

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml pó, solvente e matriz para matriz para implantação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 4 mg (embalagem de 4 mg) ou 12 mg (embalagem de 12 mg) de dibotermína alfa. Após reconstituição, InductOs contém 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

Dibotermína alfa (Proteína-2 Óssea Morfogenética recombinante humana; rhBMP-2) é uma proteína humana obtida de uma linha celular do Ovário de Hamster Chinês (CHO) recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó, solvente e matriz para matriz para implantação.

O pó é branco. O solvente é um líquido incolor, límpido. A matriz é branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

InductOs está indicado na artrodese intersomática de nível único da coluna lombar como um substituto do enxerto ósseo autogéneo, em adultos com doença degenerativa dos discos que tenham feito pelo menos 6 meses de tratamento não-cirúrgico para esta situação.

InductOs está indicado para o tratamento de fraturas agudas da tíbia em adultos, como adjuvante do tratamento padrão que envolve a redução da fratura exposta e encavilhamento intramedular não fresado.

Ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

InductOs deve ser utilizado por um cirurgião com especialização adequada.

Posologia

InductOs deve ser preparado exatamente de acordo com as indicações de preparação (ver secção 6.6).

A dose apropriada é determinada pelo volume de matriz molhada necessária para a indicação pretendida.

Caso a extensão cirúrgica obrigue a que seja necessário utilizar apenas uma parte do produto, a matriz molhada deve ser cortada no tamanho desejado, devendo descartar-se a porção não utilizada.

Tabela das doses para a embalagem de 4 mg de InductOs

Porção de matriz molhada de InductOs (embalagem de 4 mg)	Dimensões de matriz molhada	Volume de matriz molhada	Concentração de matriz molhada	Dose de diboterminalfa
1 matriz	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrizes	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Tabela das doses para a embalagem de 12 mg de InductOs

Porção de matriz molhada de InductOs (embalagem de 12 mg)	Dimensões de matriz molhada	Volume de matriz molhada	Concentração de matriz molhada	Dose de diboterminalfa
1/6 da matriz	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 da matriz	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 da matriz	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Toda a matriz	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Artrodese cirúrgica intersomática lombar

O volume necessário de InductOs é determinado pelo espaço intervertebral e pelo tamanho, forma e volume interno do(s) dispositivo(s) de artrodese intersomática lombar utilizado(s).

Devem tomar-se precauções para não comprimir o produto ou sobre-encher o volume desejado para a formação de osso novo (ver secção 4.4).

Normalmente, utilizam-se 4 mg (2,7 cm³ de matriz molhada) de InductOs no espaço intervertebral. A dose máxima é limitada a 8 mg (5,3 cm³ de matriz molhada) de InductO no espaço intervertebral. InductOs deve ser colocado no interior do(s) dispositivo(s) para artrodese por fusão intersomática lombar ou na região anterior do espaço intervertebral.

Cirurgia de fratura aguda da tibia

O volume de InductOs a implantar é determinado pela anatomia da fratura e a capacidade de encerrar a ferida sem comprimir demasiado o produto. Regra geral, cada local fraturado é tratado com o conteúdo de uma embalagem de 12 mg. A dosagem máxima é limitada a 24 mg (2 matrizes inteiras da embalagem de 12 mg).

População pediátrica

A segurança e eficácia de InductOs em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O medicamento é administrado por implantação.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. O não cumprimento do modo de administração de InductOs pode comprometer a sua segurança e eficácia.

Devem utilizar-se pinças para manusear InductOs. Durante o manuseamento e implantação, minimize a perda de líquido da matriz. Não comprima.

Artrodese cirúrgica intersomática lombar

Nesta indicação o InductOs deve ser utilizado com dispositivo(s) aprovado(s) (com a marcação CE) para fusão intersomática lombar e não isoladamente. Demonstrou-se a compatibilidade com titânio, com polietiletercetona (PEEK) e osso alogénico.

Tem de ter-se cuidado e precaução para evitar o sobre-enchimento do dispositivo de artrodese intersomática lombar e/ou da parte anterior do espaço intervertebral (ver secção 4.4).

Pré-Implantação

Embalagem de 4 mg:

A matriz é cortada previamente em duas porções de 2,5 cm x 5 cm.

Embalagem de 12 mg:

A matriz é cortada numa porção de 7,5 cm x 10 cm. A matriz molhada deve ser cortada em 6 porções iguais (aproximadamente 2,5 x 5 cm) para auxiliar na seleção da dose. As porções selecionadas podem depois ser cortadas conforme necessário. Não comprima.

A geometria oca do dispositivo de artrodese intersomática lombar deve ser preenchida com cuidado e sem exercer pressão com o volume de InductOs que corresponde ao volume interno do dispositivo.

Implantação

De acordo com a prática corrente, o material do disco e as porções cartilaginosas das placas terminais vertebrais devem ser removidos preservando as porções corticais das placas terminais, e deve ser conseguida a hemostase (ver secção 4.5).

Para as instruções para implantar o dispositivo de artrodese intersomática lombar, consulte as instruções de utilização do fabricante.

InductOs não deve ser implantado posteriormente ao dispositivo de fusão intersomática lombar, onde é possível acesso direto ao canal raquidiano e/ou à raiz ou raízes nervosas. Caso possa haver fuga o para o canal raquidiano e raiz nervosa, deve ser recriada uma barreira física entre a matriz e o tecido neurológico utilizando, por exemplo, osso local ou osso alogénico (ver secção 4.5).

Pós-Implantação

Após a implantação de InductOs e do(s) dispositivo(s) de artrodese intersomática lombar, o interior do espaço intervertebral não pode ser irrigado. Fora do espaço intervertebral, o campo cirúrgico deve ser irrigado conforme necessário, e quaisquer perdas de líquido da matriz molhada devem ser eliminadas.

Se for necessário um dreno cirúrgico, o dreno deve ser colocado afastado do local de implantação ou, preferencialmente, numa camada mais superficial relativamente ao local de implantação.

Cirurgia de fraturas agudas da tibia

Pré-Implantação

A redução definitiva da fratura, fixação e hemostase devem ser realizadas antes da implantação de InductOs.

InductOs deve ser dobrado ou cortado conforme necessário antes de proceder à implantação.

Implantação

InductOs é implantado após conclusão do tratamento padrão da fratura e da ferida, isto é, durante o encerramento dos tecidos moles.

A área superficial acessível da fratura (linhas de fratura e defeitos) deverá ser coberta com InductOs na extensão possível. InductOs deve ser colocado de maneira a ligar a zona de fratura e a estabelecer bom contacto com os principais fragmentos proximal e distal.

Consoante a geometria da fratura, o InductOs pode ser colocado num espaço não preenchido (ligeiramente comprimido), dobrado, enrolado ou amarrotado. InductOs não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preencher uma lacuna na presença de forças de compressão.

Pós-Implantação

Após implantação de InductOs, a ferida não deve ser irrigada.

Se for necessário um dreno cirúrgico, o dreno deve ser colocado em posição afastada da zona de implantação ou, preferencialmente, numa camada mais superficial em relação à zona de implantação.

Para atingir a eficácia potencial máxima é importante obter uma cobertura completa de InductOs com tecido mole, após a sua implantação.

4.3 Contraindicações

InductOs está contraindicado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Imaturidade esquelética
- Qualquer neoplasia maligna ativa ou em doentes submetidos a uma terapêutica antineoplásica
- Uma infeção ativa no local da cirurgia
- Síndrome do compartimento persistente ou resíduos neurovasculares de síndrome do compartimento
- Fraturas patológicas, tais como as observadas (mas não limitadas a) na doença de Paget ou no osso metastizado

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O incumprimento das instruções de preparação do produto na secção 6.6 e o modo de administração na secção 4.2 pode comprometer a segurança e eficácia de InductOs.

Cirurgia da coluna cervical

A segurança e eficácia da utilização de InductOs na cirurgia da coluna cervical não foram estabelecidas, pelo que o InductOs não deve ser utilizado nesta situação. Foram notificados casos de edema localizado associados à utilização de InductOs em doentes submetidos a cirurgia da coluna cervical. O edema foi de aparecimento tardio e ocorreu normalmente na primeira semana após a cirurgia. Em alguns casos, o edema foi de gravidade suficiente para comprometer a ventilação.

Malignidade

O InductOs não deve ser utilizado em doentes com história ou suspeita clínica de malignidade no local da aplicação (ver secção 4.3).

Ossificação heterotópica

A utilização do InductOs pode causar ossificação heterotópica no local de implantação e/ou nos tecidos circundantes, podendo dar origem a complicações.

Aumento da reabsorção óssea

InductOs pode provocar inicialmente reabsorção do osso trabecular circundante tal como evidenciado por radiotransparência. Consequentemente, na ausência de dados clínicos, o produto não deve ser utilizado para aplicações diretas no osso trabecular nos casos em que a reabsorção óssea transitória possa criar risco de fragilidade óssea (ver secção 4.8).

Coleções de fluidos

Foi notificada a acumulação de fluidos (pseudoquistos, edema localizado, derrame no local do implante), por vezes encapsulados, e nalguns casos causando a compressão de nervos e dor associada à utilização do InductOs. A intervenção clínica (aspiração e/ou remoção cirúrgica) pode ser necessária caso os sintomas persistam (ver secção 4.8).

Resposta imunitária

Tanto a dibotermína alfa como o colagénio Tipo I bovino têm demonstrado potenciar as respostas imunitárias nos doentes.

Anticorpos anti-dibotermína alfa: Em estudos de artrodese da coluna lombar anterior, 1,3% dos doentes tratados com InductOs desenvolveram anticorpos anti-dibotermína alfa *versus* 0,8% dos doentes tratados com enxerto ósseo autogéneo. Em estudos de fratura dos ossos longos, 6,3% dos doentes tratados com dibotermína alfa com matriz de colagénio bovino Tipo I desenvolveram anticorpos anti-dibotermína alfa *versus* 1,3% no grupo de controlo. Todos os doentes que foram submetidos a testes para deteção de anticorpos neutralizantes contra a proteína morfogenética óssea 2 foram negativos.

Anticorpos anti-colagénio Tipo I bovino: Em estudos de artrodese da coluna, 13,5% dos doentes tratados com InductOs desenvolveram anticorpos ao colagénio Tipo I bovino *versus* 14,3% dos doentes tratados com enxerto ósseo autogéneo. Em estudos de fratura dos ossos longos, 13,0% dos doentes tratados com dibotermína alfa com matriz de colagénio bovino Tipo I desenvolveram anticorpos ao colagénio Tipo I bovino *versus* 5,3% dos doentes do grupo de controlo. Nenhum dos doentes com títulos positivos para o colagénio Tipo I bovino apresentou anticorpos de reação cruzada ao colagénio Tipo I humano.

Embora os estudos clínicos não tenham revelado uma associação com os resultados clínicos ou os efeitos indesejáveis, não pode excluir-se a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizadores ou de reações semelhantes a reações de hipersensibilidade. A possibilidade de resposta imunitária ao produto deve ser considerada nos casos em que se suspeita de um efeito indesejável de natureza imunológica. Deve prestar-se particular atenção aos riscos e benefícios nos doentes que tenham sido previamente tratados com colagénio injetável (ver secção 4.3). Na ausência de experiência, não se recomenda a utilização repetida de InductOs.

Populações especiais

A segurança e eficácia da utilização de InductOs em doentes com doença autoimune conhecida não se encontram estabelecidas. Estas doenças autoimunes incluem artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren e dermatomiosite/polimiosite.

A segurança e a eficácia de InductOs não foram demonstradas em indivíduos com doenças ósseas metabólicas.

Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com compromisso hepático, renal ou cardíaco.

Em relação a estas populações especiais, o médico é aconselhado a ponderar cuidadosamente os benefícios e os riscos para um doente específico antes de utilizar InductOs. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do doente em relação a quaisquer reações adversas para o sucesso do tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose máxima (duas embalagens de 12 mg), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Advertências e precauções especiais de utilização específicas para a artrodese intersomática lombar

A segurança e a eficácia de InductOs não foram estabelecidas nas seguintes situações:

- utilizado com dispositivos de artrodese intersomática fabricados com outros materiais que não sejam titânio, PEEK ou osso
- implantado em locais que não sejam na coluna lombar
- utilizado em técnicas cirúrgicas que não sejam a artrodese intersomática lombar

Para evitar efeitos farmacológicos exagerados de InductOs, deve ter-se cuidado e precaução para prevenir o sobre-enchimento do dispositivo de artrodese intersomática lombar e/ou da região anterior do espaço intervertebral.

Ossificação heterotópica

Não é desejável a formação óssea fora do espaço intervertebral dado que pode ter um impacto prejudicial nas estruturas neurovasculares locais.

Em ensaios clínicos, quando a doença degenerativa dos discos foi tratada com um procedimento de artrodese intersomática lombar posterior com diboterminal alfa, observou-se formação óssea posterior em tomografias computadorizadas. Em alguns casos, pode causar compressão nervosa que pode exigir intervenção cirúrgica (ver secção 4.8). Como precaução, deve ser recriada uma barreira física entre a matriz e o tecido neurológico (ver secção 4.2).

Deslocamento do dispositivo

Pode ocorrer deslocamento do dispositivo após utilização de InductOs na cirurgia de artrodese da coluna que pode exigir revisão cirúrgica (ver secção 4.8).

Advertências e precauções especiais de utilização específicas para as fraturas agudas da tíbia

O InductOs destina-se a ser utilizado em doentes com:

- redução e estabilização adequada da fratura para assegurar estabilidade mecânica
- estado neurovascular adequado (por ex., ausência de síndrome do compartimento, baixo risco de amputação)
- hemostase adequada (isto é, que permita uma zona de implantação relativamente seca)
- ausência de defeito de reparação de segmentos extensos dos ossos longos, em que pode ocorrer compressão significativa dos tecidos moles

O implante só pode ser administrado em locais de fratura com visibilidade adequada e com a devida precaução (ver secção 4.2).

A informação disponível relativa à eficácia na fratura da tíbia foi obtida apenas em ensaios clínicos controlados, nos quais se procedeu ao tratamento de fraturas expostas da tíbia utilizando a fixação intramedular por meio de cavilhas (ver secção 5.1). Num estudo clínico em que o canal intramedular foi fresado até ficar moldado à cortical, foi observado um aumento da taxa de infeção no grupo tratado com InductOs versus o grupo de controlo que recebeu o tratamento padrão (ver secção 4.8). Não se recomenda a utilização de InductOs com cavilhas fresadas no tratamento de fraturas expostas da tíbia.

InductOs não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preenchimento de uma lacuna na presença de forças de compressão. Os procedimentos a utilizar nas fraturas de ossos longos e no manuseamento de tecidos moles deverão basear-se na prática corrente, incluindo o controlo da infeção.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não é provável que se verifique a ocorrência de interações medicamentosas farmacocinéticas, visto que a diboterminal alfa é uma proteína e não foi identificada na circulação sistémica.

Em ensaios clínicos de fratura aguda da tíbia, um maior número de doentes em InductOs tratados concomitantemente com AINEs durante 14 dias consecutivos apresentou acontecimentos adversos ligeiros ou moderados relacionados com a cicatrização da incisão (p. ex., drenagem da incisão) do que

os doentes em InductOs que não tomaram AINEs. Embora a evolução dos doentes não fosse afetada, não se pode excluir uma interação entre AINEs e InductOs.

A informação obtida em ensaios clínicos nas fraturas agudas da tíbia indicou que a utilização de InductOs em doentes submetidos a um tratamento com glucocorticoides não esteve associada a quaisquer reações adversas evidentes. Em estudos pré-clínicos, a administração concomitante de glucocorticoides diminuiu a reparação óssea (medida em % da alteração relativamente ao controlo), mas os efeitos do InductOs não foram alterados.

Num estudo *in vitro*, demonstrou-se que a dibotermína alfa liga-se a agentes hemostáticos ou a colas para tecidos à base de fibrina. Não se recomenda a utilização destes produtos na proximidade de InductOs dado que pode causar a formação óssea no local do implante do agente hemostático ou da cola para tecidos à base de fibrina (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da dibotermína alfa em mulheres grávidas, é limitada e.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Desconhecem-se os riscos para o feto associados ao potencial desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para a dibotermína alfa, pelo que InductOs não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4).

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de dibotermína alfa/metabolitos no leite humano. Considerando o tipo de produto, não é de esperar a exposição sistémica do lactente, contudo não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactente.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com InductOs tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer efeito na fertilidade nos estudos não clínicos. Não estão disponíveis dados clínicos; desconhece-se o potencial risco para os humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de InductOs sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes de InductOs na artrodese cirúrgica intersomática lombar foram acontecimento radiculopáticos e na cirurgia da fratura aguda da tíbia foi infeção localizada. A reação adversa mais grave é o edema localizado na cirurgia da coluna cervical. A incidência de reações adversas com InductOs não foi afetada pelo sexo, idade ou raça.

Lista tabelada de reações adversas

No decurso dos estudos clínicos mais de 1700 doentes receberam InductOs. Nos estudos realizados em fraturas de ossos longos, mais de 500 doentes foram tratados com InductOs. Nos estudos de artrodese intersomática lombar, mais de 600 doentes foram tratados com InductOs. Os doentes restantes participaram em estudos que utilizaram o InductOs para indicações atualmente não aprovadas na EU. Estes dados são complementados com informação sobre o uso de InductOs na população geral.

A frequência de reações adversas em doentes expostos ao tratamento com InductOs é apresentada na tabela abaixo. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$) ou frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Não são observadas reações pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) ou muito raras ($< 1/10.000$).

As frequências de reações adversas identificadas durante a utilização pós-comercialização de InductOs não são conhecidas, uma vez que estas reações foram notificadas numa população de tamanho indefinido.

Classe de sistemas de órgãos	Frequências		
	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecidos
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Deslocamento do dispositivo ^{1*} Acumulação de fluido ^{2*}	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Ossificação heterotópica ^{1, 3}	Osteólise* Aumento da reabsorção óssea*
Doenças do sistema nervoso		Acontecimentos radiculopáticos ^{1, 4}	
Infeções e infestações	Infeção localizada ^{5*}		

¹ Observados durante a utilização na artrodese intersomática lombar

² Acumulação de fluido inclui edema localizado, pseudoquisto e derrame no local do implante.

³ Ossificação heterotópica inclui exostose, ossificação extra-esquelética, calcificação heterotópica pós-operatória, aumento da formação óssea e calcificação no local do implante.

⁴ Acontecimentos radiculopáticos incluem radiculite, radiculopatia lombar, dor radicular, radiculite lombosagrada, radiculopatia e ciática.

⁵ Observada durante a utilização em fraturas agudas da tíbia

* Informações adicionais fornecidas abaixo

Descrição de reações adversas selecionadas

Formação de osso novo e remodelação óssea

Como parte do mecanismo de ação farmacológico da diboterminalfa verifica-se a ocorrência de remodelação óssea (ver secção 5.1). Neste processo, ocorre quer a reabsorção quer a formação de osso. Em algumas circunstâncias, um exagero destes processos pode levar a complicações tais como compressão de nervos (devido a ossificação heterotópica) ou deslocamento do dispositivo (associado a reabsorção óssea ou osteólise).

Durante o seguimento de dois anos em ensaios clínicos sobre artrodese intersomática lombar utilizando uma abordagem posterior, ocorreu com mais frequência ossificação heterotópica observada em radiografias em doentes tratados com InductOs em comparação com autoenxertos (ver secção 4.4). Esta observação radiográfica pode ser assintomática ou sintomática.

Coleção de fluidos

Devido à atividade angiogénica do InductOs, foi notificada coleção de fluidos (pseudoquisto, edema localizado, derrame no local do implante), por vezes encapsulados, nalguns casos causando a compressão de nervos e/ou dor.

O edema localizado foi frequente quando InductOs foi utilizado para artrodese da coluna cervical. O edema foi de aparecimento tardio e, em alguns casos, de gravidade suficiente para comprometer a ventilação (ver secção 4.4).

Infeção localizada

A infeção localizada específica do membro fraturado ocorreu com muita frequência ($\geq 1/10$) em doentes incluídos num estudo clínico no qual o canal intramedular foi fresado até ficar moldado à cortical. Foi observado um aumento da taxa de infeção no grupo tratado com InductOs versus o grupo de controlo que recebeu o tratamento padrão (19% versus 9%, respetivamente; ver secção 4.4). Para a utilização de cavilhas não fresadas, as taxas estimadas de infeção entre os grupos de tratamento e de controlo de um estudo foram semelhantes (21% versus 23%, respetivamente).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem (isto é, um doente recebe uma concentração ou quantidade de diboterminalfa superior à recomendada), o tratamento deve ser de suporte.

A utilização de InductOs em doentes submetidos a cirurgia da coluna cervical, em quantidades inferiores ou semelhantes às recomendadas para a artrodese intersomática lombar foi associada a notificações de edema localizado suficientemente grave para causar compromisso das vias aéreas (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para tratamento de doenças ósseas, Proteínas Ósseas Morfogenéticas; código ATC: M05BC01

A diboterminalfa é uma proteína osteoindutora que induz a formação de tecido ósseo novo no local de implantação. A diboterminalfa liga-se aos recetores na superfície das células mesenquimatosas, dando origem à diferenciação das células em células de formação cartilaginosa e células de formação óssea. As células diferenciadas formam trabécula óssea à medida que a matriz se degrada, verificando-se invasão vascular evidente em simultâneo. O processo de formação óssea desenrola-se do exterior para o centro do implante, até que todo o implante de InductOs seja substituído por trabécula óssea.

A aplicação de InductOs na trabécula óssea induziu uma reabsorção transitória do osso que circunda o implante, seguida da substituição por uma nova estrutura óssea de maior densidade. A remodelação do osso circundante ocorre de acordo com as forças biomecânicas sobre ele aplicadas. A capacidade de InductOs sustentar a remodelação óssea pode ser responsável pela integração biológica e biomecânica do osso novo, induzida por InductOs, no osso circundante. A avaliação radiográfica, biomecânica e histológica do osso induzido indica que, em termos biológicos e biomecânicos, este funciona de modo idêntico ao osso nativo. Adicionalmente, os estudos não clínicos indicaram que, em caso de fratura, o osso induzido pelo InductOs pode reparar-se não se diferenciando do osso nativo.

Os estudos não clínicos sugeriram que a formação óssea promovida por InductOs constitui um processo autolimitativo, formando um volume de osso bem definido. Esta autolimitação deve-se, provavelmente, à perda de diboterminal alfa na zona do implante, bem como à presença de inibidores de BMP nos tecidos circundantes. Além disso, vários estudos pré-clínicos indicam que se verifica um mecanismo de *feedback* negativo a nível molecular que limita a indução óssea por BMPs.

A evidência histológica obtida em estudos em animais sobre artrodese intersomática lombar utilizando as abordagens cirúrgicas anterior ou posterior demonstrou que a diboterminal alfa administrada com titânio, PEEK ou dispositivos intersomáticos alogeneos foi biocompatível e produziu consistentemente taxas elevadas de fusão independentes da abordagem cirúrgica ou do material do dispositivo observando-se menos tecido fibroso em comparação com o autoenxerto.

Os estudos de farmacologia clínica demonstram que a matriz, por si só, não é osteoindutora e já não é detetada em biopsias efetuadas 16 semanas após implantação.

Informação farmacodinâmica específica de estudos de artrodese intersomática lombar

A eficácia e a segurança de InductOs foram demonstradas num estudo randomizado, controlado, multicêntrico, de não-inferioridade, em 279 doentes com idades entre os 19 e os 78 anos sujeitos a um procedimento aberto de artrodese anterior dos corpos intervertebrais lombares. Os doentes tinham sido sujeitos a pelo menos seis meses de tratamento não-cirúrgico antes do tratamento com InductOs para a artrodese da coluna lombar anterior. Os doentes foram randomizados para receber o dispositivo de artrodese intersomática de titânio preenchido com InductOs ou com enxerto ósseo autogéneo retirado da crista ílfaca.

Aos 24 meses pós-cirurgia o InductOs demonstrou ser estatisticamente não inferior ao enxerto ósseo autogéneo com uma taxa de sucesso para a artrodese determinada radiologicamente de 94,4% para o InductOs *versus* 88,9% para o enxerto ósseo autogéneo (IC bilateral a 95% da diferença: -1,53, 12,46). Para a dor e incapacidade (pontuação Oswestry) a taxa de sucesso foi de 72,9% *versus* 72,5% no grupo com enxerto ósseo autogéneo (IC bilateral a 95% da diferença: -11,2, 12,0).

Uma meta-análise *post hoc* de 6 ensaios clínicos controlados com dados de doentes tratados com InductOs ou enxertos de osso autogéneo, administrado utilizando dispositivos de artrodese intersomática com a marcação CE ou com espaçadores de osso alogeneo e diversas abordagens cirúrgicas demonstrou que 24 meses após a cirurgia, InductOs foi associado a uma taxa de sucesso mais elevada da fusão (95 %, 241 num total de 255 doentes) em comparação com o enxerto de osso autogéneo (85 %, 177 num total de 209 doentes), com uma razão de probabilidades de 3,26 (IC 95 %: 1,172; 9,075; P = 0,024). A diferença absoluta estimada da taxa de sucesso da fusão entre InductOs e enxerto de osso autogéneo foi de 11,7 % (IC 95 %: 0,8%; 22,5%; P = 0,035).

Numa análise de dados agrupados de segurança obtidos em 8 ensaios clínicos, 24 meses após a cirurgia, a frequência de doentes com pseudoartrose que foi aproximadamente 2 vezes menor após o tratamento com InductOs (4,8 %, 22 num total de 456 doentes) em comparação com o enxerto de osso autogéneo (12,7 %, 31 num total de 244 doentes).

Informação farmacodinâmica específica de estudos de fratura aguda da tibia

A eficácia do InductOs foi demonstrada num estudo multinacional, com distribuição aleatória, com ocultação simples, controlado, realizado em 450 doentes (idades compreendidas entre 18 e 87 anos; 81% do sexo masculino) com fraturas expostas de haste tibial requerendo um tratamento cirúrgico. Os doentes foram submetidos (numa relação 1:1:1) ao tratamento padrão (grupo de controlo) que consistiu em encavilhamento intramedular (IM), tratamento padrão mais InductOs 0,75 mg/ml, ou tratamento padrão mais InductOs 1,5 mg/ml. Os doentes foram seguidos durante 12 meses após cicatrização dos tecidos moles.

No estudo piloto na fratura aguda da tíbia, o InductOs aumentou a probabilidade de cicatrização da fratura; os doentes tratados com InductOs 1,5 mg/ml apresentaram um risco de falência do tratamento (segunda intervenção para promoção da cura da fratura) 44% menor do que os doentes integrados no grupo de tratamento padrão (RR = 0,56; IC a 95% = 0,40 a 0,78). Estes resultados foram corroborados, de forma independente, por um painel de radiologistas, sob ocultação do tratamento. O número de segundas intervenções ou intervenções subsequentes foi significativamente reduzido nos doentes tratados com InductOs, em particular no que diz respeito às intervenções mais invasivas, nomeadamente enxerto ósseo e substituição de cavilhas (P = 0,0326).

A percentagem de doentes com cicatrização da fratura após o tratamento com InductOs 1,5 mg/ml foi significativamente mais elevada em todas as visitas desde a 10ª semana até ao 12º mês após a cirurgia, sugerindo uma cicatrização mais rápida da fratura.

O InductOs 1,5 mg/ml foi significativamente eficaz (comparativamente com o tratamento padrão) nos doentes com ou sem história de tabagismo.

Gravidade das fraturas: O tratamento com InductOs 1,5 mg/ml foi significativamente eficaz em todas as classes de fraturas, incluindo as fraturas Gustilo IIIB graves (risco de segundas intervenções 52% menor do que nos doentes submetidos a tratamento padrão).

A percentagem de doentes com cicatrização das feridas dos tecidos moles foi significativamente maior na visita efetuada 6 semanas após o tratamento no grupo tratado com InductOs 1,5 mg/ml do que no grupo submetido ao tratamento padrão (83% *versus* 65%; P=0,0010). A percentagem de doentes com falha mecânica (parafusos de fixação dobrados ou partidos) foi significativamente menor no grupo tratado com InductOs 1,5 mg/ml, comparativamente ao grupo tratado com o tratamento padrão (11% *versus* 22%; P=0,0174).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

InductOs é ativo na zona de implantação. Em dois estudos exploratórios foram recolhidas amostras de soro pré- e pós-cirurgia em alguns doentes com fraturas de osso longo. A dibotermína alfa não foi detetável no soro.

Estudos realizados em animais (ratos), nos quais foi utilizado InductOs contendo dibotermína alfa radiomarcada, o tempo médio de permanência no local de implantação foi de 4 a 8 dias. Os níveis mais elevados de dibotermína alfa circulante (0,1% da dose implantada) foram observados até 6 horas após a implantação. Quando injetada por via intravenosa, a semivida terminal de dibotermína alfa foi de 16 minutos no rato e de 6,7 minutos no macaco cinomolgo. Conclui-se assim que, no local da implantação, a dibotermína alfa é lentamente libertada da matriz e rapidamente eliminada ao entrar na circulação sistémica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade aguda e repetida e genotoxicidade.

Em estudos de toxicidade reprodutiva realizados em ratos, em que a dibotermína alfa foi administrada por via intravenosa para maximizar a exposição sistémica, observou-se aumento do peso fetal e aumento da ossificação fetal e não foi possível excluir a existência de relação entre efeito e tratamento. Desconhece-se a relevância clínica destes efeitos.

Investigaram-se anticorpos anti-dibotermína em coelhas grávidas após a hiperimunização com a dibotermína alfa para induzir experimentalmente anticorpos anti-dibotermína alfa. Em alguns fetos com pesos corporais reduzidos houve diminuição da ossificação dos ossos frontal e parietal (4 em 151 fetos), o que é geralmente considerado reversível, e não puderam ser excluídos efeitos relacionados com os anticorpos. Não houve outras alterações na morfologia fetal externa, visceral ou do esqueleto.

A dibotermína alfa demonstrou exercer efeitos variáveis sobre linhas celulares de tumores humanos *in vitro*. Os dados *in vivo* disponíveis obtidos com linhas celulares de tumores humanos não sugerem um potencial de promoção do crescimento tumoral ou de metástases. Como produto de utilização única, InductOs não foi testado quanto à carcinogenicidade *in vivo* (ver também a secção 4.3).

O InductOs foi estudado num modelo canino de implantação de coluna. O InductOs foi implantado diretamente na dura-máter exposta após uma laminectomia. Embora tenha sido observado um estreitamento do neuroforâmen e estenose, não se observou mineralização da dura-máter, estenose da medula espinal ou défice neurológico subsequente à aplicação do InductOs.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Glicina

Ácido glutâmico

Cloreto de sódio

Polissorbato 80

Hidróxido de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

Matriz

Colagénio Tipo I bovino.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem de InductOs de 4 mg contém:

- Pó num frasco para injetáveis (10 ml; vidro Tipo I) com uma rolha (borracha bromobutílica).
- Solvente num frasco para injetáveis (10 ml; vidro Tipo I) com uma rolha (borracha bromobutílica).
- Duas matrizes (2,5 cm x 5 cm) numa embalagem blister (cloreto de polivinilo - PVC).
- Duas seringas (5 ml; polipropileno).
- Duas agulhas (aço inoxidável).

Uma embalagem de InductOs de 12 mg contém:

- Pó num frasco para injetáveis (20 ml; vidro Tipo I) com uma rolha (borracha bromobutílica).

- Solvente num frasco para injetáveis (10 ml; vidro Tipo I) com uma rolha (borracha bromobutílica).
- Uma matriz (7,5 cm x 10 cm) numa embalagem blister (cloreto de polivinilo - PVC).
- Duas seringas (10 ml; polipropileno).
- Duas agulhas (aço inoxidável).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

InductOs é preparado imediatamente antes da utilização. A dibotermína alfa só pode ser utilizada após reconstituição com o solvente e a matriz fornecidos na embalagem de InductOs.

Após a preparação, InductOs contém dibotermína alfa numa concentração de 1,5 mg/ml. O InductOs não pode ser utilizado em concentrações superiores a 1,5 mg/ml (ver secção 4.9).

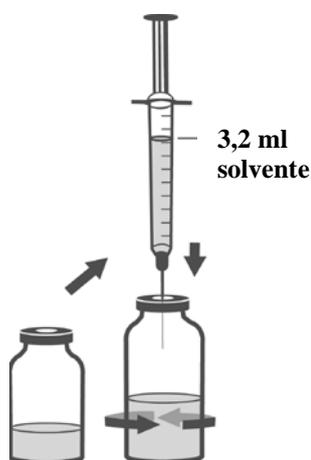
Preparação do produto

Para prevenir a sobrecarga da matriz é importante reconstituir a dibotermína alfa e humedecer toda a esponja como descrito abaixo.

Embalagem de 4 mg:

Em área não esterilizada

1. Utilizando uma técnica asséptica, coloque uma seringa, uma agulha e a embalagem interior da matriz num campo esterilizado.
2. Desinfete as rolhas dos frascos para injetáveis de dibotermína alfa e de solvente.
3. Utilizando as restantes seringa e agulha da embalagem, proceda à reconstituição do frasco para injetáveis de dibotermína alfa com 3,2 ml de solvente. Injete lentamente o solvente no frasco para injetáveis que contém a dibotermína alfa liofilizada. Gire o frasco cuidadosamente para ajudar a reconstituição. Não agite. Inutilize esta seringa e agulha após a utilização.

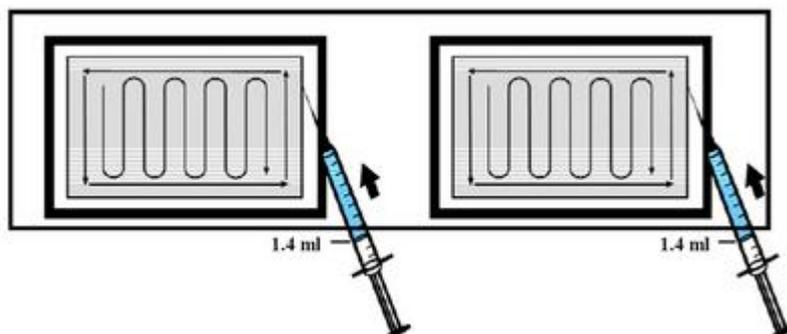


4. Desinfete a rolha do frasco para injetáveis de dibotermína alfa reconstituído.

Em área esterilizada

5. Destaque a embalagem interior das matrizes e conserve as matrizes nos respetivos tabuleiros.

- Utilizando uma técnica de transferência assética e a seringa e agulha do passo 1, retire 2,8 ml da solução de dibotermína alfa reconstituída do frasco para injetáveis no campo não esterilizado, segurando o frasco em posição invertida para facilitar a remoção.
- Conservando a matriz no seu tabuleiro, distribua UNIFORMEMENTE 1,4 ml da solução de dibotermína alfa sobre cada uma das duas matrizes de 2,5 x 5 cm, seguindo o padrão da figura abaixo representada.

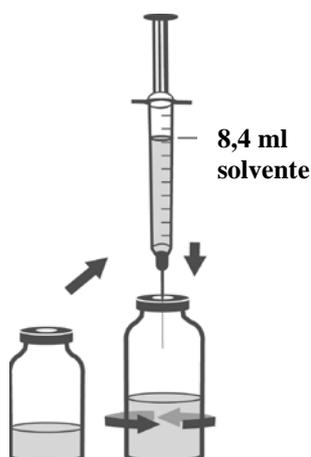


- Aguarde um MÍNIMO de 15 minutos antes de utilizar o produto InductOs preparado. O produto deve ser utilizado no prazo de 2 horas após a preparação.

Embalagem de 12 mg:

Em área não esterilizada

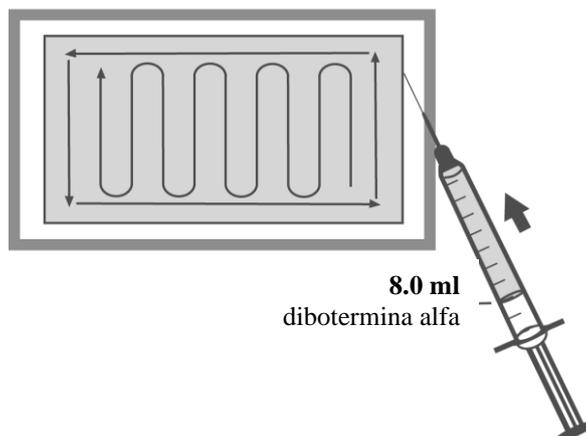
- Utilizando uma técnica assética, coloque uma seringa, uma agulha e a embalagem interior da matriz num campo esterilizado.
- Desinfete as rolhas dos frascos para injetáveis de dibotermína alfa e de solvente.
- Utilizando as restantes seringa e agulha da embalagem, proceda à reconstituição do frasco para injetáveis de dibotermína alfa com 8,4 ml de solvente. Injete lentamente o solvente no frasco para injetáveis que contém dibotermína alfa liofilizada. Gire o frasco cuidadosamente para ajudar a reconstituição. Não agite. Inutilize esta seringa e agulha após a utilização.



- Desinfete a rolha do frasco para injetáveis de dibotermína alfa reconstituído.

Em área esterilizada

5. Destaque a embalagem interior da matriz e conserve a matriz no respectivo tabuleiro.
6. Utilizando uma técnica de transferência asséptica e a seringa e agulha do passo 1, retire 8,0 ml da solução de dibotermína alfa reconstituída do frasco para injetáveis no campo não esterilizado, segurando o frasco em posição invertida para facilitar a remoção.
7. Conservando a matriz no seu tabuleiro, distribua UNIFORMEMENTE a solução de dibotermína alfa sobre a matriz, seguindo o padrão da figura abaixo representada.



8. Aguarde um MÍNIMO de 15 minutos antes de utilizar o produto InductOs preparado. O produto deve ser utilizado no prazo de 2 horas após a preparação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de Setembro de 2002
Data da última renovação: 20 de julho de 2012

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Estão disponíveis materiais educacionais adicionais para os profissionais de saúde nos seguintes URL:
[URL a ser incluído] <e no sítio da internet do <Estado Membro> >.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a:

- aumentar a sensibilização sobre o risco de ossificação heterotópica e o risco potencial de erros de medicação e de utilização incorreta de InductOs e recomendar normas orientadoras sobre como gerir esses riscos.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde InductOs é comercializado, todos os profissionais de saúde que poderão utilizar InductOs recebem o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para os profissionais de saúde

O material educacional para os profissionais de saúde deverá conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
 - Material de formação para os profissionais de saúde
- O material de formação para os profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos chave:
- Descrição detalhada, baseada no RCM, dos procedimentos de administração de InductOs e das medidas que necessitam de ser tomadas para prevenir erros de medicação, utilização incorreta, e para minimizar o risco de ossificação heterotópica.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA A EMBALAGEM DE 4 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

InductOs 1,5 mg/ml pó, solvente e matriz para matriz para implantação
dibotermina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de dibotermina alfa. Após reconstituição, InductOs contém 1,5 mg/ml de dibotermina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes

Pó: sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbato 80

Solvente: água para preparações injetáveis

Matriz: colagénio bovino Tipo I

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, solvente e matriz para matriz para implantação contém:

1 frasco para injetáveis com 4 mg de dibotermina alfa

1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis

2 matrizes estéreis (2,5 x 5 cm)

2 seringas (5 ml)

2 agulhas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Implantação. Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/226/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO PAINEL SUPERIOR DO TABULEIRO PARA A EMBALAGEM DE 4 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml pó, solvente e matriz para matriz para implantação
dibotermina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de dibotermina alfa. Após reconstituição, contém 1,5 mg/ml de dibotermina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes

Pó: sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbato 80

Solvente: água para preparações injetáveis

Matriz: colagénio bovino Tipo I

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, solvente e matriz para matriz para implantação contém:

1 frasco para injetáveis com 4 mg de dibotermina alfa

1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis

2 matrizes estéreis (2,5 x 5 cm)

2 seringas (5 ml)

2 agulhas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Implantação. Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/226/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

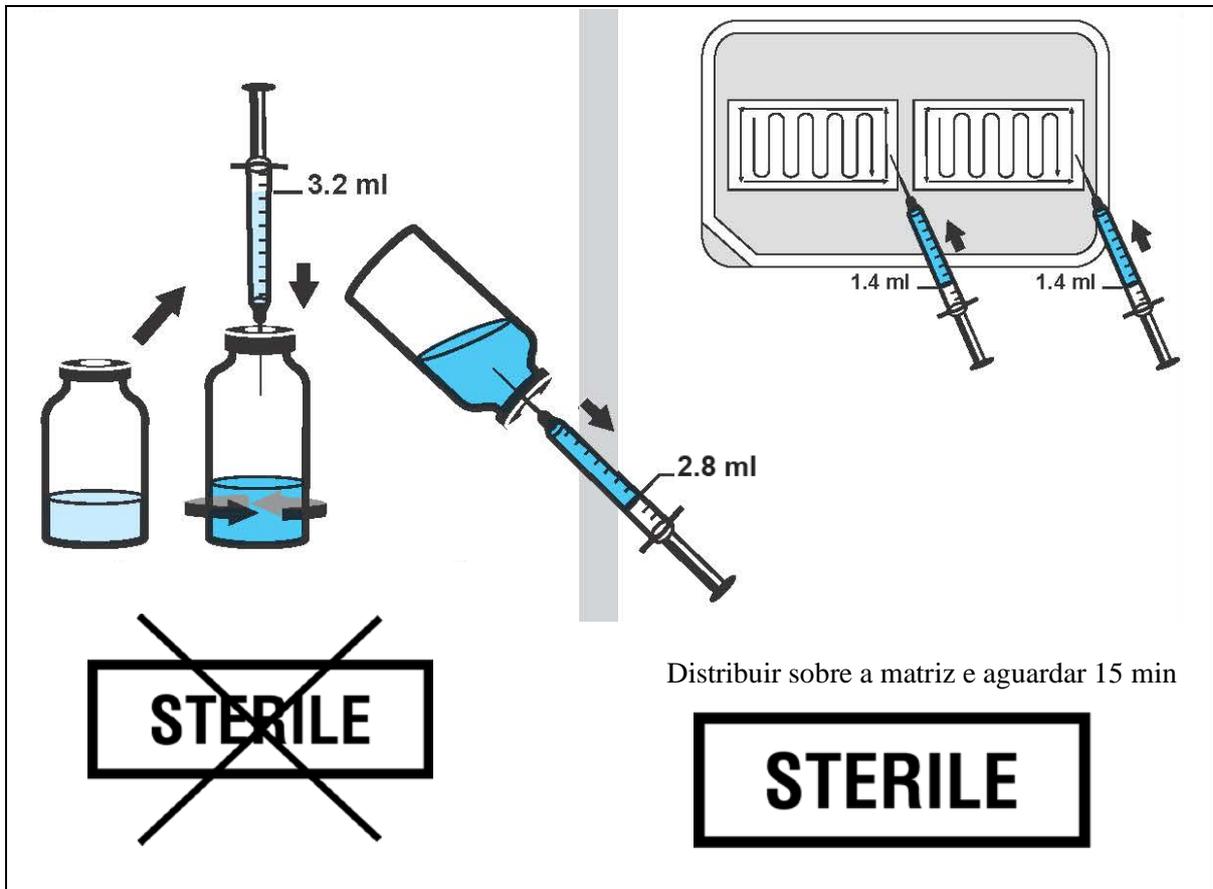
15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO PAINEL INFERIOR DO TABULEIRO PARA A EMBALAGEM DE 4 MG



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PROTEÍNA PARA A EMBALAGEM DE
4 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó para InductOs 1,5 mg/ml
dibotermina alfa
Implantação

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 mg de dibotermina alfa

6. OUTRAS

Medtronic BioPharma B.V.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE PARA A EMBALAGEM DE
4 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para InductOs
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml

6. OUTRAS

Medtronic BioPharma B.V.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA MATRIZ PARA A EMBALAGEM DE 4 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matriz para InductOs 1,5 mg/ml
Colagénio bovino Tipo I

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Implantação. Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL: ver do lado oposto

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: ver do lado oposto

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 matrizes estéreis (2,5 x 5 cm)

6. OUTRAS

LADO OPOSTO

{ número }

{ AAAA MM }

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA A EMBALAGEM DE 12 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

InductOs 1,5 mg/ml pó, solvente e matriz para matriz para implantação
dibotermína alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 12 mg de dibotermína alfa. Após reconstituição, InductOs contém 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes

Pó: sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbatos 80

Solvente: água para preparações injetáveis

Matriz: colagénio bovino Tipo I

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, solvente e matriz para matriz para implantação contém:

1 frasco para injetáveis com 12 mg de dibotermína alfa

1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis

1 matriz estéril (7,5 x 10 cm)

2 seringas (10 ml)

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Implantação. Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/226/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO PAINEL SUPERIOR DO TABULEIRO PARA A EMBALAGEM DE 12 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml pó, solvente e matriz para matriz para implantação
dibotermína alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 12 mg de dibotermína alfa. Após reconstituição, contém 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes

Pó: sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbato 80

Solvente: água para preparações injetáveis

Matriz: colagénio bovino Tipo I

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, solvente e matriz para matriz para implantação contém:

1 frasco para injetáveis com 12 mg de dibotermína alfa

1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis

1 matriz estéril (7,5 x 10 cm)

2 seringas (10 ml)

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Implantação. Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/226/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

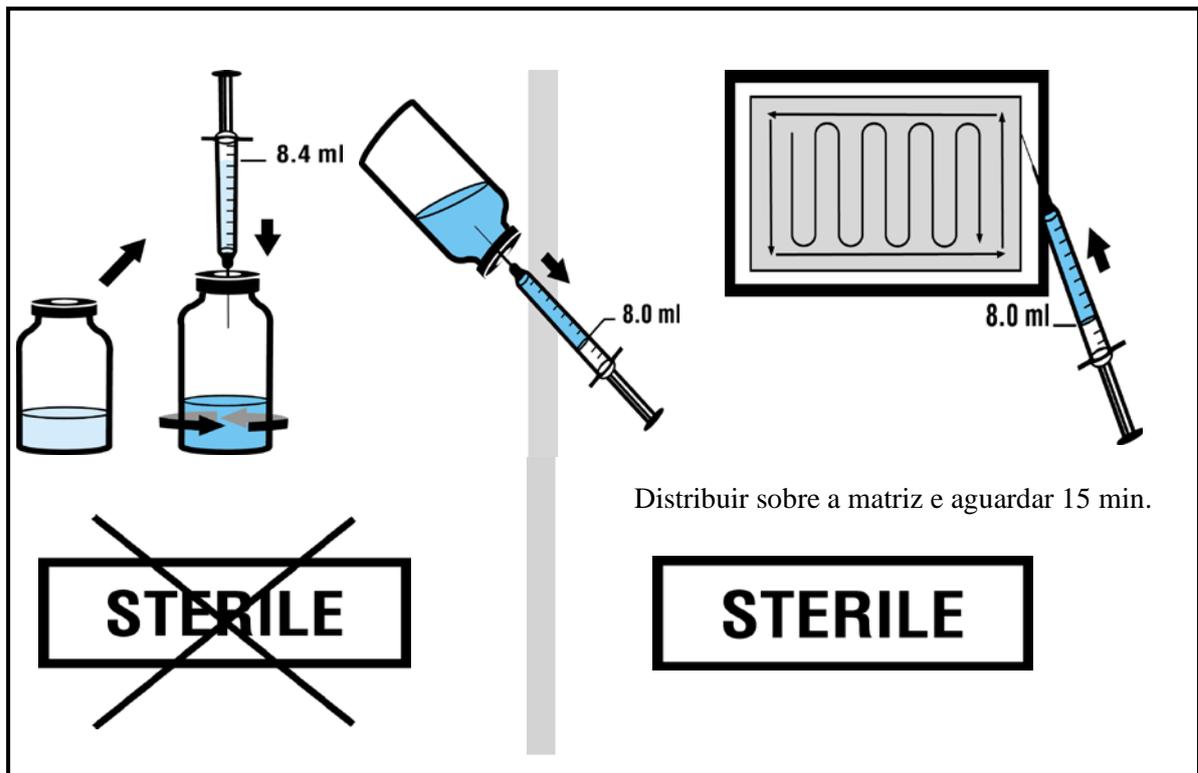
15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO PAINEL INFERIOR DO TABULEIRO PARA A EMBALAGEM DE 12 MG



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PROTEÍNA PARA A EMBALAGEM DE
12 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pó para InductOs 1,5 mg/ml
dibotermina alfa
Implantação

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

12 mg de dibotermina alfa

6. OUTRAS

Medtronic BioPharma B.V.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE PARA A EMBALAGEM DE
12 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para InductOs
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml

6. OUTRAS

Medtronic BioPharma B.V.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA MATRIZ PARA A EMBALAGEM DE 12 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matriz para InductOs 1,5 mg/ml
Colagénio bovino Tipo I

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Implantação. Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL: ver do lado oposto

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: ver do lado oposto

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 matriz estéril (7,5 x 10 cm)

6. OUTRAS

LADO OPOSTO

{ número }

{ AAAA MM }

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

InductOs 1,5 mg/ml pó, solvente e matriz para matriz para implantação dibotermina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é InductOs e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar InductOs
3. Como utilizar InductOs
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar InductOs
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é InductOs e para que é utilizado

O InductOs contém como substância ativa a dibotermina alfa. É uma cópia de uma proteína designada por proteína óssea morfogenética 2 (BMP-2), que é produzida naturalmente pelo organismo e auxilia na formação de novo tecido ósseo.

O InductOs pode ser usado na cirurgia de artrodese da região inferior da coluna ou para tratar fraturas da tibia.

Cirurgia de artrodese da região inferior da coluna

Se tiver muitas dores, devido a um disco danificado na região inferior da sua coluna e outros tratamentos não resultaram, o seu caso pode ser considerado para cirurgia de artrodese da região inferior da coluna. O InductOs é utilizado em alternativa à recolha de um enxerto ósseo da sua anca; isto evita problemas e dor que podem ser causados por uma cirurgia para recolher o enxerto ósseo.

Na cirurgia de artrodese da região inferior da coluna, o InductOs é utilizado em associação com um dispositivo médico que corrige a posição da sua coluna. Se tiver alguma dúvida acerca deste dispositivo médico, consulte o seu médico.

Fraturas da tibia

Se tiver fraturado a tibia, o InductOs é utilizado para ajudar na cicatrização da fratura e para reduzir a necessidade de cirurgias adicionais. É utilizado como complemento ao tratamento e cuidados padrão de fraturas da tibia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar InductOs

Não deve utilizar InductOs

- se tem alergia à dibotermina alfa ou ao colagénio bovino ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se ainda está a crescer (imaturidade esquelética).
- se sofre de uma infeção ativa no local da cirurgia.

- se o seu médico considerar que o fornecimento de sangue no local da fratura é inadequado.
- no tratamento de uma fratura relacionada com uma doença (p.ex., fraturas devido à doença de Paget ou a cancro).
- se tem um cancro diagnosticado ou está a ser tratado a um cancro.

Advertências e precauções

- Deve informar o seu médico caso tenha uma doença autoimune, tal como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren ou dermatomiosite/polimiosite.
- Deve informar o seu médico caso tenha alguma doença óssea.
- Deve informar o seu médico se alguma vez teve cancro.
- O medicamento não deve ser colocado em contacto direto com certos tipos de ossos. O seu cirurgião saberá que ossos evitar.
- A utilização do InductOs pode causar a formação de osso nos tecidos circundantes (ossificação heterotrófica), podendo dar origem a complicações.
- Alguns doentes podem desenvolver dor nervosa devido a acumulação de fluidos localizada, que poderá requerer drenagem ou um procedimento cirúrgico para remoção do fluido.
- Alguns doentes podem desenvolver anticorpos (produzidos pelo seu organismo para combater uma proteína estranha) contra o InductOs. Embora não tenham sido observados efeitos nocivos, desconhecem-se os efeitos a longo prazo.
- Deve informar o seu médico caso tenha doença dos rins ou fígado.
- Foram referidos casos de inchaço localizado, resultando por vezes em dificuldade respiratória, em doentes nos quais o InductOs foi utilizado na cirurgia da região superior da coluna (pescoço). A segurança e eficácia da utilização de InductOs na cirurgia da coluna no pescoço não foram estabelecidas, pelo que o InductOs não deve ser utilizado nesta situação.

Outros medicamentos e InductOs

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação

Desconhecem-se os efeitos de InductOs na gravidez. Não é aconselhada a utilização deste medicamento em mulheres grávidas.

Não se sabe se InductOs passa para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

InductOs não irá afetar a sua capacidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas.

InductOs contém colagénio bovino, uma proteína obtida do gado

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos (produzidos pelo seu organismo para combater uma proteína estranha) contra o colagénio do medicamento. Em estudos clínicos, a presença de anticorpos contra o colagénio não esteve associada a quaisquer efeitos indesejáveis, tais como alergias, nem mostrou diminuir a eficácia de InductOs. Se pensa ter uma reação alérgica ao colagénio, contacte o seu médico.

InductOs contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose máxima (duas embalagens de 12 mg), ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como utilizar InductOs

O médico que vai tratar a sua fratura implantará o InductOs durante a cirurgia. A equipa médica procederá à preparação do InductOs na sala de operações. O pó é dissolvido na água estéril fornecida

para formar uma solução que é usada para embeber a esponja. A esponja embebida é depois implantada onde é necessário que o osso cresça. Com o tempo, a esponja desaparece gradualmente à medida que o osso novo se forma.

Se estiver a ser tratado com InductOs para a artrodese da região inferior da coluna, o seu cirurgião irá remover o disco danificado que está a causar a dor e substituí-lo por um dispositivo médico preenchido com InductOs. O dispositivo médico corrige a posição da sua coluna e o InductOs favorece o crescimento de osso entre as duas vértebras para as fixar permanentemente na posição correta.

Se estiver a ser tratado com InductOs para uma fratura da tíbia, o seu médico colocará cirurgicamente o InductOs à volta do seu osso partido, quando a fratura for tratada. O médico determinará que quantidade de InductOs irá aplicar, dependendo do tamanho da sua fratura e do número de ossos partidos. Habitualmente, é usada uma embalagem de 12 mg, no entanto, podem ser utilizadas no máximo duas embalagens de 12 mg.

4. Efeitos secundários possíveis

Como os demais medicamentos, InductOs pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Informe imediatamente o seu médico ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgências do hospital mais próximo se apresentar inchaço localizado, que pode resultar em dificuldades respiratórias, após InductOs ter sido utilizado na cirurgia da região superior (pescoço) da coluna vertebral. A frequência deste efeito secundário é desconhecida e não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Outros efeitos secundários

Cirurgia de artrodese da região inferior da coluna

Fale com o seu médico se tiver algum dos sintomas seguintes:

- Frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas):
Crescimento ósseo adicional, movimento indesejado do dispositivo médico implantado, acumulação localizada de líquido e dor que irradia das costas para a perna (ciática)
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):
Aumento da degradação do osso

Fraturas da tíbia

Fale com o seu médico se tiver algum dos sintomas seguintes:

- Muito frequente (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Infeção localizada
- Frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas):
Acumulação localizada de líquido
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):
Aumento da degradação do osso

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar InductOs

Não é da sua responsabilidade conservar este produto.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de InductOs

- A substância ativa do InductOs é a dibotermína alfa (também chamada Proteína Óssea Morfogenética recombinante humana-2), 4 mg (embalagem de 4 mg) ou 12 mg (embalagem de 12 mg).
- Os outros componentes são sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbato 80, água para preparações injetáveis e colagénio Tipo I bovino.

Qual o aspeto de InductOs e conteúdo da embalagem

InductOs é fornecido ao seu médico como um conjunto para implantação durante a cirurgia.

- A dibotermína alfa é um pó branco apresentado num frasco para injetáveis de vidro.
- A água para preparações injetáveis é um líquido incolor, límpido, apresentado num frasco para injetáveis de vidro.
- A esponja é branca e é apresentada num blister de plástico.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Medtronic BioPharma B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>