

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

InductOs 12 mg conjunto para implante

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 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

Conjunto para implante.

O conjunto é constituído por um pó branco para solução, um solvente límpido e incolor e uma matriz branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O InductOs está indicado na artrodese de nível único (L4-S1) da coluna lombar anterior 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

O InductOs deve ser utilizado por um cirurgião com especialização adequada.

Posologia

As indicações de preparação para cada conjunto devem ser seguidas, utilizando exatamente a quantidade apropriada de InductOs para a indicação pretendida.

Na ausência de qualquer experiência, não se recomenda o uso repetido do medicamento.

Artrodese cirúrgica da coluna lombar anterior

O número necessário de porções de InductOs é determinado pelo tamanho do Dispositivo Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE utilizado. Com recurso à tabela seguinte, identifique o número de porções 2,5 x 5 cm de InductOs necessário para o tamanho do Dispositivo Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE.

Dimensões do Dispositivo Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE (diâmetro x comprimento)	Número de porções de 2,5 x 5 cm de InductOs por Dispositivo Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE
14 mm x 20 mm	1
14 mm x 23 mm	1
16 mm x 20 mm	1
16 mm x 23 mm	2
16 mm x 26 mm	2
18 mm x 23 mm	2
18 mm x 26 mm	2

Fraturas agudas da tibia

O número de conjuntos de InductOs a utilizar e o volume de InductOs a implantar são determinados 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 um conjunto. A dosagem máxima de InductOs é limitada a 2 conjuntos.

População pediátrica

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

Modo de administração

O produto reconstituído é administrado por implantação.

Durante a preparação, manuseamento e implantação do produto, evite a perda excessiva de líquido do InductOs. Não comprima.

Para obter instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, consulte a secção 6.6.

Artrodese cirúrgica da coluna lombar anterior

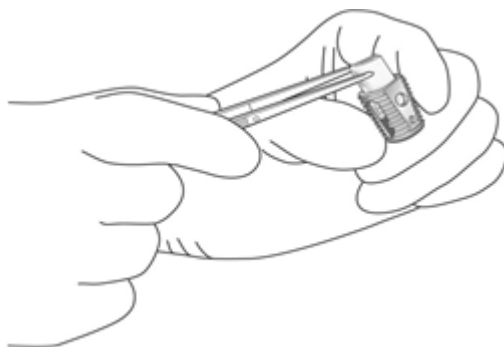
Nesta indicação o InductOs deve ser utilizado com o Dispositivo Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE e não isoladamente.

O incumprimento das instruções de preparação do produto do InductOs pode comprometer a sua segurança e efectividade. Deve ter-se cuidado e precaução para evitar o sobre-enchimento do construído e/ou do espaço intervertebral (ver secção 4.4).

Pré-Implantação

Corte a matriz molhada de InductOs em 6 porções iguais (aproximadamente 2,5 x 5 cm). Durante o corte e manuseamento evite a perda excessiva de líquido do InductOs. Não comprima.

Utilizando uma pinça para evitar uma compressão excessiva, enrole cuidadosamente o número necessário de porções de InductOs para cada dispositivo LT-CAGE e insira cada rolo no Dispositivo Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE correspondente, como demonstrado na figura abaixo.



Implantação

O material do disco e as porções cartilaginosas das placas terminais vertebrais devem ser removidos preservando as porções corticais das placas terminais de acordo com a prática padrão.

Para instruções de implantação do Dispositivo Cônico de Artrodese Lombar LT-CAGE, consulte o folheto informativo do dispositivo LT-CAGE.

Pós-Implantação

Após a implantação de InductOs e do dispositivo LT-CAGE o espaço intervertebral não deve ser irrigado.

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

Instruções de utilização nas fraturas agudas da tíbia

Pré-Implantação

- Obtenha a redução definitiva da fratura, fixação e hemostase antes da implantação de InductOs.
- InductOs não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preencher espaços na presença de forças de compressão.
- Dobre ou corte o InductOs conforme necessário antes de proceder à implantação. Caso a extensão cirúrgica obrigue a que seja necessário utilizar apenas uma parte do produto, prepare em primeiro lugar a totalidade do produto InductOs (ver secção 6.6), corte o produto com as dimensões pretendidas e rejeite a parte não utilizada.

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. Coloque InductOs de maneira a envolver a zona de fratura e a estabelecer bom contacto com os principais fragmentos proximal e distal. Não é necessário sobrepor o conteúdo de vários conjuntos para se obter o efeito desejado.

Consoante a geometria da fratura, o InductOs pode ser colocado num espaço não preenchido (ligeiramente comprimido), dobrado, enrolado ou amarrotado.

Pós-Implantação

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

Se for necessário um dreno cirúrgico, coloque o dreno 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 Contra-indicações

InductOs está contra-indicado 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 do InductOs pode comprometer a sua segurança e efetividade. Deve ter-se cuidado e precaução para evitar o sobre-enchimento do construído e/ou do espaço intervertebral.

Cirurgia da coluna cervical

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. A segurança e eficácia da utilização de InductOs na cirurgia da coluna cervical não foi estabelecida, pelo que o InductOs não deve ser utilizado nesta situação.

Malignidades

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

Formação de coleções de fluidos

Foi notificada a formação de coleções de fluidos (pseudoquistos, edema localizado, derrame no local do implante), por vezes encapsulados, nalguns casos causando a compressão de nervos e dor, em doentes submetidos a cirurgia da coluna, associada à utilização do InductOs. Muitas destas notificações ocorreram quando o InductOs foi utilizado em abordagens/dispositivos que não os autorizados ou de forma diferente das instruções de utilização. A intervenção clínica (aspiração e/ou remoção cirúrgica) pode ser necessária caso os sintomas persistam (ver secção 4.8).

Reabsorção óssea

InductOs pode provocar inicialmente reabsorção do osso trabecular circundante. 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. Quando InductOs foi utilizado com o dispositivo LT-CAGE (secção 4.2) em ensaios clínicos para artrodese da coluna lombar anterior, a frequência e a gravidade da reabsorção óssea, evidenciada por radiolucência e/ou migração do dispositivo, foi semelhante à observada em doentes tratados com enxerto ósseo autogéneo.

Ossificação heterotópica

A utilização do InductOs pode provocar ossificação heterotópica nos tecidos circundantes, que poderão dar origem a complicações. Observou-se formação óssea exuberante no local de implantação e formação óssea ectópica.

Compressão do nervo

Foi notificada compressão do nervo associada a formação óssea ectópica com o uso de InductOs (ver secção 4.8). Pode ser necessária intervenção cirúrgica adicional.

Migração do dispositivo

A migração do dispositivo pode ocorrer após a utilização de InductOs na cirurgia de artrodese da coluna, podendo ser necessário uma cirurgia de correção (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, 0,7% dos doentes tratados com InductOs desenvolveram anticorpos *versus* 0,8% dos doentes tratados com enxerto ósseo autogéneo. Em estudos de fratura aguda da tíbia, 4,4% dos doentes tratados com InductOs desenvolveram anticorpos *versus* 0,6% no grupo de controlo.

Anticorpos anti-colagénio Tipo I bovino: Em estudos de artrodese da coluna lombar anterior, 19% dos doentes tratados com InductOs desenvolveram anticorpos ao colagénio Tipo I bovino *versus* 13% dos doentes tratados com enxerto ósseo autogéneo. Em estudos de fratura aguda da tíbia, 15,7% dos doentes tratados com InductOs desenvolveram anticorpos ao colagénio Tipo I bovino *versus* 11,8% dos doentes do grupo de controlo. Em qualquer das duas indicações, nenhum dos doentes que apresentaram o teste positivo para anticorpos anti-colagénio Tipo I bovino desenvolveu anticorpos para o colagénio Tipo I humano.

Embora os estudos clínicos não tenham revelado uma clara 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. Deve prestar-se particular atenção aos riscos e benefícios nos doentes que tenham sido previamente tratados com colagénio injetável (ver secção 4.3). Nos casos em que se suspeita de um efeito indesejável de natureza imunológica, deve avaliar-se a possibilidade de ocorrência de uma resposta imunitária ao produto.

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 reumatóide, 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 ou renal. Em relação a todos estes grupos de doentes, 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 (2 conjuntos), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Advertências e precauções especiais de utilização específicas para a artrodese da coluna lombar anterior

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

- utilizado com implantes de coluna que não o dispositivo LT-CAGE
- implantado em locais na coluna lombar inferior que não L4 - S1
- utilizado em técnicas cirúrgicas que não a técnica de abordagem anterior aberta ou laparoscópica anterior

Quando a doença degenerativa dos discos foi tratada com um procedimento de artrodese posterior intercorporal lombar com estruturas cilíndricas roscadas e dibotermína alfa, foi observada, em algumas situações, formação óssea posterior.

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

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 (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 tibia foi obtida apenas em ensaios clínicos controlados, nos quais se procedeu ao tratamento de fraturas expostas da tibia 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 tibia.

InductOs não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preenchimento de espaços 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.

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 dibotermína alfa é uma proteína e não foi identificada na circulação sistémica.

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

Foi demonstrado em ensaios clínicos nas fraturas agudas da tibia que o número de doentes tratados concomitantemente com InductOs e anti-inflamatórios não esteróides durante 14 dias consecutivos, que apresentaram acontecimentos adversos ligeiros a moderados relacionados com o processo de cura da ferida (por ex., drenagem da ferida), foi maior do que o número de doentes tratados exclusivamente com InductOs. Embora a evolução dos doentes não fosse afetada, não se poderá excluir a possibilidade de se verificar uma interação entre os anti-inflamatórios não esteróides e o InductOs.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e mulheres com potencial para engravidar

Não existem dados suficientes sobre a utilização da dibotermína alfa em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Foram realizados estudos em animais que não excluem os efeitos dos anticorpos anti-dibotermína alfa

no desenvolvimento embrio-fetal (ver secção 5.3). Desconhecem-se os riscos para o feto associados ao potencial desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para a dibotermína alfa, pelo que o InductOs não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário (ver secção 4.4). As mulheres com possibilidade de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz até aos 12 meses após o tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se a dibotermína alfa é excretada no leite materno humano. A excreção da dibotermína alfa não foi estudada em animais. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com InductOs.

Fertilidade

Não foi detetado qualquer efeito na fertilidade nos estudos com animais. Não estão disponíveis dados clínicos, pelo que se desconhece o potencial risco para os humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que InductOs não possui qualquer efeito sistémico, prevê-se que InductOs não tenha ou tenha uma influência insignificante na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o uso de InductOs foram a neuralgia na cirurgia da coluna vertebral e a infeção localizada na reparação da fratura da tibia. 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 1600 doentes receberam InductOs. Nos estudos realizados em fraturas de ossos longos, mais de 485 doentes foram tratados com InductOs. Nos estudos da coluna vertebral, quase 900 doentes foram tratados com InductOs. O último grupo de doentes participou 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		Migração do dispositivo ^{1*}	Edema localizado* Pseudoquisto* Derrame no local do

			implante*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Ossificação extraesquelética, Calcificação heterotópica pós-operatória, aumento da formação óssea (<i>Formação de osso ectópico</i>) ^{1*} Dor lombar ¹ Problemas ósseos ¹	Osteólise* Aumento da reabsorção óssea*
Doenças do sistema nervoso	Neuralgia ¹		Radiculite ¹
Infeções e infestações	Infeção localizada ^{2*}		

¹ Observados durante a utilização na artrodese da coluna lombar anterior

² Observada durante a utilização em fraturas agudas da tibia

* Informações adicionais fornecidas abaixo

Descrição de reações adversas selecionadas

Remodelação óssea

Como parte do mecanismo de ação farmacológico do InductOs 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, estes processos podem levar a complicações tais como compressão de nervos (devido a formação de osso ou calcificação heterotópica) ou migração do dispositivo (associada com reabsorção óssea ou osteólise).

Infeção localizada

A infeção localizada específica do membro fraturado ocorreu com muita frequência (>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 de um estudo foram semelhantes (21% versus 23%, respetivamente).

Coleção de fluidos (edema localizado, pseudoquisto, derrame no local do implante)

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

O edema localizado é observado com muita frequência quando InductOs é 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).

4.9 Sobredosagem

A utilização de InductOs em doentes submetidos a cirurgia da coluna cervical, em concentrações ou quantidades superiores às recomendadas na secção 4.2 para as indicações aprovadas, esteve associada a notificações de edema localizado (ver secção 4.4).

No caso dos doentes tratados com concentrações ou quantidades superiores às recomendadas, o tratamento deve ser de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

A dibotermína alfa é uma proteína osteoindutora que induz a formação de tecido ósseo novo no local de implantação. A dibotermína alfa 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 remodelação da trabécula óssea circundante ocorre de acordo com as forças biomecânicas aplicadas sobre ela. 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 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 pré-clínicos indicaram que, em caso de fratura, o osso induzido pelo InductOs pode reparar-se não se diferenciando do osso nativo.

Os estudos pré-clínicos sugeriram que a formação óssea promovida por InductOs constitui um processo auto-limitativo, formando um volume de osso bem definido. Esta auto-limitação deve-se, provavelmente, à perda de dibotermína 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.

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

Informação farmacodinâmica específica de estudos de artrodese da coluna lombar anterior

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 Cónico de Artrodese Lombar LT-CAGE preenchido com InductOs ou com enxerto ósseo autogéneo retirado da crista ilíaca.

Aos 24 meses pós-cirurgia o InductOs demonstrou ser estatisticamente não inferior ao enxerto ósseo autogéneo. A taxa de sucesso para a artrodese determinada radiologicamente foi de 94,4% para o InductOs *versus* 88,9% (IC bilateral a 95% da diferença: -1,53, 12,46) para o enxerto ósseo autogéneo. Para a dor e incapacidade (pontuação Oswestry) a taxa de sucesso foi de 72,9% *versus* 72,5% (IC bilateral a 95% da diferença: -11,2, 12,0). Um objetivo com múltiplos componentes, conhecido como sucesso global, foi a variável primária do estudo. O sucesso global consiste na eficácia primária e considerações de segurança seguintes:

1. Artrodese demonstrada radiograficamente
2. Melhoria da dor/incapacidade de Oswestry
3. Manutenção ou melhoria do estado neurológico
4. Inexistência de acontecimentos adversos de Grau 3 ou 4, classificados como associados ao implante ou associados ao implante/procedimento cirúrgico

5. Inexistência de procedimentos cirúrgicos adicionais realizados que tenham sido classificados como “falha”.

Aos 24 meses após a cirurgia a taxa de sucesso final foi de 57,5% para o InductOs *versus* 55,8% (IC bilateral a 95% da diferença: -10,72, 14,01) para o enxerto ósseo autogéneo.

Um estudo adicional, não comparativo, em 134 doentes tratados com procedimentos de artrodese anterior dos corpos intervertebrais através de uma técnica cirúrgica laparoscópica, apresentou taxas de sucesso semelhantes de 92,9% para artrodese, 85,6% para dor e incapacidade e 90,3% para estado neurológico. O estudo confirmou a aplicabilidade da artrodese da coluna lombar anterior utilizando o InductOs através de técnicas laparoscópicas de implantação cirúrgica.

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 tibia, 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 diboterminalfa alfa radiomarcada, o tempo médio de permanência no local de implantação foi de 4 a 8 dias. Os níveis mais elevados de diboterminalfa alfa circulante (0,1% da dose implantada) foram observados até 6 horas após a implantação. Quando injetada por via intravenosa, a semi-vida terminal de diboterminalfa alfa foi de 16 minutos no rato e de 6,7 minutos no macaco cinomolgo. Conclui-se assim que, no local da implantação, a diboterminalfa alfa é lentamente libertada da matriz e rapidamente eliminada ao entrar na circulação sistêmica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Em estudos de toxicidade reprodutiva realizados em ratos, em que a diboterminalfa alfa foi administrada por via intravenosa para maximizar a exposição sistêmica, 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-diboterminalfa em coelhas grávidas após a hiperimunização com a diboterminalfa alfa para induzir experimentalmente anticorpos anti-BMP-2. 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. Outros estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, toxicidade materna, letalidade embrionária ou fetotoxicidade.

O InductOs não foi testado quanto à carcinogenicidade *in vivo*. A diboterminalfa alfa demonstrou exercer efeitos variáveis sobre linhas celulares de tumores humanos *in vitro*. Embora os dados *in vitro* disponíveis sugiram um baixo potencial de promoção do crescimento tumoral, o uso de InductOs está contra-indicado em doentes com neoplasias malignas ativas ou em doentes submetidos a um tratamento antineoplásico (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. Desconhece-se o significado destes resultados para o ser humano.

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

Cada conjunto de InductOs é constituído por:

- 12 mg de pó de dibotermína alfa esterilizada num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) de 20 ml, com rolha de borracha bromobutílica, selada com uma película de alumínio destacável e uma tampa de plástico.
- Solvente para reconstituição num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) de 10 ml, com rolha de borracha bromobutílica, selada com uma película de alumínio destacável e uma tampa de plástico.
- Uma matriz esterilizada num blister de cloreto de polivinilo (PVC) selado com película de Tyvek.
- Duas seringas de 10 ml esterilizadas descartáveis de polipropileno.
- Duas agulhas esterilizadas (aço inoxidável).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

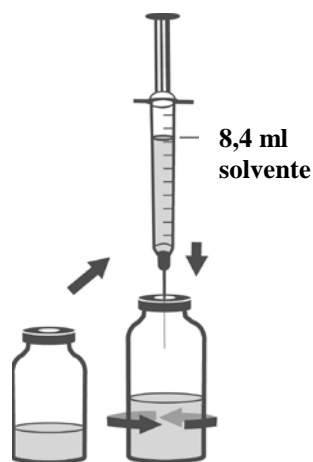
InductOs é preparado imediatamente antes da utilização. A dibotermína alfa só pode ser utilizada com o solvente e a matriz que a acompanham, fornecidos no conjunto InductOs.

Após a preparação, InductOs contém dibotermína alfa numa concentração de 1,5 mg/ml (12 mg por frasco para injetáveis). O InductOs não deve ser utilizado em concentrações superiores a 1,5 mg/ml (ver secção 4.9).

Preparação do produto

Em área não esterilizada

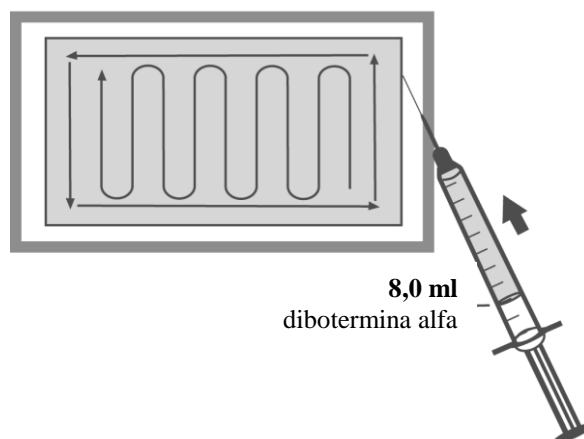
1. Utilizando uma técnica assética, coloque uma seringa, uma agulha e a embalagem interior da matriz num campo esterilizado.
2. Desinfete as rolhas dos frascos para injetáveis de dibotermína alfa e de solvente.
3. Utilizando as restantes seringa e agulha do conjunto, proceda à reconstituição do frasco 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.



4. Desinfete a rolha do frasco para injetáveis de dibotermina 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 ml da solução de dibotermina 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 dibotermina 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.

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

9. Siga as instruções relevantes para a cirurgia planejada – artrodese da coluna lombar anterior ou tratamento da fratura aguda da tíbia.

Os produtos não utilizados ou os 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

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:

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>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Wyeth BioPharma
One Burtt Road
Andover
Massachusetts 01810
EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) 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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância <e no Plano de Acompanhamento da Eficácia>, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

RPS

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir os requisitos de referência até decisão contrária, por parte do CHMP

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO CONJUNTO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

InductOs 12 mg conjunto para implante
dibotermina alfa

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

Cada conjunto contém 12 mg de dibotermina alfa. Após reconstituição, InductOs contém 1,5 mg/ml de dibotermina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbato 80
Solvente: água para preparações injetáveis
Matriz: colagénio Tipo I bovino

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

O conjunto para implante contém:
1 frasco para injetáveis de 12 mg de dibotermina alfa pó para solução
1 frasco para injetáveis de solvente para dibotermina alfa (10 ml de água para preparações injetáveis)
1 matriz estéril de 7,5 x 10 cm
2 seringas de 10 ml esterilizadas
2 agulhas de calibre 20 esterilizadas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Conjunto para implantação e utilização única apenas. Leia o Resumo das Características do Medicamento incluso antes da utilização. Consultar o folheto informativo 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**

justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO PAINEL SUPERIOR DO TABULEIRO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

InductOs 12 mg conjunto para implante
dibotermína alfa

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

Cada conjunto contém 12 mg de dibotermína alfa. Após reconstituição, contém 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: sacarose, glicina, ácido glutâmico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e polissorbato 80
Solvente: água para preparações injetáveis
Matriz: colagénio Tipo I bovino

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

O conjunto para implante contém:
1 frasco para injetáveis de 12 mg de dibotermína alfa pó para solução
1 frasco para injetáveis de solvente para dibotermína alfa (10 ml de água para preparações injetáveis)
1 matriz estéril de 7,5 x 10 cm
2 seringas de 10 ml esterilizadas
2 agulhas de calibre 20 esterilizadas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Conjunto para implantação e utilização única apenas. Leia o Resumo das Características do Medicamento incluso antes da utilização.

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

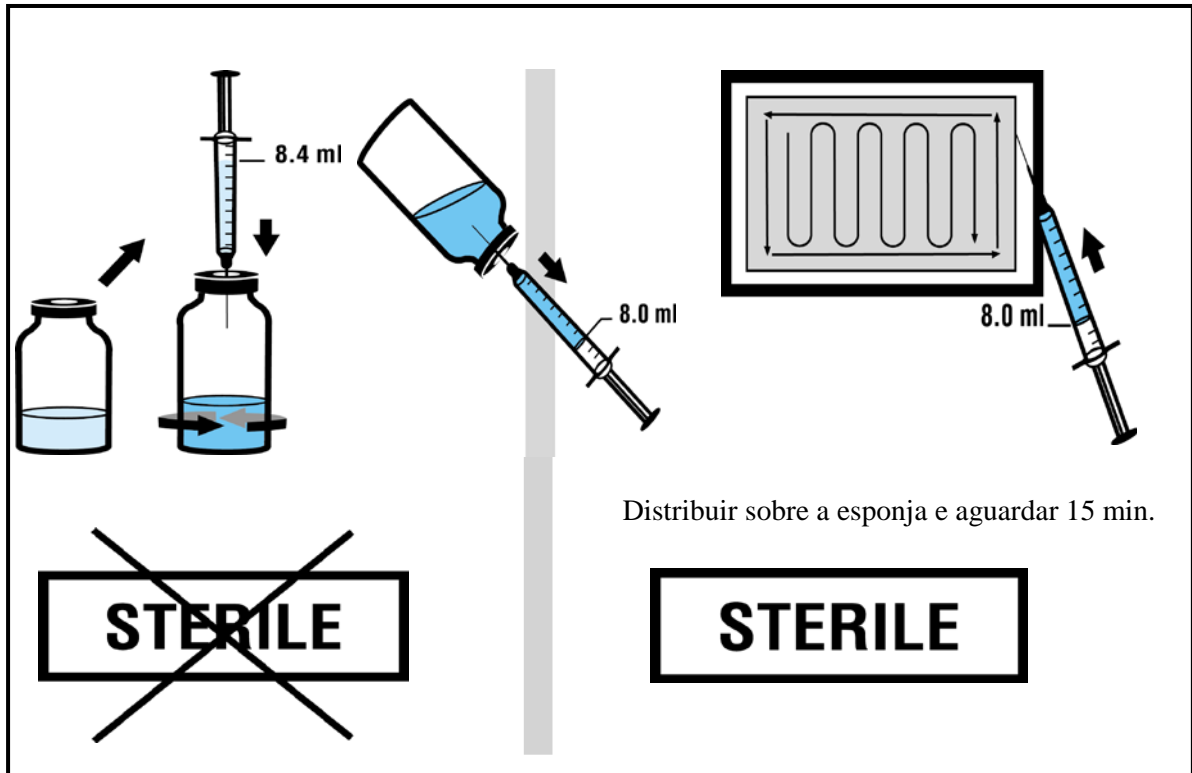
14. CLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO PAINEL INFERIOR DO TABULEIRO



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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PROTEÍNA

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

Pó para InductOs 12 mg conjunto para implante
dibotermína alfa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o Resumo das Características do Medicamento incluso antes da utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

12 mg de dibotermína alfa; após reconstituição contém 1,5 mg/ml.

6. OUTRAS

Medtronic BioPharma B.V.

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE

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

Solvente para InductOs
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o Resumo das Características do Medicamento incluso antes da utilização

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matriz para InductOs 12 mg conjunto para implante
Colagénio Tipo I bovino

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Conjunto para implantação e utilização única apenas. Leia o Resumo das Características do Medicamento incluso antes da utilização.

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 12 mg conjunto para implante 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.

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 uma estrutura metálica que corrige a posição da sua coluna. Se tiver alguma dúvida acerca desta estrutura metálica, 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 auto-imune, tal como artrite reumatóide, 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 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.
- Alguns doentes podem desenvolver dor nervosa, devido a coleções de fluidos localizadas, que poderá requerer drenagem ou um procedimento cirúrgico para remoção do fluido.
- Foram referidos casos de inchaço localizado, resultando por vezes em dificuldades respiratórias, 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 cervical 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. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. O seu médico deverá aconselhá-la a utilizar métodos contraceptivos durante 1 ano após ter sido tratada com InductOs.

Não se sabe se InductOs passa para o leite materno. O tratamento com InductOs não é recomendado em mães que estejam a amamentar lactentes. Peça aconselhamento ao seu médico antes de amamentar o seu filho.

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 (2 conjuntos), ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como utilizar InductOs

O médico que vai tratar a sua fratura irá administrar o InductOs durante a cirurgia. A equipa médica procederá à preparação do InductOs na sala de operações.

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 duas estruturas metálicas preenchidas com InductOs. As estruturas metálicas corrigem a posição da sua coluna e o InductOs favorece o crescimento de osso entre as duas vértebras para as unir 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 quantos conjuntos de InductOs irá aplicar, dependendo do tamanho da sua fratura e do número de ossos partidos. Habitualmente, é usado um conjunto, no entanto, podem ser utilizados no máximo dois conjuntos.

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:

- Muito frequente (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):
Dor no nervo
- Frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas):
Dor lombar, problemas ósseos, crescimento ósseo adicional e movimento indesejado do dispositivo metálico
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):
Acumulação localizada de líquido, aumento da degradação do osso e inflamação do nervo

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
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):
Acumulação localizada de líquido e aumento da degradação do osso

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

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 (Proteína Óssea Morfogénica recombinante humana-2), 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. O conjunto contém 12 mg de pó de dibotermína alfa, um solvente (água) e uma esponja, que é feita a partir de uma proteína chamada colagénio obtida a partir de gado bovino (também denominada colagénio Tipo I bovino). A dibotermína alfa é fornecida no conjunto sob a forma de pó branco.

Para utilização durante a cirurgia, deve ser dissolvido na água fornecida para formar uma solução que é usada para embeber a esponja. A esponja embebida pode depois ser colocada onde se pretende que o osso cresça. Gradualmente, a esponja e a solução de dibotermína alfa vão desaparecendo à medida que o osso se forma.

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>