

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

InductOs 1,5 mg/ml, poudre, solvant et matrice pour matrice implantable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon contient 4 mg (boîte de 4 mg) ou 12 mg (boîte de 12 mg) de dibotermine alpha. Après reconstitution, InductOs contient 1,5 mg/ml de dibotermine alpha.

La dibotermine alpha (Protéine-2 ostéogénique humaine recombinante; rhBMP-2) est une protéine humaine dérivée d'une lignée de cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre, solvant et matrice pour matrice implantable.

La poudre est blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore. La matrice est blanche.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

InductOs est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire intersomatique sur un niveau chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois.

InductOs est indiqué dans le traitement des fractures de tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire sans alésage.

Voir rubrique 5.1.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

InductOs doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

#### Posologie

InductOs doit être préparé en suivant scrupuleusement les instructions (voir rubrique 6.6).

La dose appropriée dépend du volume de matrice imbibée nécessaire pour l'indication prévue.

Si, suivant la configuration chirurgicale, une partie seulement du produit est nécessaire, couper la matrice imbibée à la taille désirée et jeter la partie inutilisée.

Tableau posologique d'InductOs, boîte de 4 mg

<b>Matrice InductOs imbibée (boîte de 4 mg)</b>	<b>Dimensions de la matrice imbibée</b>	<b>Volume de la matrice imbibée</b>	<b>Concentration de la matrice imbibée</b>	<b>Dose de dibotermine alpha</b>
1 matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm <sup>3</sup>	1,5 mg/cm <sup>3</sup>	2 mg
2 matrices	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm <sup>3</sup>	1,5 mg/cm <sup>3</sup>	4 mg

Tableau posologique d'InductOs, boîte de 12 mg

<b>Portion de matrice InductOs imbibée (boîte de 12 mg)</b>	<b>Dimensions de la matrice imbibée</b>	<b>Volume de la matrice imbibée</b>	<b>Concentration de la matrice imbibée</b>	<b>Dose de dibotermine alpha</b>
1/6 de la matrice	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm <sup>3</sup>	1,5 mg/cm <sup>3</sup>	2 mg
1/3 de la matrice	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm <sup>3</sup>	1,5 mg/cm <sup>3</sup>	4 mg
2/3 de la matrice	5 cm x 10 cm	5,3 cm <sup>3</sup>	1,5 mg/cm <sup>3</sup>	8 mg
Matrice complète	7,5 cm x 10 cm	8 cm <sup>3</sup>	1,5 mg/cm <sup>3</sup>	12 mg

#### *Arthrodèse lombaire intersomatique*

Le volume nécessaire d'InductOs dépend de l'espace intervertébral et de la taille, de la forme et du volume interne du ou des implants d'arthrodèse lombaire intersomatique employés. Veiller à ne pas comprimer le produit ou à ne pas remplir excessivement le volume prévu pour la formation du nouveau tissu osseux (voir rubrique 4.4).

Typiquement, 4 mg (2,7 cm<sup>3</sup> de matrice imbibée) d'InductOs sont utilisés dans l'espace intervertébral. La dose maximale est de 8 mg (5,3 cm<sup>3</sup> de matrice imbibée) d'InductOs dans l'espace intervertébral. InductOs doit être introduit dans le ou les implant(s) d'arthrodèse lombaire intersomatique ou dans la partie antérieure de l'espace intervertébral.

#### *Traitement chirurgical des fractures du tibia*

Le volume d'InductOs à implanter est déterminé par l'anatomie de la fracture et la possibilité de fermer la plaie sans trop tasser ou comprimer le produit. D'une façon générale, chaque site de fracture est traité avec le contenu d'une boîte de 12 mg. La dose maximale est de 24 mg (2 matrices entières de boîtes de 12 mg).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'InductOs chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Ce médicament est administré par implantation.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, se référer à la rubrique 6.6. Le non-respect du mode d'administration d'InductOs peut nuire à sa tolérance et à son efficacité.

InductOs doit être manipulé avec des pinces. Au cours de la manipulation et de l'implantation, limiter la perte de liquide de la matrice. Ne pas presser l'éponge.

### Arthrodèse lombaire intersomatique

InductOs ne doit pas être utilisé seul dans cette indication, mais doit être utilisé avec un ou plusieurs implants d'arthrodèse lombaire intersomatique approuvés (marqués CE). La compatibilité a été démontrée avec le titane, le polyéthylène téréphtalate (PEEK) et les implants osseux allogéniques.

Une attention toute particulière doit être apportée pour éviter un remplissage excessif de l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique et/ou de la partie antérieure de l'espace intervertébral (voir rubrique 4.4).

#### *Pré-implantation*

##### Boîte de 4 mg :

La matrice est prédécoupée en 2 pièces de 2,5 x 5 cm chacune.

##### Boîte de 12 mg :

La matrice se présente sous la forme d'une pièce de 7,5 x 10 cm. La matrice imbibée doit être coupée en 6 parties égales (environ 2,5 x 5 cm) pour faciliter le choix de la dose. Ces morceaux pourront ensuite être recoupés si nécessaire.

Le volume d'InductOs correspondant au volume interne de l'implant d'arthrodèse lombaire doit être introduit (avec précaution et en évitant tout remplissage excessif) dans le creux de l'implant.

#### *Implantation*

Conformément à la pratique standard, la substance discale et les parties cartilagineuses des plateaux vertébraux doivent être retirées tout en préservant la partie corticale. L'hémostase doit être réalisée (voir rubrique 4.5).

Se référer à la notice du fabricant pour les instructions d'implantation de l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique.

InductOs ne doit pas être placé postérieurement à l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique lorsqu'un accès direct au canal rachidien et/ou à la (aux) racine(s) nerveuse(s) est possible. En cas de fuite possible dans le canal rachidien et la racine nerveuse, une barrière physique entre la matrice et le tissu neurologique doit être recréée en utilisant, par exemple, de l'os local ou un greffon allogénique (voir rubrique 4.5).

#### *Post-implantation*

L'intérieur de l'espace intervertébral ne doit pas être irrigué après implantation d'InductOs et du ou des implant(s) d'arthrodèse lombaire intersomatique. À l'extérieur de l'espace intervertébral, le champ chirurgical doit être irrigué si besoin, et tout liquide s'écoulant de la matrice imbibée doit être rincé.

Si un drain chirurgical est requis, celui-ci doit être placé loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.

### Traitement chirurgical des fractures du tibia

#### *Pré-implantation*

- La réduction définitive, la fixation et l'hémostase de la fracture doivent être réalisées avant d'implanter InductOs.
- InductOs doit être plié ou coupé, si nécessaire, avant l'implantation.

### *Implantation*

InductOs sera implanté une fois que les traitements standards de la fracture et de la plaie seront achevés (c'est-à-dire à la fermeture des tissus mous).

La surface accessible de la fracture (lignes de fracture et défauts osseux) doit être autant que possible recouverte d'InductOs. InductOs doit être placé de sorte qu'il recouvre la zone de la fracture et assure un bon contact avec les fragments proximaux et distaux principaux.

InductOs peut être placé dans une lacune (sans le tasser), être plié, roulé ou enveloppé, en fonction de la géométrie de la fracture. InductOs n'assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir des espaces en présence de forces de compression.

### *Post-implantation*

Ne pas irriguer la plaie, une fois qu'InductOs est implanté.

Si un drain chirurgical est requis, celui-ci doit être placé loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.

Afin d'assurer le maximum de l'efficacité potentielle, il est important de recouvrir complètement InductOs par les tissus mous après son implantation.

## **4.3 Contre-indications**

InductOs est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique 6.1,
- Une immaturité du squelette,
- Toute tumeur maligne évolutive ou tout patient traité pour une tumeur maligne,
- Une infection active au site opéré,
- Un syndrome des loges persistant ou des séquelles neurovasculaires d'un syndrome des loges,
- Des fractures pathologiques comme celles observées dans la maladie de Paget mais non limitées à celle-ci ou dans l'os métastatique.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le non-respect des instructions pour la préparation du produit (rubrique 6.6) et du mode d'administration (rubrique 4.2) peut nuire à la tolérance et l'efficacité d'InductOs.

### Chirurgie cervicale

La sécurité et l'efficacité d'InductOs lors d'une chirurgie cervicale n'ont pas été établies. InductOs ne doit pas être utilisé dans ce cas. Un œdème localisé associé à l'utilisation d'InductOs a été rapporté chez des patients ayant subi une chirurgie cervicale. L'apparition de l'œdème était retardée et survenait généralement dans la semaine suivant l'opération. Dans certains cas, l'œdème était suffisamment important pour entraîner une obstruction des voies aériennes.

### Tumeurs malignes

InductOs ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents ou une suspicion clinique de tumeur maligne au site d'application (voir rubrique 4.3).

### Ossification ectopique

L'utilisation d'InductOs peut provoquer une ossification ectopique au niveau du site d'implantation et/ou dans les tissus environnants pouvant être responsable de complications.

### Augmentation de la résorption osseuse

InductOs peut causer une résorption initiale de l'os trabéculaire environnant mise en évidence par radiotransparence. Par conséquent, en l'absence de données cliniques, le produit ne doit pas être utilisé pour des applications directes sur l'os trabéculaire où une résorption passagère de l'os peut créer un risque de fragilité osseuse (voir rubrique 4.8).

### Collection liquidienne

La formation d'une collection liquidienne (par exemple pseudokyste, œdème localisé, effusion au niveau du site de l'implant) parfois encapsulée, pouvant entraîner, dans certains cas, une compression nerveuse et une douleur, a été associée à l'utilisation d'InductOs. Une intervention médicale (aspiration et/ou enlèvement du matériel chirurgical) peut être nécessaire si les symptômes persistent (voir rubrique 4.8).

### Réponse immunitaire

La dibotermine alpha et le collagène bovin de Type I peuvent provoquer des réactions immunitaires chez certains patients.

*Anticorps anti-dibotermine alpha* : Dans les études sur l'arthrodèse, 1,3 % des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-dibotermine alpha, contre 0,8 % des patients traités par autogreffe osseuse. Dans les études sur les fractures d'os longs, 6,3 % des patients ayant reçu de la dibotermine alpha avec une matrice à base de collagène bovin de type I ont développé des anticorps anti-dibotermine alpha, contre 1,3 % dans le groupe contrôle. Toutes les recherches d'anticorps neutralisant la protéine-2 ostéogénique ont été négatives.

*Anticorps anti-collagène bovin de Type I* : Dans les études sur l'arthrodèse, 13,5 % des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-collagène bovin de Type I contre 14,3 % des patients traités par autogreffe osseuse. Dans les études sur les fractures des os longs, 13,0 % des patients ayant reçu de la dibotermine alpha avec une matrice à base de collagène bovin de type I ont développé des anticorps anti-collagène bovin de Type I, contre 5,3 % des patients du groupe contrôle. Aucun patient présentant un titre positif de collagène bovin de Type I n'a présenté d'anticorps anti-collagène humain de Type I à réaction croisée.

Bien qu'au cours des études cliniques aucune association avec un résultat clinique ou des effets indésirables n'ait été observée, le développement potentiel d'anticorps neutralisants ou de réaction de type hypersensibilité ne peut être exclu. La possibilité d'une réaction immunitaire au produit devra être évaluée dans les cas où l'on suspecte un effet indésirable de type immunologique. Une attention particulière doit être apportée sur le rapport bénéfice / risque chez les patients ayant déjà reçu du collagène injectable (voir rubrique 4.3). En l'absence d'expérience, l'utilisation répétée d'InductOs est déconseillée.

### Populations particulières

Il n'existe aucune donnée relative à la sécurité et à l'efficacité de l'utilisation d'InductOs chez des patients porteurs d'une maladie auto-immune. Ces maladies auto-immunes comprennent la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et la dermatomyosite/polymyosite.

L'efficacité et la sécurité du produit n'ont pas été démontrées chez des patients présentant une ostéopathie métabolique.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque.

Pour ces populations particulières, il est recommandé au médecin d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques spécifiques de chaque patient avant d'envisager l'utilisation d'InductOs. Une surveillance étroite du patient est recommandée afin de détecter tout effet indésirable et de suivre la réussite du traitement.

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose maximale (2 boîtes de 12 mg), c.-à-d. qu'il est essentiellement sans sodium.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi en relation avec l'arthrodèse lombaire intersomatique.**

La sécurité et l'efficacité d'InductOs n'ont pas été démontrées dans les conditions suivantes:

- utilisé avec des implants d'arthrodèse intersomatique fabriqués à partir de matériaux autres que le titane, le PEEK ou l'os
- implanté au niveau d'autres sites que la colonne vertébrale lombaire
- utilisé dans d'autres techniques chirurgicales que l'arthrodèse lombaire intersomatique

Afin d'éviter tout effet pharmacologique excessif d'InductOs, une attention toute particulière doit être apportée pour éviter un remplissage excessif de l'implant d'arthrodèse lombaire intersomatique et/ou de la partie antérieure de l'espace intervertébral.

### Ossification ectopique

Une formation osseuse à l'extérieur de l'espace intervertébral n'est pas souhaitable car elle pourrait avoir des conséquences délétères sur les structures neurovasculaires locales.

Lors des études cliniques menées sur l'arthrodèse lombaire intersomatique par voie postérieure avec de la dibotermine alpha dans le traitement de la discopathie dégénérative, une formation osseuse postérieure a été observée à la TDM. Celle-ci pourrait dans certains cas entraîner une compression nerveuse nécessitant une intervention chirurgicale (voir rubrique 4.8). Par mesure de précaution, une barrière physique entre la matrice et le tissu neurologique doit être recrée (voir rubrique 4.2).

### Migration de l'implant

Une migration de l'implant susceptible de nécessiter une reprise chirurgicale est possible après l'utilisation d'InductOs dans le cadre d'une arthrodèse rachidienne (voir rubrique 4.8).

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi en relation avec les fractures du tibia**

InductOs est destiné à être utilisé chez des patients présentant les caractéristiques suivantes :

- une réduction et une stabilisation de fracture adéquates pour assurer la stabilité mécanique,
- un statut neurovasculaire adéquat (par ex. absence de syndrome de loge, faible risque d'amputation),
- une hémostase adéquate (c.-à-d. fournissant un site d'implantation relativement sec),
- une absence de réparation défectueuse de large segment de l'os long, dans lequel la compression importante du tissu mou peut se produire.

L'implant ne peut être employé au site de fracture que dans de bonnes conditions de visibilité du site et avec très grand soin (voir rubrique 4.2).

Les données d'efficacité dans le cas d'une fracture du tibia n'ont été obtenues qu'à partir d'essais cliniques contrôlés dans lesquels les fractures ouvertes de tibia ont été stabilisées au moyen d'un enclouage centromédullaire (voir rubrique 5.1). Dans une étude clinique où le canal médullaire a été alésé jusqu'au contact de l'os cortical, une augmentation du taux d'infection a été observée dans le groupe traité par InductOs par rapport au groupe témoin recevant le traitement standard (voir rubrique 4.8). En conséquence, l'utilisation d'InductOs associé à la technique d'enclouage avec alésage pour la réduction d'une fracture ouverte du tibia est déconseillée.

InductOs n'assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir un espace vide en présence de forces de compression. Les techniques de soins des fractures d'os long et des tissus mous doivent être basées sur des pratiques reconnues, y compris pour le contrôle de l'infection.

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La dibotermine alpha étant une protéine qui n'a pas été identifiée dans la circulation générale, il est peu probable qu'elle donne lieu à des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique.

Dans les essais cliniques sur les fractures du tibia, des effets indésirables d'intensité modérée ou moyenne en rapport avec la cicatrisation de plaie (par exemple, drainage de plaie) ont été davantage observés chez les patients traités par InductOs et recevant de façon conjointe des AINS pendant 14 jours consécutifs, que chez les patients traités par InductOs n'ayant pas reçu d'AINS. Bien qu'aucune modification n'ait été observée ultérieurement chez ces patients, une interaction entre les AINS et InductOs ne peut être exclue.

Les données issues des études cliniques sur les fractures du tibia montrent que l'utilisation d'InductOs chez des patients recevant des glucocorticoïdes n'a été associée à aucun effet indésirable apparent. Dans les études non cliniques, l'administration concomitante de glucocorticoïdes a diminué la réparation osseuse (mesurée en pourcentage de changement par rapport au groupe contrôle), mais l'efficacité d'InductOs n'a pas été modifiée.

Une étude *in vitro* a démontré que la dibotermine alpha se lie aux agents hémostatiques et colles à base de fibrine. L'utilisation de ces produits à proximité d'InductOs n'est pas recommandée car elle pourrait entraîner une formation osseuse au niveau du site d'implantation de l'agent hémostatique ou de la colle à base de fibrine (voir section 4.2).

### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

#### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de la dibotermine alpha chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

De par le risque inconnu associé au développement potentiel d'anticorps neutralisants anti-dibotermine alpha pour le fœtus, l'utilisation d'InductOs n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant aucune contraception (voir rubrique 4.4).

#### Allaitement

Il n'existe aucune information sur l'excrétion de la dibotermine alpha et de ses métabolites dans le lait maternel. De par la nature du produit, une exposition systémique de l'enfant allaité n'est pas attendue ; toutefois le risque pour le nouveau-né et le nourrisson ne peut être exclu.

La décision d'arrêter l'allaitement ou de renoncer au traitement avec InductOs doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.



## Fertilité

Les études non cliniques n'ont révélé aucun effet sur la fertilité. Aucune donnée clinique n'est disponible ; le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

InductOs n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables d'InductOs les plus fréquemment observés ont été des événements radiculopathiques dans le cas de l'arthrodèse lombaire intersomatique et l'infection localisée dans le cas du traitement chirurgical de la fracture du tibia. L'effet indésirable le plus grave est l'œdème localisé dans le cas de l'arthrodèse cervicale. L'incidence des effets indésirables liés à l'utilisation d'InductOs est la même quels que soient le genre, l'âge et les origines ethniques.

#### Liste des effets indésirables

Plus de 1700 patients ont été traités par InductOs lors des essais cliniques. Dans les études des fractures des os longs, plus de 500 patients ont été traités par InductOs. Dans les études portant sur l'arthrodèse lombaire intersomatique, plus de 600 patients ont été traités par InductOs. Les autres patients ont participé à des études au cours desquelles InductOs était utilisé pour des indications non autorisées par l'Union européenne. Ces données s'accompagnent d'observations liées à l'utilisation d'InductOs dans la population générale.

La fréquence des effets indésirables observés chez les patients exposés au traitement par InductOs est indiquée dans le tableau ci-dessous. Il s'agit des effets définis comme très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ou fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ). Aucun effet peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ) n'a été rapporté.

La fréquence des effets indésirables identifiés après la mise sur le marché d'InductOs n'est pas connue en raison de l'incertitude de la taille de la population pour laquelle ces effets ont été rapportés.

Classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Inconnu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Migration de l'implant <sup>1*</sup> Collection liquidienne <sup>2*</sup>	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Ossification ectopique <sup>1,3*</sup>	Ostéolyse* Augmentation de la résorption osseuse*
Affections du système nerveux		Événements radiculopathiques <sup>1,4</sup>	

Infections et infestations	Infection localisée <sup>5*</sup>		
----------------------------	-----------------------------------	--	--

<sup>1</sup> Effet observé lors d'une utilisation pour l'arthrodèse lombaire intersomatique

<sup>2</sup> La collection liquidienne inclut l'œdème localisé, le pseudokyste et l'effusion au niveau du site de l'implant

<sup>3</sup> L'ossification ectopique inclut l'exostose, l'ossification extrasquelettique, la calcification ectopique postopératoire, l'augmentation de la formation osseuse et la calcification au niveau du site de l'implant

<sup>4</sup> Les événements radiculopathiques incluent la radiculite, la radiculopathie lombaire, la douleur radiculaire, la radiculite lombosacrée, la radiculopathie et la sciatique

<sup>5</sup> Effet observé lors d'une utilisation pour une fracture du tibia

\* voir ci-dessous pour les informations complémentaires

### Description de certains effets indésirables

#### *Formation de nouveau tissu osseux et remodelage osseux*

Le remodelage osseux fait partie du mécanisme d'action pharmacologique de la dibotermine alpha (voir rubrique 5.1). Ce processus fait intervenir à la fois une résorption et une formation osseuses. Dans certains cas, une exagération de ces phénomènes peut entraîner des complications telles qu'une compression nerveuse, due à une ossification ectopique, ou à une migration de l'implant, associé à la résorption osseuse ou à l'ostéolyse.

Pendant la période de suivi de deux ans des essais cliniques menés sur l'arthrodèse lombaire intersomatique utilisant une approche postérieure, une ossification ectopique observée par radiographie a touché davantage de patients traités avec InductOs que de patients ayant reçu une greffe autologue (voir rubrique 4.4). Cette observation radiologique pouvait être symptomatique ou non.

#### *Collection liquidienne*

En raison de l'action angiogénique d'InductOs, une collection liquidienne (pseudokyste, œdème localisé, effusion au niveau du site de l'implant), parfois encapsulée, peut survenir, entraînant dans certains cas une compression nerveuse et une douleur.

Les œdèmes localisés ont été fréquents lors de l'utilisation pour l'arthrodèse cervicale. Il a été observé un délai d'apparition de l'œdème et, dans certains cas, il a été suffisamment important pour entraîner une obstruction des voies aériennes (voir rubrique 4.4).

#### *Infection localisée*

Dans une étude où le canal médullaire a été alésé jusqu'au contact de l'os cortical, une infection localisée spécifique au membre fracturé est survenue chez plus d'1 patient sur 10. Une augmentation du taux d'infection a été observée dans le groupe traité par InductOs par rapport au groupe témoin recevant seulement le traitement standard (respectivement 19 % versus 9 %; voir rubrique 4.4). Lors de l'utilisation de la technique d'enclouage sans alésage, les taux d'infection étaient similaires entre le groupe traité et le groupe témoin (21 % dans le groupe InductOs versus 23 % dans le groupe témoin).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage (patient recevant une concentration ou une quantité de dibotermine alpha supérieure à celle recommandée), le traitement ne peut être qu'un traitement de soutien.

Il a été observé des cas d'œdèmes localisés suffisamment graves pour entraîner une obstruction des voies respiratoires, lors de l'utilisation d'InductOs chez des patients ayant subi une chirurgie cervicale et pour des quantités inférieures ou comparables à celles recommandées pour l'arthrodèse lombaire (voir rubrique 4.4).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des pathologies osseuses. Protéines ostéogéniques, code ATC : M05BC01

La dibotermine alpha est une protéine ostéoinductrice qui induit la formation de nouveau tissu osseux au site d'implantation. La dibotermine alpha se lie à des récepteurs de surface des cellules mésenchymateuses et provoque la différenciation de ces cellules en cellules formant du cartilage et des os. Les cellules différenciées forment de l'os trabéculaire tandis que la matrice est dégradée et qu'une invasion vasculaire se produit en même temps. Le processus de formation osseuse se développe de l'extérieur de l'implant vers le centre, jusqu'à ce que tout l'implant d'InductOs soit remplacé par de l'os trabéculaire.

L'implantation d'InductOs dans de l'os trabéculaire a eu comme conséquence la résorption transitoire de l'os autour de l'implant, suivie de son remplacement par un nouvel os, plus dense. Le remodelage de l'os environnant se produit en accord avec les forces biomécaniques qui s'exercent sur lui. Le remodelage osseux dû à InductOs peut être responsable de l'intégration biologique et biomécanique du nouvel os induit par InductOs avec l'os environnant. L'évaluation radiographique, biomécanique et histologique de l'os induit indique qu'il fonctionne biologiquement et biomécaniquement comme l'os natif. Par ailleurs, des études non cliniques ont indiqué qu'en cas de fracture, l'os induit par InductOs peut se réparer de lui-même d'une façon équivalente à celle de l'os natif.

Des études non cliniques ont suggéré que la formation d'os induite par InductOs est un processus auto-limité, formant un volume d'os bien défini. Cette auto-limitation est probablement due à la perte de dibotermine alpha au site d'implantation, ainsi qu'à la présence d'inhibiteurs de protéines ostéogéniques dans les tissus environnants. De plus, plusieurs études non cliniques indiquent qu'un mécanisme de rétrocontrôle négatif au niveau moléculaire limite l'induction osseuse par les protéines ostéogéniques.

Des données histologiques issues des études animales menées sur l'arthrodèse lombaire intersomatique utilisant une approche chirurgicale antérieure ou postérieure ont démontré que la dibotermine alpha était biocompatible avec les implants intersomatiques en titane, en PEEK ou allogéniques et qu'elle était associée à des taux élevés et constants de fusion indépendants de l'approche chirurgicale ou du matériau de l'implant, et à une formation de tissu fibreux moins importante que l'autogreffe.

Des études de pharmacologie clinique démontrent que la matrice seule n'est pas ostéoinductrice et n'est plus présente dans des biopsies pratiquées aussi précocement que 16 semaines après l'implantation.

#### Données pharmacodynamiques spécifiques aux études sur l'arthrodèse lombaire intersomatique

L'efficacité et la sécurité d'InductOs ont été mises en évidence dans une étude randomisée, contrôlée, multi-centrique, de non-infériorité sur 279 patients âgés de 19 à 78 ans subissant une fusion intersomatique lombaire par voie antérieure ouverte. Les patients ont suivi un traitement non chirurgical pendant au moins six mois avant traitement par InductOs pour l'arthrodèse lombaire antérieure. Les patients ont été randomisés pour recevoir un implant de fusion intersomatique en titane en association soit avec InductOs, soit avec une autogreffe d'os prélevé dans la crête iliaque.

24 mois après l'opération, il a été démontré qu'InductOs était statistiquement non-inférieur à l'autogreffe osseuse, avec un taux de réussite de fusion déterminé par radiographie de 94,4 % pour InductOs contre 88,9 % pour l'autogreffe osseuse (IC bilatéral à 95 % pour la différence : - 1,53 ; 12,46). Concernant la douleur et le handicap (score d'Oswestry) le taux de réussite était de 72,9 % dans le groupe traité par InductOs contre 72,5 % dans le groupe traité par autogreffe (IC bilatéral à 95 % pour la différence : - 11,2 ; 12,0).

Une méta-analyse post-hoc de 6 études cliniques contrôlées regroupant les données de patients traités par InductOs ou par autogreffe osseuse avec des implants de fusion intersomatique marqués CE ou des implants osseux allogéniques selon diverses approches chirurgicales ont montré que, 24 mois après l'intervention, InductOs était associé à un meilleur taux de réussite de la fusion (95 %, 241 patients sur 255) que l'autogreffe osseuse (85 %, 177 patients sur 209), avec un rapport des cotes de 3,26 (IC à 95 % : 1,172 ; 9,075 ; p = 0,024). La différence absolue estimée en terme de taux de réussite de la fusion entre InductOs et l'autogreffe osseuse était de 11,7 % (IC à 95 % : 0,8 % ; 22,5 %, p = 0,035).

Une analyse regroupant les données de sécurité de 8 études cliniques 24 mois après l'intervention a montré que la fréquence des pseudarthroses était approximativement deux fois plus faible après un traitement par InductOs (4,8 %, 22 des 456 patients) en comparaison avec l'autogreffe osseuse (12,7 %, 31 des 244 patients).

#### Données pharmacodynamiques spécifiques aux études sur les fractures du tibia

L'efficacité d'InductOs a été démontrée dans un essai multinational, randomisé, contrôlé, en simple-aveugle de 450 patients (âgés de 18 à 87 ans ; 81 % de sexe masculin) avec des fractures ouvertes du corps du tibia, nécessitant un traitement chirurgical. Les patients ont reçu (selon une distribution de type 1:1:1) soit les soins standards (groupe contrôle) comportant une fixation par enclouage centromédullaire et les soins de routine des tissus mous, soit les soins standards plus InductOs 0,75 mg/ml, soit les soins standards plus InductOs 1,5 mg/ml. Les patients ont été suivis pendant 12 mois après la fermeture des tissus mous.

Dans l'essai pivot sur la fracture du tibia, InductOs a augmenté la probabilité de guérison fracturaire; les patients traités par InductOs 1,5 mg/ml ont eu un risque d'échec de traitement (intervention secondaire pour aider à la guérison de la fracture) réduit de 44 % par rapport aux patients du groupe de soins standards (RR = 0,56 ; IC à 95 % = 0,40 à 0,78). Ces résultats ont été corroborés de façon indépendante et en insu par un ensemble de radiologues. Le nombre d'interventions secondaires et ultérieures a été réduit de façon significative chez les patients traités par InductOs, en particulier en ce qui concerne des interventions plus invasives, telles que la greffe osseuse et le changement d'enclouage (p = 0,0326).

La proportion de patients guéris après traitement par InductOs 1,5 mg/ml était significativement plus élevée pour toutes les consultations post-opératoires à partir de 10 semaines jusqu'à 12 mois, ce qui suggère une guérison accélérée des fractures.

InductOs 1,5 mg/ml était significativement efficace (en comparaison avec les soins standards) chez les patients avec ou sans antécédents de tabagisme.

Gravité des fractures : Le traitement par InductOs 1,5 mg/ml était significativement efficace pour toutes les classes de fracture, y compris les fractures sévères Gustilo IIIB (risque d'intervention secondaire réduit de 52 % par rapport aux patients ayant eu des soins standards).

Concernant la cicatrisation des lésions des tissus mous, la proportion de patients était significativement plus élevée à la consultation de six semaines après le traitement dans le groupe InductOs 1,5 mg/ml, que dans le groupe soins standards (83 % contre 65 % ; p = 0,0010). La proportion de patients avec un échec

lié au matériel (vis de blocage pliées ou cassées) était significativement plus basse dans le groupe InductOs 1,5 mg/ml que dans le groupe soins standards (11 % contre 22 %;  $p = 0,0174$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

InductOs est actif au site d'implantation. Lors de deux études préliminaires, des échantillons de sérum ont été collectés avant et après l'intervention chirurgicale chez quelques patients avec des fractures d'os longs. La dibotermine alpha n'était pas détectable dans le sérum.

Lors d'études sur des animaux (rats) avec de l'InductOs contenant de la dibotermine alpha marquée de façon radioactive, le temps moyen de persistance au site d'implantation était de 4-8 jours. Les taux circulants maximaux de dibotermine alpha (0,1 % de la dose implantée) ont été observés dans les 6 heures suivant l'implantation. Lors d'une injection intraveineuse, la demi-vie de la dibotermine alpha était de 16 minutes chez le rat et de 6,7 minutes chez le singe cynomolgus. On peut en conclure que, sur le site d'implantation, la dibotermine alpha est libérée lentement de la matrice et est rapidement éliminée lorsqu'elle arrive dans la circulation systémique.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques n'indiquent aucun risque particulier pour l'homme en se fondant sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë, de toxicité à dose répétée et de génotoxicité.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat, dans lesquelles la dibotermine alpha a été administrée par voie intraveineuse pour maximiser l'exposition systémique, une augmentation du poids fœtal et de l'ossification fœtale a été observée et un lien avec le traitement ne peut être exclu. La pertinence clinique de ces effets est inconnue.

Des anticorps anti-dibotermine ont été recherchés chez des lapins femelles gestantes après une immunisation importante avec la dibotermine alpha dans le but d'induire expérimentalement la production d'anticorps anti-dibotermine alpha. Quelques fœtus de lapin ayant un poids diminué ont présenté une diminution de l'ossification des os frontaux et pariétaux (4 cas sur 151 fœtus de lapin), généralement considérée comme réversible, et pour laquelle un lien avec la présence d'anticorps ne peut être exclu. Aucune autre altération de la morphologie fœtale externe, viscérale ou squelettique n'a été observée.

La dibotermine alpha a montré des effets variables sur les lignées cellulaires de tumeur humaine *in vitro*. Les données *in vivo* disponibles sur les lignées cellulaires de tumeur humaine ne suggèrent pas de potentiel pour la promotion de la croissance tumorale ou des métastases. Le potentiel cancérogène d'InductOs n'a pas été testé *in vivo*, celui-ci étant un produit à usage unique (voir aussi rubrique 4.3).

InductOs a été évalué dans un modèle d'implantation vertébrale chez le chien. InductOs a été implanté directement sur la dure-mère exposée après laminectomie. Bien qu'un rétrécissement et une sténose du foramen vertébral aient été observés, aucune minéralisation de la dure-mère, sténose de la colonne vertébrale ou déficit neurologique n'ont été observés après l'implantation d'InductOs.

# 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose

Glycine

Acide glutamique  
Chlorure de sodium  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

#### Matrice

Collagène bovin de Type I.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.  
Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Une boîte d'InductOs de 4 mg contient :

- Poudre dans un flacon (10 ml, verre de Type I) avec bouchon (caoutchouc bromobutyle),
- Solvant dans un flacon (10 ml, verre de Type I) avec bouchon (caoutchouc bromobutyle),
- Deux matrices (2,5 cm x 5 cm) dans un emballage blister (chlorure polyvinylique [PVC]),
- Deux seringues (5 ml, polypropylène),
- Deux aiguilles (acier inoxydable).

Une boîte d'InductOs de 12 mg contient :

- Poudre dans un flacon (20 ml, verre de Type I) avec bouchon (caoutchouc bromobutyle),
- Solvant dans un flacon (10 ml, verre de Type I) avec bouchon (caoutchouc bromobutyle),
- Une matrice (7,5 cm x 10 cm) dans un emballage blister (chlorure polyvinylique [PVC]),
- Deux seringues (10 ml, polypropylène),
- Deux aiguilles (acier inoxydable).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

InductOs est préparé immédiatement avant l'usage. La dibotermine alpha ne doit être utilisée qu'après reconstitution avec le solvant et la matrice fournis dans la boîte d'InductOs.

Une fois préparé, InductOs contient de la dibotermine alpha à une concentration de 1,5 mg/ml. InductOs ne doit pas être utilisé à une concentration supérieure à 1,5 mg/ml (voir rubrique 4.9)

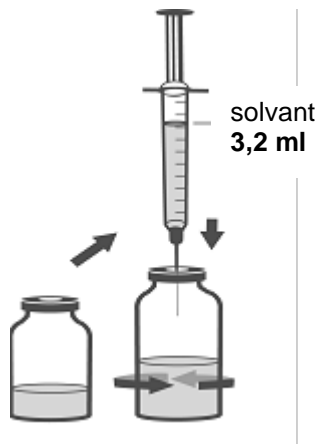
## Préparation du produit

Pour éviter de surcharger la matrice, il est important de reconstituer la dibotermine alpha et d'imbiber la matrice entière comme il est décrit ci-dessous.

### **Boîte de 4 mg :**

#### *Sur un champ non stérile*

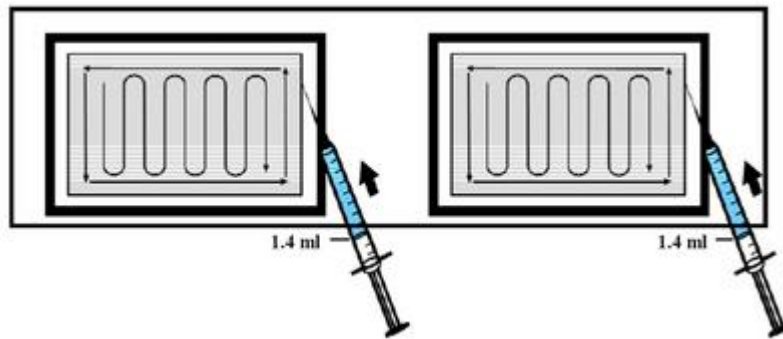
1. En utilisant une technique aseptique, placer une seringue, une aiguille et l'emballage interne des matrices sur le champ stérile.
2. Désinfecter les bouchons des flacons de dibotermine alpha et de solvant.
3. En utilisant la seconde seringue et la seconde aiguille de la boîte, reconstituer le flacon de dibotermine alpha avec 3,2 ml de solvant. Injecter lentement le solvant dans le flacon contenant la dibotermine alpha lyophilisée. Mélanger doucement le flacon pour faciliter la reconstitution. Ne pas agiter. Jeter la seringue et l'aiguille après usage.



4. Désinfecter le bouchon du flacon reconstitué de dibotermine alpha.

#### *Sur un champ stérile*

5. Ouvrir l'emballage interne des matrices et laisser les matrices dans leur plaquette.
6. À l'aide de la seringue et de l'aiguille placées sur le champ stérile à l'étape 1, prélever, de façon aseptique, 2,8 ml de solution reconstituée de dibotermine alpha du flacon placé sur le champ non stérile, en tenant le flacon à l'envers pour faciliter le prélèvement.
7. En laissant les matrices dans leur plaquette, répartir UNIFORMÉMENT 1,4 ml de solution de dibotermine alpha sur chacune des deux matrices de 2,5 x 5 cm, selon la figure ci-dessous.

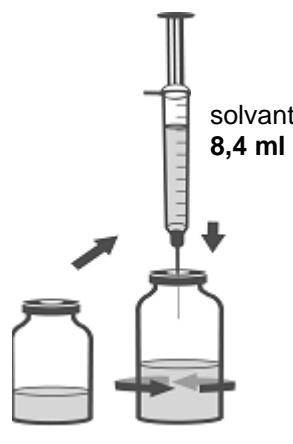


- Attendre AU MOINS 15 minutes avant d'utiliser le produit InductOs préparé. Le produit doit être utilisé dans un délai de 2 heures après préparation.

### Boîte de 12 mg :

#### *Sur un champ non stérile*

- En utilisant une technique aseptique, placer une seringue, une aiguille et l'emballage interne de la matrice sur le champ stérile.
- Désinfecter les bouchons des flacons de dibotermine alpha et de solvant.
- En utilisant la seconde seringue et la seconde aiguille de la boîte, reconstituer le flacon de dibotermine alpha avec 8.4 ml de solvant. Injecter lentement le solvant dans le flacon contenant la dibotermine alpha lyophilisée. Mélanger doucement le flacon pour faciliter la reconstitution. Ne pas agiter. Jeter la seringue et l'aiguille après usage.



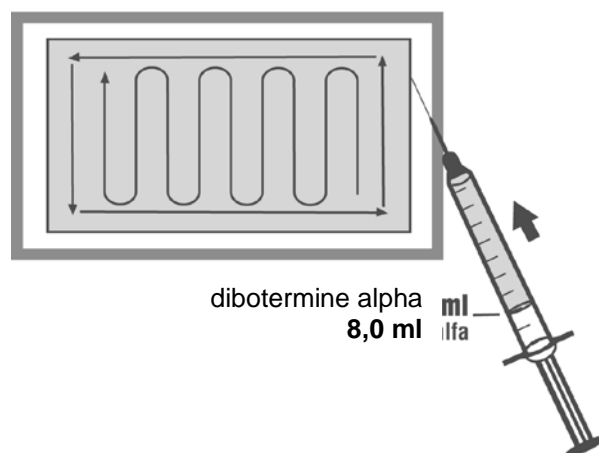
- Désinfecter le bouchon du flacon reconstitué de dibotermine alpha.

#### *Sur un champ stérile*

- Ouvrir l'emballage interne de la matrice et laisser la matrice dans sa plaquette.
- À l'aide de la seringue et de l'aiguille placées sur le champ stérile à l'étape 1, prélever, de façon aseptique, 8 ml de la solution reconstituée de dibotermine alpha du flacon situé dans le champ non stérile, en tenant le flacon à l'envers pour faciliter le prélèvement.



7. En laissant la matrice dans sa plaquette, répartir UNIFORMÉMENT la solution de dibotermine alpha sur la matrice, selon la figure ci-dessous.



8. Attendre au moins 15 minutes avant d'utiliser le produit InductOs préparé. Le produit doit être utilisé dans un délai de 2 heures après préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 9 septembre 2002  
Date de dernier renouvellement : 20 juillet 2012

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Une documentation pédagogique supplémentaire destinée aux professionnels de santé est disponible à l'adresse suivante : [insérer l'URL] <et le site internet de <État membre>>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Medtronic BioPharma B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
6422 PJ Heerlen  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra valider le contenu et le format du programme pédagogique, notamment les supports de communication, les modalités de diffusion ainsi que tous les autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente.

L'objectif du programme pédagogique est le suivant :

- sensibiliser sur le risque d'ossification ectopique et sur le risque potentiel d'erreurs médicamenteuses et d'utilisation incorrecte d'InductOs, et donner des conseils sur la gestion de ces risques.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que dans tous les Etats membres dans lesquels InductOs est commercialisé, les professionnels de santé susceptibles d'utiliser InductOs reçoivent le dossier pédagogique suivant :

- matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé.

Le matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé devra contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- Le matériel de formation destiné aux professionnels de santé.  
Le matériel de formation destiné aux professionnels de santé devra contenir les éléments essentiels suivants :
  - description détaillée, tirée du RCP, des procédures d'administration d'InductOs et des mesures à prendre pour prévenir une erreur médicamenteuse et l'utilisation incorrecte, et pour minimiser le risque d'ossification ectopique.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**KIT CARTON EXTÉRIEUR, BOÎTE DE 4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

InductOs 1,5 mg/ml, poudre, solvant et matrice pour matrice implantable  
dibotermine alpha

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 4 mg de dibotermine alpha. Soit, après reconstitution, InductOs contient 1,5 mg/ml de dibotermine alpha.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients

Poudre : saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80

Solvant: eau pour préparations injectables

Matrice : collagène bovin de type I

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

La poudre, le solvant et la matrice pour matrice implantable contiennent :

1 flacon contenant 4 mg de dibotermine alpha

1 flacon contenant 10 ml d'eau PPI

2 matrices stériles (2,5 x 5 cm)

2 seringues (5 ml)

2 aiguilles.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Implantation. Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**



EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Medtronic BioPharma B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
6422 PJ Heerlen  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/226/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (PANNEAU SUPÉRIEUR) , BOÎTE DE 4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

InductOs 1,5 mg/ml, poudre, solvant et matrice pour matrice implantable  
dibotermine alpha

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 4 mg de dibotermine alpha, soit, après reconstitution, 1,5 mg /ml de dibotermine alpha.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients

Poudre: saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80

Solvant : eau pour préparations injectables

Matrice: collagène bovin de type I

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

La poudre, le solvant et la matrice pour matrice implantable contiennent :

1 flacon contenant 4 mg de dibotermine alpha

1 flacon contenant 10 ml d'eau PPI

2 matrices stériles (2,5 x 5 cm)

2 seringues (5 ml)

2 aiguilles.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Implantation. Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Medtronic BioPharma B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
6422 PJ Heerlen  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/226/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

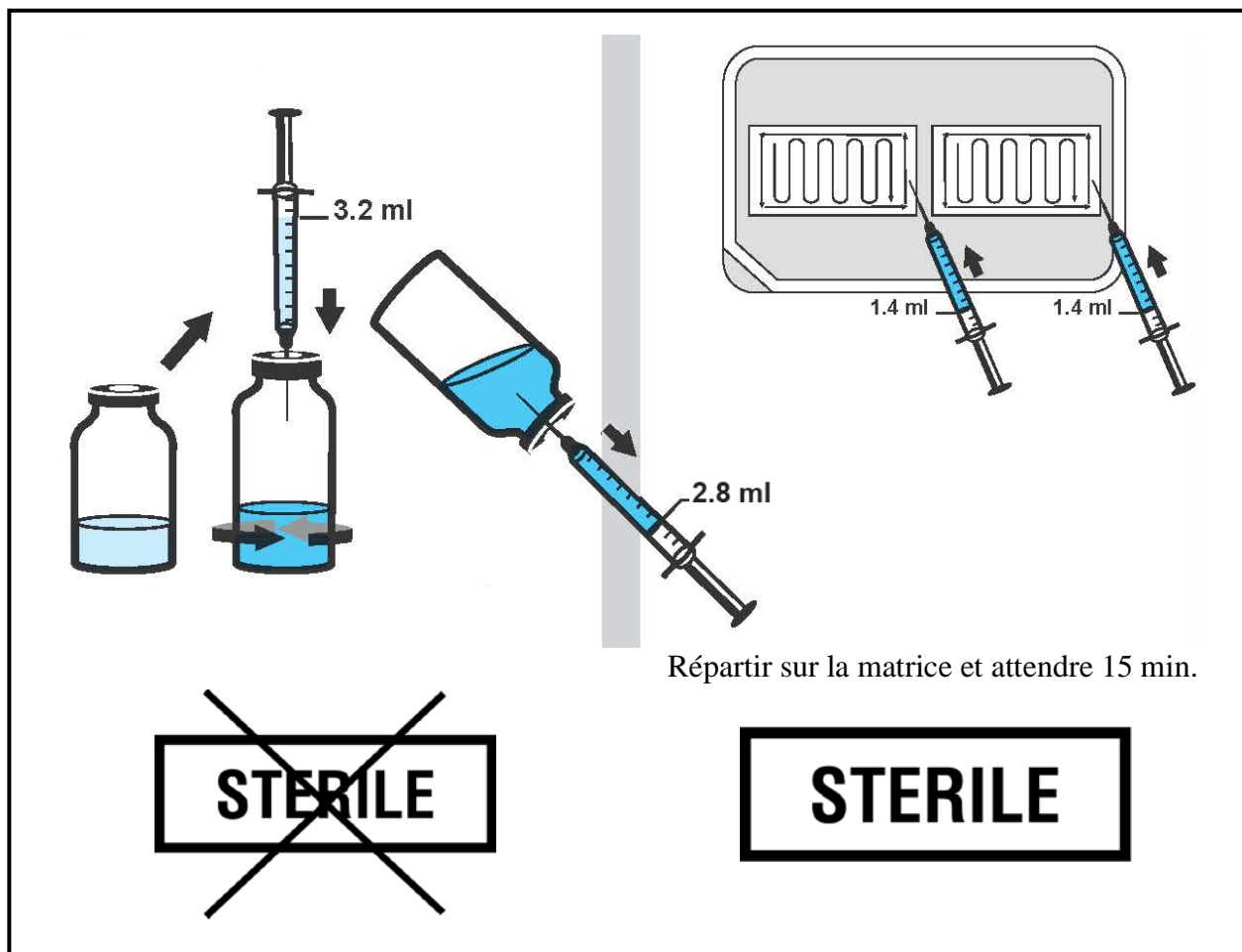
**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS PARTICULIERES A FAIRE FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT  
PRIMAIRE**

**BOÎTE ; ÉTIQUETTE DU PANNEAU INFÉRIEUR, BOÎTE DE 4 MG**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE PROTÉINE, BOÎTE DE 4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre pour InductOs 1,5 mg/ml  
dibotermine alpha  
Implantation

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

4 mg de dibotermine alpha

**6. AUTRES**

Medtronic BioPharma B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT, BOÎTE DE 4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour InductOs  
Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 ml

**6. AUTRES**

Medtronic BioPharma B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA MATRICE, BOÎTE DE 4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Matrice pour InductOs 1,5 mg/ml  
Collagène bovin de type I

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Implantation. Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP: voir au dos

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT: voir au dos

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 matrices stériles (2,5 x 5 cm)

**6. AUTRES**

**7. AU DOS**

{numéro}

{AAAA MM}



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**KIT CARTON EXTÉRIEUR, BOÎTE DE 12 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

InductOs 1,5 mg/ml, poudre, solvant et matrice pour matrice implantable  
dibotermine alpha

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 12 mg de dibotermine alpha. Soit, après reconstitution, InductOs contient 1,5 mg/ml de dibotermine alpha.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients

Poudre : saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80

Solvant: eau pour préparations injectables

Matrice : collagène bovin de type I

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

La poudre, le solvant et la matrice pour matrice implantable contiennent :

1 flacon contenant 12 mg de dibotermine alpha

1 flacon contenant 10 ml d'eau PPI

1 matrice stérile (7,5 x 10 cm)

2 seringues (10 ml)

2 aiguilles.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Implantation. Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Medtronic BioPharma B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
6422 PJ Heerlen  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/226/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (PANNEAU SUPÉRIEUR), BOÎTE DE 12 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

InductOs 1,5 mg/ml, poudre, solvant et matrice pour matrice implantable  
dibotermine alpha

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 12 mg de dibotermine alpha, soit, après reconstitution, 1,5 mg /ml de dibotermine alpha.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients

Poudre: saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80

Solvant : eau pour préparations injectables

Matrice: collagène bovin de type I

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

La poudre, le solvant et la matrice pour matrice implantable contiennent :

1 flacon contenant 12 mg de dibotermine alpha

1 flacon contenant 10 ml d'eau PPI

1 matrice stérile (7,5 x 10 cm)

2 seringues (10 ml)

2 aiguilles.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Implantation. Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Medtronic BioPharma B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
6422 PJ Heerlen  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/02/226/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

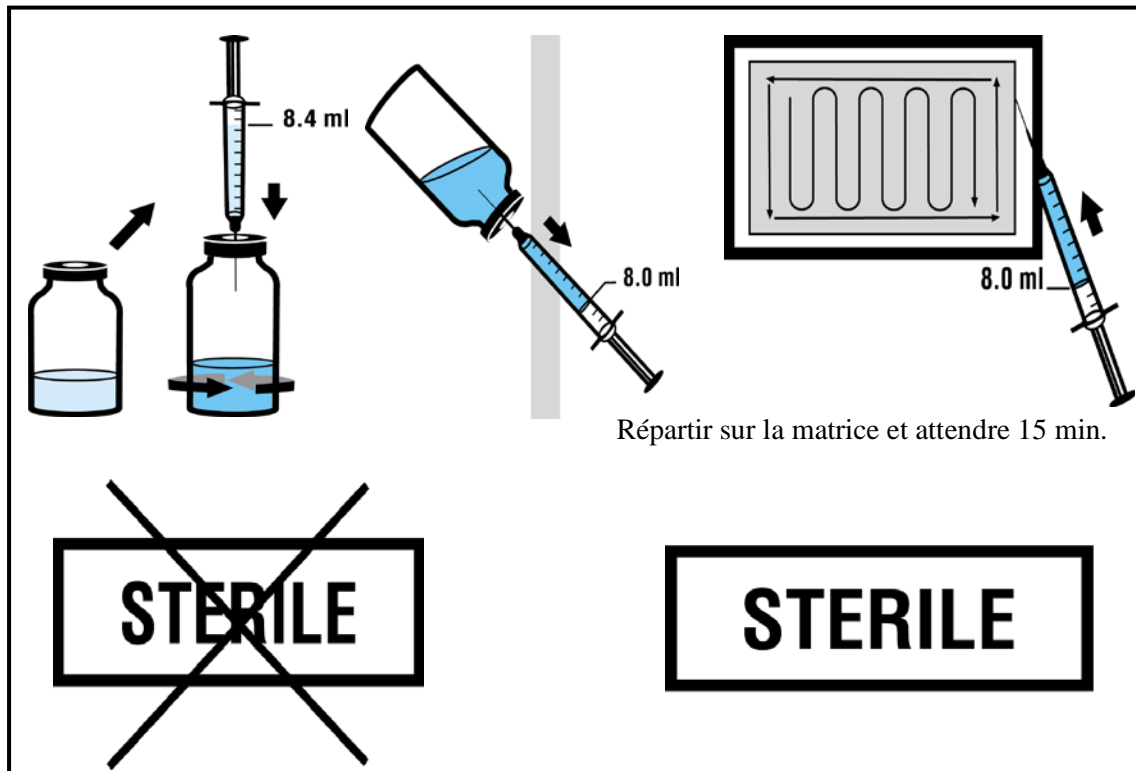
Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS PARTICULIERES A FAIRE FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT  
PRIMAIRE**

**BOÎTE ; ÉTIQUETTE DU PANNEAU INFÉRIEUR, BOÎTE DE 12 MG**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE PROTÉINE, BOÎTE DE 12 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Poudre pour InductOs 1,5 mg/ml  
dibotermine alpha  
Implantation

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

12 mg de dibotermine alpha

**6. AUTRES**

Medtronic BioPharma B.V.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT, BOÎTE DE 12 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour InductOs  
Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 ml

**6. AUTRES**

Medtronic BioPharma B.V.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA MATRICE, BOÎTE DE 12 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Matrice pour InductOs 1,5 mg/ml  
Collagène bovin de type I

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Implantation. Avant utilisation, lire le Résumé des Caractéristiques du Produit.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP: voir au dos

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT: voir au dos

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 matrice stérile (7,5 x 10 cm)

**6. AUTRES**

**7. AU DOS**

{numéro}

{AAAA MM}

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### **InductOs 1,5 mg/ml, poudre, solvant et matrice pour matrice implantable** dibotermine alpha

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que InductOs et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser InductOs
3. Comment utiliser InductOs
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver InductOs
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce-que InductOs et dans quel cas est-il utilisé ?**

InductOs contient la substance active appelée dibotermine alfa. C'est une copie d'une protéine appelée protéine-2 ostéogénique (BMP-2) et produite naturellement par l'organisme et qui stimule la formation de nouveau tissu osseux.

InductOs peut être utilisé en chirurgie dans l'arthrodèse lombaire ou pour la réparation de fractures du tibia.

##### *Arthrodèse lombaire*

Si vous êtes atteint d'une douleur due à une lésion d'un disque intervertébral dans le bas du dos, et que d'autres traitements ne se sont pas avérés efficaces, l'arthrodèse lombaire peut être envisagée. On utilise InductOs à la place d'un greffon osseux prélevé sur votre hanche, ce qui évite les problèmes et la douleur qui peuvent être provoqués par l'opération de prélèvement du greffon.

Quand InductOs est utilisé dans l'arthrodèse lombaire, il est utilisé en association avec un dispositif médical qui corrige la position de votre colonne vertébrale. Si vous avez des questions concernant ce dispositif médical, parlez-en à votre médecin.

##### *Fractures du tibia*

Si vous avez une fracture du tibia, InductOs est utilisé pour faciliter la consolidation de votre fracture et diminuer la nécessité d'interventions supplémentaires. Il est utilisé en plus du traitement et des soins standards des fractures du tibia.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser InductOs ?**

##### **InductOs ne doit pas être utilisé**

- si vous êtes allergique à la dibotermine alpha, au collagène bovin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes en cours de croissance (squelette non adulte).
- si vous avez une infection active au site opéré.
- si votre médecin traitant considère que l'irrigation sanguine du site de fracture est inadéquate.
- pour traiter une fracture liée à une pathologie (par exemple fractures dues à la maladie de Paget ou à un cancer).
- si vous êtes atteint d'un cancer ou recevez un traitement anti-cancéreux.

### **Avvertissements et précautions, adressez-vous à votre médecin**

- Vous devez informer votre médecin si vous souffrez d'une maladie auto-immune telle que polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome de Sjögren ou dermatomyosite/polymyosite.
- Vous devez informer votre médecin si vous souffrez d'une pathologie osseuse.
- Vous devez informer votre médecin de tout antécédent de tumeur maligne.
- Le produit ne doit pas être placé en contact direct avec certains types d'os, connus de votre chirurgien.
- L'utilisation d'InductOs peut provoquer la formation d'os dans les tissus environnants (ossification ectopique) avec des complications potentielles.
- Certains patients peuvent développer une douleur neurologique due à une collection liquidienne localisée, qui pourrait nécessiter un drainage ou une intervention chirurgicale pour retirer ce liquide.
- Certains patients peuvent développer des anticorps (produits par votre corps pour combattre une protéine étrangère) contre InductOs. Bien qu'aucun effet nocif n'ait été constaté, les effets à long terme demeurent inconnus.
- Vous devez informer votre médecin si vous souffrez d'une pathologie rénale ou hépatique.
- Un gonflement localisé, conduisant dans certains cas à des difficultés respiratoires, a été rapporté chez des patients lors de l'utilisation d'InductOs en chirurgie du rachis cervical (cou). La sécurité et l'efficacité d'InductOs en chirurgie du cou n'ont pas été établies, et InductOs ne doit pas être utilisé dans ce cas.

### **Autres médicaments et InductOs**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

### **Grossesse et allaitement**

Les effets d'InductOs chez les femmes enceintes ne sont pas connus. Son utilisation chez la femme enceinte n'est pas recommandée.

Le passage de la dibotermine alpha dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucun effet d'InductOs sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

### **InductOs contient du collagène bovin, une protéine d'origine animale**

Certains patients peuvent développer des anticorps (produits par votre corps pour combattre une protéine étrangère) contre le collagène du médicament. Dans les études cliniques, la présence d'anticorps anti-collagène n'a pas été associée à des effets indésirables, comme des allergies; il n'a pas non plus été établi que ceux-ci diminuaient l'efficacité d'InductOs. Si vous pensez être allergique au collagène, informez-en votre médecin.

### **InductOs contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose maximale (2 boîtes de 12 mg), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser InductOs ?**

InductOs est implanté par votre médecin au cours d'une intervention chirurgicale. La préparation d'InductOs s'effectue dans la salle d'opération par l'équipe médicale. La poudre est dissoute dans de l'eau stérile pour former la solution utilisée pour imbiber l'éponge. L'éponge imbibée est ensuite implantée là où une croissance osseuse est nécessaire. L'éponge disparaîtra progressivement avec le temps, au fur et à mesure de la formation d'os nouveau.

Si InductOs est utilisé pour l'arthrodèse lombaire, le chirurgien ôtera le disque endommagé à l'origine de la douleur et le remplacera par un dispositif médical dans lesquels est intégré InductOs. Le dispositif médical corrige la position de votre colonne vertébrale et InductOs stimule la croissance osseuse entre les deux vertèbres pour les fixer de façon permanente dans la bonne position.

Si InductOs est utilisé dans le cas d'une fracture du tibia, votre médecin va chirurgicalement placer InductOs au niveau du site de lésion osseuse au moment du traitement de votre fracture. En fonction de l'ampleur de votre fracture et de la multiplicité des lésions, votre médecin aura à déterminer la quantité d'InductOs que vous recevrez. De manière générale, une fracture est traitée avec le contenu d'une seule boîte de 12 mg ; deux boîtes de 12 mg au maximum peuvent être utilisées.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, InductOs peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables graves**

En cas de gonflement localisé qui pourrait entraîner des difficultés respiratoires suite à l'utilisation d'InductOs pour une chirurgie cervicale, informez votre médecin ou rendez-vous immédiatement aux urgences. La fréquence de cet effet indésirable est inconnue et les données disponibles ne permettent pas d'en fournir une estimation.

#### **Autres effets indésirables**

##### *Arthrodèse lombaire intersomatique*

Informez votre médecin si l'un des effets suivants se manifeste :

- Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :  
Croissance osseuse supplémentaire, déplacement du dispositif médical implanté, accumulation localisée de liquide et douleur irradiant le dos jusqu'à la jambe (sciatique)
- Fréquence inconnue (estimation impossible à partir des données disponibles) :  
Augmentation de la résorption osseuse

##### *Fractures du tibia*

Informez votre médecin si l'un des effets suivants se manifeste :

- Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :  
Infection localisée
- Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :  
Accumulation localisée de liquide

- Fréquence inconnue (estimation impossible à partir des données disponibles) :  
Augmentation de la résorption osseuse

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver InductOs**

Il ne vous sera pas demandé de conserver ce produit.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient InductOs**

- La substance active dans InductOs est la dibotermine alpha (appelée également protéine-2 ostéogénique humaine recombinante) 4 mg (boîte de 4 mg) ou 12 mg (boîte de 12 mg).
- Les autres composants sont saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80, eau pour préparations injectables et collagène bovin de Type I.

### **Qu'est-ce que InductOs et contenu de l'emballage extérieur**

InductOs est fourni à votre médecin sous forme d'un kit à implanter pendant l'intervention chirurgicale.

- La dibotermine alpha est une poudre blanche conditionnée dans un flacon en verre.
- L'eau pour préparations injectables est un liquide limpide et incolore conditionné dans un flacon en verre.
- L'éponge est blanche et est conditionnée dans un emballage blister en plastique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Medtronic BioPharma B.V.  
Earl Bakkenstraat 10  
6422 PJ Heerlen  
Pays-Bas

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>