verifizieren, die für die Patientenuntergruppe mit gebohrten Nägeln der Studie, die mit dem ursprünglichen Antrag auf Zulassung eingereicht worden war, berichtet wurde. Daten zur Wirksamkeit liegen aus der Studie 400 derzeit nicht vor.



In der Studie 400, in der der Markkanal bis zum Kortikalis-Kontakt aufgebohrt wurde, wurde in der mit InductOs behandelten Gruppe im Vergleich zur SoC-Gruppe eine erhöhte Infektionsrate beobachtet (19 % vs. 9 %).

Studie 400 wurde nicht daraufhin ausgelegt, neue Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit von InductOs oder SoC zusammen mit ungebohrten Nägeln zu liefern.

Außer aus der Studie 400 gibt es aus klinischen Studien keinen Beleg, der bestätigt, dass die Inzidenz von Infektionen niedriger ist, wenn man eine Fixierung mit gebohrten oder ungebohrten Nägeln mit InductOs oder SoC alleine verwendet.

In Absprache mit dem CHMP wird der Inhaber der Zulassung weiterhin die Infektionsrate für InductOs bei der Verwendung von gebohrten intramedullären Nägeln zur Fixierung bei akuten offenen Tibia-Frakturen beobachten.

Auf der Basis der Ergebnisse von Studie 400 wurden die folgenden Änderungen an der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ durchgeführt:

Abschnitt 4.1 Indikationen:

Die Indikation wurde durch die Zufügung des **fett gedruckten** Textes revidiert:

*InductOs ist angezeigt zur Behandlung von akuten Frakturen der Tibia bei Erwachsenen, als Ergänzung der aus Reposition und **ungebohrter** intramedullärer Nagelosteosynthese offener Brüche bestehenden Standardtherapie.*

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinzufügung des **fett gedruckten** Textes:

*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). **In einer klinischen Studie, in der der Markkanal bis zum Kortikalis-Kontakt aufgebohrt wurde, wurde in der mit InductOs behandelten Gruppe im Vergleich zur standardmäßig versorgten Kontrollgruppe eine erhöhte Infektionsrate beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Verwendung von InductOs bei gebohrter Nagelung zur Versorgung offener Tibia-Frakturen wird nicht empfohlen.***

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Löschung und Hinzufügung des **fett gedruckten** Textes:

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 Ereignisse, die in der Kontrollgruppe häufiger als in der InductOs-Gruppe berichtet wurden:~~

- ~~• lokale Infektion, und~~
- ~~• Schmerz der Extremität (beides spezifisch für die gebrochene Extremität).~~

~~In einer klinischen Studie, in der der Markkanal bis zum Kortikalis-Kontakt aufgebohrt wurde, traten bei > 1/10 der Patienten örtliche Infektionen, die auf die gebrochene Gliedmasse begrenzt waren, auf.~~

~~Es wurde in der mit InductOs behandelten Gruppe im Vergleich zur standardmäßig versorgten Kontrollgruppe eine erhöhte Infektionsrate beobachtet (19 % gegenüber 9 %, siehe Abschnitt 4.4). Bei der Anwendung mit ungebohrten Nägeln waren zwischen den Behandlungsgruppen in einer Studie die berechneten Infektionsraten einander ähnlich (21 % gegenüber 23 %).~~

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Löschung des des **fett gedruckten** Textes:

~~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.~~

~~Schwere der Frakturen: Die Behandlung mit InductOs 1,5 mg/ml war in allen Frakturklassen signifikant wirksam, einschließlich schwerer Gustilo IIIB 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.~~

Bitte beachten Sie bzgl. der überarbeiteten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) die Anlage.

Die Bewertung wurde von der europäischen Arzneimittelagentur und durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP)-Verfahren durchgeführt.

Weitere Informationen über Empfehlungen an Angehörige der Gesundheitsberufe
Chirurgen werden daran erinnert,

- InductOs nur in den zugelassenen Indikationen zu verwenden,
- dass die Anwendung von gebohrten Nägeln in Kombination mit InductOs nicht empfohlen wird
- sorgfältig die Anweisungen in der SPC hinsichtlich Produktzubereitung und Implantation zu lesen.



Aufruf zur Meldung:

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	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D 53175 Bonn Tel.: 0228/207-30 FAX: 0228/207-5207
---	---

Anweisungen zur Weiterleitung

Dieses Schreiben sollte an alle orthopädischen Chirurgen weitergeleitet werden, 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

Für Ihre Unterstützung möchten wir uns bedanken.

Mit freundlichen Grüßen
Wyeth Pharma GmbH

ppa.

Dr. rer.nat. Peter Gores
*Leiter Arzneimittelsicherheit
Stufenplanbeauftragter*

ppa.

Dr. rer.nat. Ludger Wedy
*Leiter Arzneimittelzulassung &
Qualitätssicherung*

Anlage

SPC