

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

InductOs 1,5 mg/ml polvere, solvente e matrice per matrice da impianto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 4 mg (confezione da 4 mg) o 12 mg (confezione da 12 mg) di diboterminalfa. Dopo ricostituzione InductOs contiene 1,5 mg/ml di diboterminalfa.

Diboterminalfa (proteina-2 ossea morfogenica ricombinante di origine umana; rhBMP-2) è una proteina umana prodotta da una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti consultare il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere, solvente e matrice per matrice da impianto.

La polvere è bianca. Il solvente è un liquido limpido e incolore. La matrice è bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

InductOs è indicato per la fusione spinale intersomatica lombare a livello singolo in sostituzione del trapianto osseo autologo in adulti con disturbo degenerativo del disco che hanno ricevuto almeno 6 mesi di trattamento non operativo per questa condizione.

InductOs è indicato per il trattamento di fratture traumatiche della tibia nell'adulto, in aggiunta al consueto trattamento di riduzione delle fratture esposte e di fissazione di chiodi endomidollari non alesati.

Vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

InductOs deve essere usato da un chirurgo specializzato nel settore.

Posologia

InductOs deve essere preparato seguendo esattamente le indicazioni per la preparazione (vedere paragrafo 6.6).

La dose appropriata è determinata in base al volume di matrice bagnata necessario per l'indicazione voluta.

Se le condizioni chirurgiche richiedono l'utilizzo solo di una porzione del prodotto, la matrice bagnata deve essere tagliata nelle dimensioni desiderate e la porzione non utilizzata deve essere eliminata.

Tabella posologica per la confezione da 4 mg di InductOs

Matrici bagnate di InductOs (confezione da 4 mg)	Dimensioni della matrice bagnata	Volume della matrice bagnata	Concentrazione della matrice bagnata	Dose di diboterminalfa
1 matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrici	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Tabella posologica per la confezione da 12 mg di InductOs

Porzione della matrice bagnata di InductOs (confezione da 12 mg)	Dimensioni della matrice bagnata	Volume della matrice bagnata	Concentrazione della matrice bagnata	Dose di diboterminalfa
1/6 della matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 della matrice	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 della matrice	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Intera matrice	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Intervento di fusione intersomatica lombare

Il volume adeguato di InductOs è determinato dallo spazio discale intervertebrale e dalla dimensione, dalla forma e dal volume interno del(i) dispositivo(i) per la fusione intersomatica lombare utilizzato(i). Si deve fare attenzione a non comprimere il prodotto o a non riempire eccessivamente il volume destinato alla neoformazione ossea (vedere paragrafo 4.4).

Solitamente, nello spazio discale intervertebrale si utilizzano 4 mg (2,7 cm³ di matrice bagnata) di InductOs. Il dosaggio massimo è limitato a 8 mg (5,3 cm³ di matrice bagnata) di InductOs nello spazio discale intervertebrale. InductOs deve essere inserito all'interno del(i) dispositivo(i) per la fusione intersomatica lombare o nella porzione anteriore dello spazio discale intervertebrale.

Intervento per frattura traumatica della tibia

Il volume di InductOs al momento dell'impianto dipende dall'anatomia della frattura e dall'abilità di chiudere la ferita senza stipare o comprimere eccessivamente il prodotto. In genere è sufficiente il contenuto di una confezione da 12 mg per trattare una frattura. Il dosaggio massimo è limitato a 24 mg (2 matrici intere della confezione da 12 mg).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di InductOs nei bambini sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il medicinale si somministra mediante impianto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Seguire il modo di somministrazione di InductOs per non comprometterne la sicurezza e l'efficacia.

Per la manipolazione di InductOs è necessario l'uso della pinza. Durante la manipolazione e l'impianto ridurre al minimo la perdita di liquido dalla matrice. Non strizzare.

Intervento di fusione intersomatica lombare

InductOs non deve essere usato da solo per questa indicazione, ma deve essere utilizzato con uno o più dispositivi approvati (con marcatura CE) per la fusione intersomatica lombare. È stata dimostrata la compatibilità con titanio, polietereeterchetone (PEEK) e allotrapianto osseo.

Attenzione e cautela devono essere utilizzate per prevenire un riempimento eccessivo del dispositivo per la fusione intersomatica lombare e/o della porzione anteriore dello spazio discale intervertebrale (vedere paragrafo 4.4).

Pre-impianto

Confezione da 4 mg:

La matrice è preventivamente divisa in 2 porzioni di dimensioni 2,5 x 5 cm ciascuna.

Confezione da 12 mg:

La matrice è in 1 porzione di dimensioni 7,5 cm x 10 cm. La matrice bagnata deve essere tagliata in 6 porzioni uguali (all'incirca 2,5 x 5 cm) per semplificare la scelta posologica. Una volta selezionate, le porzioni possono essere ulteriormente tagliate secondo necessità.

La geometria cava del dispositivo per la fusione intersomatica lombare deve essere riempita accuratamente e senza eccedere con un volume di InductOs corrispondente al volume interno del dispositivo.

Impianto

Secondo la prassi standard, il materiale discale e le porzioni cartilaginose delle placche vertebrali terminali devono essere rimossi, preservando le porzioni corticali delle placche vertebrali terminali, assicurando l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

Per le istruzioni sull'impianto del dispositivo per la fusione intersomatica lombare, fare riferimento alle istruzioni per l'uso del produttore.

InductOs non deve essere impiantato posteriormente al dispositivo per la fusione intersomatica lombare, dove è possibile l'accesso diretto al canale vertebrale e/o alla(e) radice(i) nervosa(e). Ove possa verificarsi una fuoriuscita nel canale vertebrale e nella radice nervosa, è necessario ricreare una barriera fisica tra la matrice e il tessuto neurologico, per esempio utilizzando dell'osso locale o da allotrapianto (vedere paragrafo 4.5).

Post-impianto

Una volta impiantati InductOs e il(i) dispositivo(i) per la fusione intersomatica lombare, non irrigare l'interno dello spazio discale intervertebrale. Esternamente allo spazio discale intervertebrale, il campo operatorio deve essere irrigato secondo necessità, asportando eventuali perdite di liquido dalla matrice bagnata.

Se è necessario un drenaggio chirurgico, questo deve essere posizionato lontano dal sito dell'impianto o, preferibilmente, su uno strato più superficiale rispetto al sito dell'impianto.

Intervento per frattura traumatica della tibia

Pre-impianto

Prima di procedere all'impianto di InductOs occorre ridurre completamente la frattura, stabilizzarla ed indurre emostasi.

InductOs deve essere piegato o tagliato come necessario prima di procedere all'impianto.

Impianto

Si procede all'impianto di InductOs dopo aver completato il trattamento standard della frattura e della ferita, vale a dire quando si procede alla chiusura dei tessuti molli.

Per quanto possibile, con InductOs va ricoperta la superficie accessibile della frattura (linee di frattura e difetti). InductOs deve essere disposto colmando l'area della frattura e assicurando un buon contatto con i frammenti distali e prossimali maggiori

InductOs può essere collocato in uno spazio vuoto (poco compresso), piegato, arrotolato o avvolto a seconda della geometria della frattura. InductOs non fornisce stabilità meccanica e non deve essere utilizzato per riempire spazi in presenza di forze di compressione.

Post-impianto

Dopo aver proceduto all'impianto di InductOs, non irrigare la ferita.

Se è necessario un drenaggio chirurgico, questo deve essere posizionato in un punto lontano dal sito dell'impianto o, preferibilmente, ad uno strato più superficiale rispetto al sito dell'impianto.

Per ottenere la massima potenza di efficacia, è importante fare in modo che InductOs dopo il suo impianto risulti completamente coperto da tessuti molli.

4.3 Controindicazioni

InductOs è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Immaturità scheletrica.
- Qualsiasi tumore maligno in atto o in pazienti sottoposti a terapia antitumorale.
- Un focolaio di infezione nel punto di intervento.
- Persistenza della sindrome da compartimento o residui neurovascolari della sindrome stessa.
- Fratture patologiche quali quelle osservate (ma non limitate ad esse) nel morbo di Paget o delle ossa con metastasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Una eventuale omissione nel seguire le istruzioni di preparazione del paragrafo 6.6 e il modo di somministrazione del paragrafo 4.2 potrebbe compromettere la sicurezza e l'efficacia di InductOs.

Intervento di chirurgia spinale cervicale

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di InductOs in chirurgia spinale cervicale non sono state stabilite e InductOs non deve essere utilizzato in tale situazione. Edema localizzato associato all'uso di InductOs è stato riportato in pazienti sottoposti a chirurgia spinale cervicale. L'insorgenza dell'edema è stata tardiva e generalmente si è verificata nella prima settimana dopo l'operazione. In alcuni casi l'edema è stato abbastanza grave da provocare una compromissione delle vie respiratorie.

Tumore maligno

InductOs non deve essere utilizzato in pazienti con presenza in anamnesi o sospetto clinico di tumore maligno nel sito di applicazione (vedere paragrafo 4.3).

Ossificazione eterotopica

L'uso di InductOs può causare ossificazioni eterotopiche nella sede dell'impianto e/o nei tessuti circostanti, che possono risultare in complicazioni.

Aumento del riassorbimento osseo

InductOs può causare inizialmente il riassorbimento dell'osso trabecolare circostante, come evidenziato dalla radiolucenza. Pertanto, in assenza di dati clinici, il prodotto non deve essere usato per una applicazione diretta sull'osso trabecolare ove il transitorio riassorbimento può creare rischi di fragilità dell'osso (vedere paragrafo 4.8).

Raccolte di liquidi

La formazione di una raccolta di liquido (pseudocisti, edema localizzato, essudato nella sede dell'impianto), a volte incapsulata e in alcuni casi provocante compressione dei nervi e dolore, è stata

riportata in associazione all'uso di InductOs. Un intervento clinico (aspirazione e/o rimozione chirurgica) potrebbe essere richiesto se i sintomi persistono (vedere paragrafo 4.8).

Risposta immunitaria

Sia la dibotermina alfa che il collagene bovino di Tipo I hanno provocato reazioni immunitarie in pazienti.

Anticorpi anti-dibotermina alfa: negli studi di fusione spinale, l'1,3% dei pazienti che hanno ricevuto InductOs hanno sviluppato anticorpi nei confronti della dibotermina alfa contro lo 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto il trapianto autologo dell'osso. Negli studi sulla frattura delle ossa lunghe il 6,3% dei pazienti che ricevevano dibotermina alfa con matrice di collagene bovino di Tipo I hanno sviluppato anticorpi nei confronti della dibotermina alfa, contro l'1,3% osservato nel gruppo di controllo. Tutti i pazienti sono risultati negativi al test per gli anticorpi neutralizzanti nei confronti della proteina-2 morfogenetica ossea.

Anticorpi anti-collagene bovino di Tipo I: negli studi di fusione spinale, il 13,5% dei pazienti che hanno ricevuto InductOs hanno sviluppato anticorpi al collagene bovino di Tipo I contro il 14,3% dei pazienti che hanno ricevuto il trapianto autologo dell'osso. Negli studi sulla frattura delle ossa lunghe il 13,0% dei pazienti che ricevevano dibotermina alfa con matrice di collagene bovino di Tipo I hanno sviluppato anticorpi nei confronti del collagene bovino di Tipo I, contro il 5,3% nel gruppo di controllo. Tra i pazienti con titoli positivi per il collagene bovino di Tipo I nessuno ha sviluppato una reazione anticorpale crociata nei confronti del collagene umano di Tipo I.

Sebbene negli studi condotti nell'uomo non siano stati osservati manifestazioni cliniche o effetti collaterali, la possibilità che si sviluppino anticorpi neutralizzanti o reazioni di ipersensibilità non è esclusa. Nei casi in cui si sospetta che il manifestarsi di reazioni avverse sia legato a precedenti problemi di origine immunologica, occorre valutare la possibilità che il prodotto possa provocare una reazione immunitaria. Per i pazienti che in precedenza hanno ricevuto collagene per via sistemica deve essere fatta una oculata valutazione del rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.3). In assenza di esperienza non è consigliato l'utilizzo ripetuto di InductOs.

Popolazioni speciali

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di InductOs in pazienti con malattie autoimmuni accertate non è stata stabilita. Queste malattie autoimmuni includono artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, sindrome di Sjögren e dermatomiosite/polimiosite.

La sicurezza e l'efficacia di InductOs non sono state dimostrate in pazienti con disturbi metabolici ossei.

Non sono stati condotti studi sui pazienti con ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca.

Per queste popolazioni speciali è opportuno che il medico valuti attentamente benefici e rischi del paziente specifico prima di utilizzare InductOs. Si raccomanda uno stretto monitoraggio del paziente per rilevare eventuali reazioni avverse e confermare il buon esito del trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima (due confezioni da 12 mg), cioè è praticamente "senza sodio".

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego specifiche per la fusione intersomatica lombare

La sicurezza e l'efficacia di InductOs non è stata stabilita nelle seguenti condizioni:

- usato con dispositivi per la fusione intersomatica realizzati con materiali che non siano il titanio, il PEEK o l'osso
- impiantato in siti diversi dalla colonna lombare
- usato in tecniche chirurgiche diverse dalla fusione intersomatica lombare.

Per evitare effetti farmacologici eccessivi di InductOs, si deve agire attentamente e con cautela in modo da impedire il riempimento eccessivo del dispositivo per la fusione intersomatica lombare e/o della porzione anteriore dello spazio discale intervertebrale.

Ossificazione eterotopica

la formazione di osso al di fuori dello spazio discale intervertebrale non è auspicabile dal momento che può avere un impatto deleterio sulle strutture neurovascolari locali.

Negli studi clinici in cui il disturbo degenerativo del disco era stato trattato con una procedura di fusione intersomatica lombare posteriore con diboterminali alfa, le scansioni tomografiche hanno mostrato la formazione di osso in sede posteriore. In alcuni casi ciò può comportare compressione dei nervi da risolvere eventualmente con intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.8). A scopo precauzionale si deve ricreare una barriera fisica tra la matrice e il tessuto neurologico (vedere paragrafo 4.2).

Lussazione del dispositivo

Dopo l'utilizzo di InductOs negli interventi di fusione spinale può verificarsi la lussazione del dispositivo, che può richiedere una revisione chirurgica (vedere paragrafo 4.8).

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego specifiche per le fratture traumatiche della tibia

InductOs è concepito per l'uso in pazienti con le seguenti caratteristiche:

- riduzione e stabilizzazione della frattura, adeguate, per garantire la stabilità meccanica.
- stato neurovascolare adeguato (ad es. assenza della sindrome da compartimento, basso rischio di amputazione).
- emostasi adeguata (ovvero che consenta di disporre di una superficie per l'impianto relativamente asciutta).
- assenza di esteso difetto di riparazione delle ossa lunghe, in cui può verificarsi una notevole compressione dei tessuti molli.

L'impianto deve essere posizionato sulla frattura sotto una adeguata visione e con la massima cura (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni relative all'efficacia sulla frattura della tibia provengono soltanto da studi clinici controllati nei quali sono state trattate fratture esposte della tibia con inserimento di chiodi endomidollari nell'osso (vedere paragrafo 5.1). In uno studio clinico in cui il canale endomidollare era alesato a "chatter" corticale, è stato osservato un aumento dell'incidenza di infezione nel gruppo trattato con InductOs rispetto al gruppo di controllo sottoposto al trattamento standard (vedere paragrafo 4.8). Non si raccomanda l'utilizzo di InductOs con chiodi alesati nella riparazione delle fratture esposte della tibia.

InductOs non fornisce stabilità meccanica e non deve essere usato per riempire un vuoto in presenza di forze di compressione. Il trattamento della frattura di ossa lunghe e dei tessuti molli deve basarsi sulle terapie standard, compreso il controllo dell'infezione.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione.

Poiché diboterminali alfa è una proteina e non viene riscontrata nella circolazione corporea, è un candidato improbabile per un'interazione farmacocinetica farmaco-farmaco.

In studi clinici sulla frattura traumatica della tibia in cui i pazienti trattati con InductOs ricevevano per un periodo di 14 giorni consecutivi FANS in associazione, si sono manifestati effetti indesiderati lievi o moderati correlati alla guarigione della ferita (ad esempio il drenaggio della ferita) in numero maggiore rispetto a quello osservato in pazienti trattati con InductOs ma che non assumevano FANS. Sebbene il risultato finale per il paziente non sia stato modificato non si può escludere un'interazione tra FANS e InductOs.

Informazioni da studi clinici sulle fratture traumatiche della tibia indicano che l'uso di InductOs in pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi non è stato associato alla comparsa di alcuna reazione avversa evidente. In studi non-clinici la somministrazione contemporanea di glucocorticoidi ha ridotto la ricostruzione dell'osso (misurata come percentuale nei confronti di un gruppo controllo), ma gli effetti di InductOs non sono stati alterati.

In uno studio *in vitro* è stato dimostrato il legame tra diboterminalfa e agenti emostatici o adesivi a base di fibrina. L'uso di questi prodotti a distanza ravvicinata da InductOs non è raccomandato in quanto può indurre la formazione di osso nella sede dell'impianto dell'agente emostatico o dell'adesivo a base di fibrina (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di diboterminalfa in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Poiché non si conoscono i rischi per il feto associati al potenziale sviluppo di anticorpi neutralizzanti per la diboterminalfa, InductOs non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non esistono informazioni sull'escrezione di diboterminalfa/metaboliti nel latte materno. Considerando il tipo di prodotto non si prevede un'esposizione sistemica dei lattanti alimentati al seno; tuttavia il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con InductOs tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi non-clinici non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità. Non sono disponibili dati clinici; il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

InductOs non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse per InductOs negli interventi di fusione intersomatica lombare sono stati gli eventi di radicolopatia, e negli interventi per le fratture traumatiche della tibia, l'infezione localizzata. La reazione avversa più grave è edema localizzato negli interventi di chirurgia spinale

cervicale. Sull'incidenza delle reazioni avverse associate a InductOs non hanno influito sesso, età o razza.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici più di 1700 pazienti hanno ricevuto InductOs. I pazienti con frattura delle ossa lunghe trattati con InductOs sono stati oltre 500. Negli studi di fusione intersomatica lombare, oltre 600 pazienti sono stati trattati con InductOs. Gli altri pazienti hanno preso parte agli studi sull'uso di InductOs per indicazioni non ancora approvate nell'UE. Questi dati sono integrati con informazioni sull'uso di InductOs nella popolazione generale.

Nella tabella che segue è presentata la frequenza delle reazioni avverse osservate in pazienti esposti al trattamento con InductOs. La frequenza è indicata con i termini molto comune ($\geq 1/10$) o comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$). Non sono state rilevate reazioni con frequenza definibile dagli aggettivi non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$).

La frequenza delle reazioni avverse rilevate durante l'uso post-commercializzazione di InductOs non è nota poiché tali reazioni sono state riferite da una popolazione di numerosità incerta.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza		
	Molto comune	Comune	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Lussazione del dispositivo ^{1*} Raccolta di liquido ^{2*}	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Ossificazione eterotopica ^{1,3*}	Osteolisi* Aumento dell'assorbimento osseo*
Patologie del sistema nervoso		Eventi di radicolopatia ^{1,4}	
Infezioni e infestazioni	Infezione localizzata ^{5*}		

¹ Osservati durante l'uso in procedure di fusione intersomatica lombare

² La raccolta di liquido include edema localizzato, pseudocisti ed essudato nella sede dell'impianto.

³ L'ossificazione eterotopica include esostosi, ossificazione extrascheletrica, calcificazione eterotopica postoperatoria, aumento della formazione di tessuto osseo e calcificazione nella sede dell'impianto.

⁴ Gli eventi di radicolopatia includono radicolite, radicolopatia lombare, dolore radicolare, radicolite lombosacrale, radicolopatia e sciatica.

⁵ Osservata durante l'uso in interventi su fratture traumatiche della tibia

* Ulteriori informazioni sono fornite di seguito

Descrizione di alcune reazioni avverse

Neoformazione ossea e rimodellamento osseo

Il rimodellamento osseo si verifica nell'ambito del meccanismo di azione farmacologico di dibotermina alfa (vedere paragrafo 5.1). In questo processo avvengono sia il riassorbimento osseo sia la formazione di nuovo tessuto osseo. In alcune circostanze un eccesso di questi processi può portare a

complicanze, quali compressione dei nervi (dovuta all'ossificazione eterotopica) oppure lussazione del dispositivo (associata a riassorbimento osseo o osteolisi).

Durante il follow up di due anni negli studi clinici sulla fusione intersomatica lombare con approccio posteriore, un'ossificazione eterotopica visibile radiograficamente si è verificata più spesso in pazienti trattati con InductOs rispetto all'autotrapianto (vedere paragrafo 4.4). Questo reperto radiografico può essere asintomatico o sintomatico.

Raccolta di liquido

In considerazione dell'attività angiogenica di InductOs può verificarsi una raccolta di liquido (pseudocisto, edema localizzato, essudato nella sede dell'impianto), a volte incapsulata, che in alcuni casi causa compressione dei nervi e/o dolore.

Un edema localizzato era comune quando si utilizzava InductOs in interventi di fusione spinale cervicale. L'edema ha mostrato un'insorgenza ritardata e, in alcuni casi, è stato abbastanza grave da provocare una compromissione delle vie respiratorie (vedere paragrafo 4.4).

Infezione localizzata

Una infezione localizzata specifica dell'arto fratturato è stata molto comune ($\geq 1/10$) in pazienti in uno studio clinico in cui il canale endomidollare è stato alesato a "chatter" corticale. Una frequenza aumentata di infezione è stata osservata nel gruppo trattato con InductOs rispetto al gruppo di controllo sottoposto al trattamento standard (rispettivamente 19% versus 9%; vedere paragrafo 4.4). Per l'uso con chiodi non alesati, le incidenze stimate di infezione in uno studio sono state simili tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo (rispettivamente 21% versus 23%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio (vale a dire, se un paziente viene trattato con una concentrazione o una quantità di dibotermina alfa superiore a quella raccomandata), si deve approntare una terapia di supporto.

L'uso di InductOs in pazienti sottoposti a chirurgia spinale cervicale in quantità inferiori o simili a quelle per la fusione intersomatica lombare è stato associato a casi di edema localizzato di una gravità sufficiente a determinare una compromissione delle vie respiratorie (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci per il trattamento delle malattie ossee, Proteina Ossea Morfogenetica; codice ATC: M05BC01

Dibotermina alfa è una proteina osteoinduttiva che stimola l'osteogenesi nel sito dell'impianto. Dibotermina alfa si lega ai recettori presenti sulla superficie delle cellule mesenchimali e ne promuove la differenziazione in cellule cartilaginee ed ossee. Con la degradazione della matrice le cellule differenziate formano l'osso trabecolare determinando al tempo stesso una evidente vascolarizzazione. L'osteogenesi si sviluppa partendo dalla parte esterna dell'impianto verso il centro finché tutto l'impianto di InductOs sia sostituito da osso trabecolare.

L'applicazione di InductOs nell'osso trabecolare determina un riassorbimento transitorio dell'osso che circonda l'impianto, che in seguito viene sostituito da neoformazione ossea più densa. Il rimodellamento dell'osso circostante avviene secondo modalità conformi alle forze biomeccaniche esercitate sulla parte. La capacità di InductOs di sostenere l'osso in fase di rimodellamento può determinare l'integrazione biologica e biomeccanica della neoformazione ossea indotta da InductOs con quella dell'osso circostante. Valutazioni radiografiche, biomeccaniche e istologiche dell'osso indotto indicano che funziona biologicamente e biomeccanicamente come l'osso autologo. Inoltre studi non-clinici hanno indicato che l'osso indotto da InductOs, se fratturato, si ripara in modo indistinguibile rispetto all'osso autologo.

Studi non-clinici hanno suggerito che l'osteogenesi prodotta da InductOs è un processo autolimitante, capace cioè di costituire soltanto un volume ben preciso di osso. Questa autolimitazione è dovuta probabilmente alla perdita di dibotermina alfa dal sito dell'impianto nonché dalla presenza di inibitori di *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) nei tessuti circostanti. Inoltre numerosi studi non-clinici indicano che vi è un meccanismo di feedback negativo a livello molecolare che limita la osteoinduzione da parte delle BMP.

Studi sugli animali nella fusione intersomatica lombare con approccio chirurgico anteriore o posteriore hanno fornito la prova istologica della biocompatibilità di dibotermina alfa somministrata con dispositivi intersomatici in titanio, PEEK o allotrapiantati; la biocompatibilità ha consentito percentuali elevate di fusione indipendentemente dall'approccio chirurgico o dal materiale del dispositivo, con il riscontro di una minore quantità di tessuto fibroso rispetto all'autotrapianto.

Studi di farmacologia clinica dimostrano che la matrice da sola non è osteoinduttiva e che non è più presente in biopsie effettuate a soltanto 16 settimane dalla data dell'impianto.

Informazioni farmacodinamiche specifiche agli studi sulla fusione intersomatica lombare

L'efficacia e la sicurezza di InductOs sono state dimostrate in uno studio randomizzato, controllato, multicentrico, di non inferiorità su 279 pazienti di età compresa tra i 19-78 anni, sottoposti a una procedura in aperto di fusione anteriore lombare. I pazienti ricevevano almeno 6 mesi di trattamento non operativo prima di ricevere InductOs per la fusione spinale anteriore lombare. I pazienti venivano randomizzati a ricevere un dispositivo per la fusione intersomatica in titanio riempito con InductOs o con il trapianto autologo dell'osso prelevato dalla cresta iliaca.

24 mesi dopo l'intervento, InductOs si è dimostrato statisticamente non inferiore al trapianto autologo dell'osso, con una percentuale di successo della fusione valutata radiologicamente del 94,4% per InductOs contro l'88,9% per il trapianto autologo dell'osso (intervallo di confidenza della differenza 95%, test a due code: -1,53, 12,46). Per il dolore e l'invalidità (punteggio Oswestry), la percentuale di successo era del 72,9% nel gruppo che aveva utilizzato InductOs contro il 72,5% nel gruppo che aveva utilizzato il trapianto autologo dell'osso (intervallo di confidenza della differenza 95%, test a due code: -11,2, 12,0).

Una metanalisi di 6 studi clinici controllati con dati di pazienti trattati con InductOs o trapianto autologo dell'osso somministrati con dispositivi per la fusione intersomatica con marcatura CE o con spaziatori per allotrapianto osseo e con vari approcci chirurgici ha dimostrato che, a 24 mesi dall'intervento, InductOs si è associato a una percentuale più elevata di successi nella fusione (95%, 241 pazienti su 255) rispetto al trapianto autologo dell'osso (85%, 177 pazienti su 209), con un odds ratio di 3,26 (IC al 95%: 1,172-9,075; P = 0,024). La differenza assoluta stimata tra le percentuali di successo nella fusione con InductOs e con il trapianto autologo dell'osso è stata pari all'11,7% (IC al 95%: 0,8%-22,5%; P = 0,035).

In un'analisi raggruppata dei dati per la sicurezza ricavati da 8 studi clinici a 24 mesi dall'intervento, l'incidenza dei pazienti con pseudoartrosi è stata all'incirca la metà dopo il trattamento con InductOs (4,8%, 22 pazienti su 456) rispetto al trapianto autologo dell'osso (12,7%, 31 pazienti su 244).

Informazioni farmacodinamiche specifiche agli studi sulla frattura traumatica della tibia

L'efficacia di InductOs era stata dimostrata in uno studio multinazionale, randomizzato, controllato, in singolo cieco, condotto su 450 pazienti (di età tra 18 e 87 anni; 81% maschi) con fratture esposte della tibia che richiedevano una terapia chirurgica. I pazienti sono stati sottoposti (in una proporzione pari a 1:1:1) a una cura standard della frattura (gruppo di controllo) e della terapia dei tessuti molli (la cura standard includeva l'impiego di chiodi endomidollari), alla cura standard più InductOs 0,75 mg/ml, o cura standard più InductOs 1,5 mg/ml. I pazienti venivano seguiti per i successivi 12 mesi dopo la chiusura dei tessuti molli.

Nello studio registrativo sulla frattura traumatica della tibia è stato evidenziato che InductOs accresce le probabilità di guarigione. I pazienti trattati con InductOs alla concentrazione di 1,5 mg/ml presentavano una riduzione del 44% del rischio di insuccesso della terapia (necessità di un intervento secondario per favorire la guarigione della frattura) rispetto ai pazienti che erano stati sottoposti alla cura standard (RR = 0,56; 95% CI = da 0,40 a 0,78). Questi risultati sono stati convalidati da controlli radiologici condotti senza essere a conoscenza del tipo di terapia effettuata. Il numero di interventi secondari e successivi era notevolmente ridotto in pazienti trattati con InductOs, soprattutto in relazione a interventi più invasivi come il trapianto osseo e la sostituzione dei chiodi (P = 0,0326).

La proporzione dei pazienti guariti dopo il trattamento con InductOs 1,5 mg/ml era significativamente più alta a tutte le visite fatte dalla decima settimana fino ai 12 mesi dopo l'intervento, suggerendo una accelerazione della guarigione della frattura.

Il trattamento con InductOs 1,5 mg/ml si è rivelato efficace significativamente (se confrontato alla cura standard) in tutti i pazienti indipendentemente dalla loro storia di fumatori.

Gravità delle fratture: il trattamento con InductOs 1,5 mg/ml risultava estremamente efficace per tutte le classi di fratture, comprese le fratture gravi Gustilo IIIB (riduzione del 52% del rischio di un intervento secondario rispetto ai soggetti sottoposti a cure standard).

Dopo 6 settimane dal trattamento la percentuale di pazienti con guarigione delle lesioni dei tessuti molli era significativamente superiore nel gruppo che aveva ricevuto InductOs 1,5 mg/ml rispetto al gruppo sottoposto a cure standard (83% rispetto al 65%; P = 0,0010). La percentuale di pazienti in cui è stato osservato il cedimento degli impianti (piegatura o rottura delle viti di ancoraggio) era significativamente più bassa nel gruppo trattato con InductOs 1,5 mg/ml rispetto al gruppo sottoposto a cure standard (11% rispetto al 22%; P = 0,0174).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

InductOs è attivo nel sito dell'impianto. In due studi esplorativi sono stati prelevati campioni di siero prima e dopo l'intervento da alcuni pazienti che presentavano fratture delle ossa lunghe. Non è stata riscontrata la presenza di diboterminalfa alfa nel siero.

In studi condotti su animali (ratti) usando InductOs contenente diboterminalfa radiomarcata, la durata media di permanenza nel sito dell'impianto era di 4-8 giorni. I picchi di diboterminalfa in circolazione (0,1% della dose impiantata) si registrano entro 6 ore dall'impianto. Quando iniettato per via endovenosa, l'emivita terminale di diboterminalfa è pari a 16 minuti nel ratto e 6,7 minuti nella scimmia "cynomolgus". Da quanto sopra esposto si conclude, quindi, che diboterminalfa viene rilasciato lentamente dalla matrice nel sito dell'impianto e viene invece rapidamente eliminato una volta entrato nella circolazione sistemica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici rivelano assenza di rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, di tossicità acuta e a dose ripetute e di genotossicità.

In studi di tossicità riproduttiva nei ratti, dove la diboterminalfa alfa veniva somministrata per endovena per massimizzare l'esposizione sistemica, sono stati osservati un accresciuto peso fetale e

un'aumentata ossificazione nel feto e non è stato possibile escludere un effetto correlato al trattamento. La rilevanza clinica di questi effetti è sconosciuta.

Gli anticorpi anti-dibotermina sono stati studiati in coniglie in stato di gravidanza dopo iper-immunizzazione con dibotermina alfa per indurre sperimentalmente anticorpi anti-dibotermina alfa. In alcuni feti con pesi corporei diminuiti, vi era una diminuzione nell'ossificazione delle ossa frontali e parietali (4 feti su 151), considerata generalmente reversibile, e non è stato possibile escludere gli effetti dovuti agli anticorpi. Non vi sono state altre alterazioni nella morfologia fetale esterna, viscerale o scheletrica.

La dibotermina alfa ha mostrato effetti variabili su linee cellulari tumorali umane *in vitro*. I dati disponibili *in vivo* relativi a linee cellulari tumorali umane non suggeriscono un potenziale di stimolazione della crescita tumorale o di metastasi. In considerazione dell'uso del prodotto in singola somministrazione, InductOs non è stato sottoposto a studi di carcinogenità *in vivo* (vedere paragrafo 4.3).

InductOs è stato studiato in un modello animale di impianto spinale canino. InductOs è stato impiantato direttamente sulla dura esposta a seguito di laminectomia. Benché siano stati osservati restringimento del neuroforamen e stenosi, non sono state riscontrate né la mineralizzazione della dura, né stenosi della spina dorsale, né deficit neurologici susseguenti al trattamento con InductOs.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Glicina

Acido glutammico

Sodio cloruro

Polisorbato 80

Sodio idrossido.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Matrice

Collagene bovino Tipo I

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere mescolato ad altre sostanze medicinali ad eccezione di quelle citate nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 30°C. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione da 4 mg di InductOs contiene:

- Polvere in un flaconcino (10 ml; vetro Tipo I) con tappo in gomma bromobutile.
- Solvente in un flaconcino (10 ml; vetro Tipo I) con tappo in gomma bromobutile.
- Due matrici (2,5 cm x 5 cm) in una confezione blister (polivinilcloruro, PVC).
- Due siringhe (5 ml; polipropilene).
- Due aghi (acciaio inossidabile).

La confezione da 12 mg di InductOs contiene:

- Polvere in un flaconcino (20 ml, vetro Tipo I) con tappo in gomma bromobutile.
- Solvente in un flaconcino (10 ml, vetro Tipo I) con tappo in gomma bromobutile.
- Una matrice (7,5 cm x 10 cm) in una confezione blister (polivinilcloruro, PVC).
- Due siringhe (10 ml, polipropilene).
- Due aghi (acciaio inossidabile).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni particolari per lo smaltimento e altre indicazioni

InductOs viene preparato immediatamente prima dell'uso. La dibotermina alfa deve essere utilizzata soltanto dopo la ricostituzione con il solvente e la matrice forniti in dotazione nella confezione di InductOs.

Una volta preparato InductOs contiene dibotermina alfa alla concentrazione di 1,5 mg/ml. InductOs non deve essere usato a concentrazioni superiori a 1,5 mg/ml (vedere paragrafo 4.9).

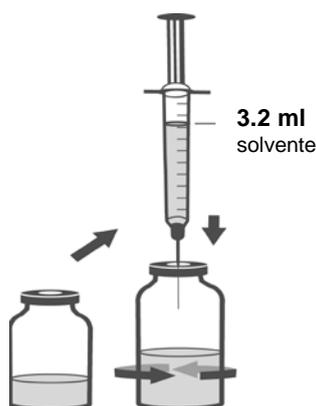
Preparazione del prodotto

Per evitare di sovraccaricare la matrice, è importante ricostituire la dibotermina alfa e bagnare l'intera matrice come descritto di seguito.

Confezione da 4 mg:

In campo non sterile

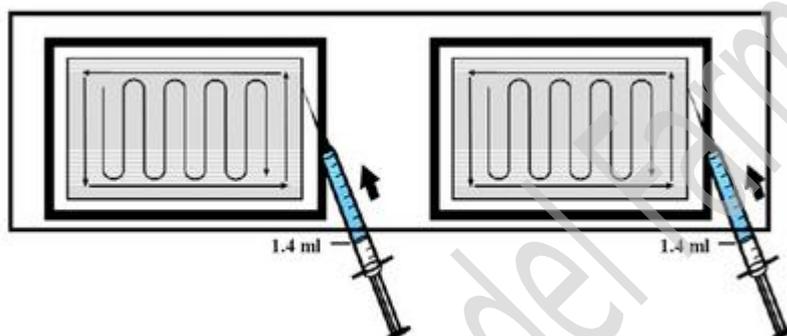
1. Usando una tecnica sterile, collocare nel campo sterile una siringa, un ago e la matrice nella sua confezione.
2. Disinfettare i tappi dei flaconcini di dibotermina alfa e del solvente.
3. Usando la siringa rimanente e l'ago della confezione, ricostituire il contenuto del flaconcino di dibotermina alfa con 3,2 ml di solvente. Iniettare lentamente il solvente nel flaconcino contenente la dibotermina alfa liofilizzata. Ruotare delicatamente il flaconcino per facilitare la ricostituzione. Non agitare. Dopo l'uso eliminare la siringa e l'ago.



4. Disinfettare il tappo del flaconcino di diboterminalfa ricostituito.

In campo sterile

5. Sollevando il lato superiore, aprire la confezione contenente la matrice e lasciare le matrici nei relativi vassoi.
6. Utilizzando la tecnica del trasferimento aseptico e la siringa e l'ago della fase 1, prelevare 2,8 ml di soluzione di diboterminalfa ricostituita dal flaconcino nel campo non sterile, tendendo il flaconcino capovolto per facilitare il prelievo.
7. Lasciando la matrice nel vassoio, distribuire UNIFORMEMENTE 1,4 ml della soluzione di diboterminalfa su ciascuna delle due matrici da 2,5 x 5 cm seguendo lo schema indicato nella figura sottostante.

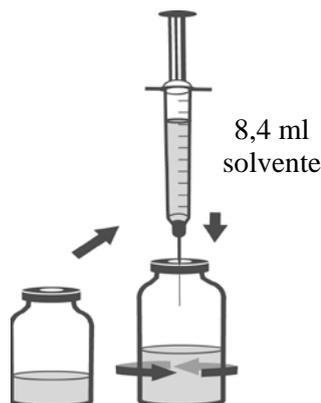


8. Aspettare ALMENO 15 minuti prima di utilizzare il prodotto InductOs così preparato. Il prodotto deve essere usato entro due ore dalla preparazione.

Confezione da 12 mg:

In campo non sterile

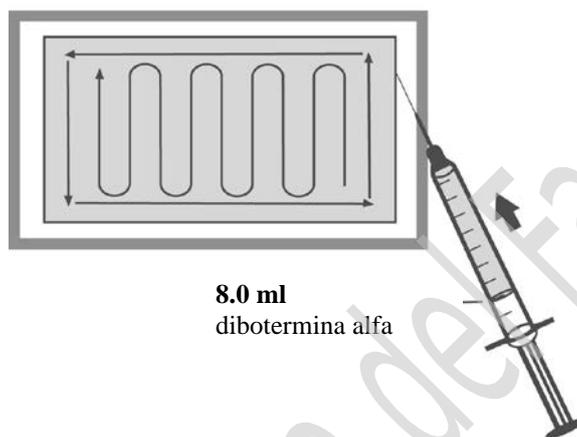
1. Usando una tecnica sterile, collocare nel campo sterile una siringa, un ago e la matrice nella sua confezione.
2. Disinfettare i tappi dei flaconcini di diboterminalfa e del solvente.
3. Usando la siringa rimanente e l'ago della confezione, ricostituire il contenuto del flaconcino di diboterminalfa con 8.4 ml di solvente. Iniettare lentamente il solvente nel flaconcino contenente la diboterminalfa liofilizzata. Ruotare delicatamente il flaconcino per facilitare la ricostituzione. Non agitare. Dopo l'uso eliminare la siringa e l'ago.



4. Disinfettare il tappo del flaconcino di diboterminalfa ricostituito.

In campo sterile

5. Sollevando il lato superiore, aprire la confezione contenente la matrice e lasciare la matrice nel suo vassoio.
6. Utilizzando la tecnica del trasferimento asettico e la siringa e l'ago della fase 1, prelevare 8,0 ml di soluzione di diboterminalfa ricostituita dal flaconcino nel campo non sterile, tendendo il flaconcino capovolto per facilitare il prelievo.
7. Lasciando la matrice nel vassoio, distribuire UNIFORMEMENTE la soluzione di diboterminalfa sulla matrice seguendo lo schema indicato nella figura sottostante.



8. Aspettare ALMENO 15 minuti prima di utilizzare il prodotto InductOs così preparato. Il prodotto deve essere usato entro due ore dalla preparazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 settembre 2002

Data di ultimo rinnovo: 20 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Ulteriore materiale informativo per il personale sanitario è disponibile al seguente indirizzo: [URL da includere] <e il sito web dello <Stato membro>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto.

Il programma educativo è mirato a:

- incrementare la consapevolezza del rischio di ossificazione eterotopica e del rischio potenziale di errori farmacologici e di utilizzo non corretto di InductOs, oltre a fornire una guida alla gestione di tali rischi.

Il titolare dell'AIC garantirà che in ciascuno degli Stati Membri in cui InductOs è commercializzato, a tutti gli operatori sanitari che potenzialmente utilizzano InductOs sia fornito il materiale educativo qui indicato:

- materiale educativo per operatori sanitari.

Il materiale educativo per operatori sanitari deve contenere:

- il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- materiale per l'addestramento degli operatori sanitari.

Il materiale per l'addestramento degli operatori sanitari conterrà i seguenti elementi essenziali:

- Descrizione dettagliata, tratta dall'RCP, delle procedure di somministrazione di InductOs e delle misure da prendere per prevenire gli errori farmacologici e l'utilizzo non corretto e ridurre al minimo il rischio di ossificazione eterotopica.