

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 4 mg (envase de 4 mg) o 12 mg (envase de 12 mg) de dibotermína alfa. Cuando se reconstituye, InductOs contiene 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

Dibotermína alfa (proteína morfogenética ósea recombinante humana-2, rhBMP-2) es una proteína humana derivada de una línea celular de ovario de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación.

El polvo es blanco. El disolvente es un líquido transparente e incoloro. La matriz es blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

InductOs está indicado en la fusión intersomática lumbar de un único nivel como sustituto del injerto de hueso autógeno en adultos con discopatía degenerativa que han sido sometidos a tratamiento no quirúrgico durante al menos 6 meses.

InductOs está indicado en el tratamiento de fracturas agudas de tibia en adultos, como adyuvante al tratamiento estándar consistente en la reducción de la fractura abierta y la fijación de clavos intramedulares no fresados.

Ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

InductOs debe ser utilizado por un cirujano adecuadamente cualificado.

Posología

InductOs se debe preparar siguiendo exactamente las instrucciones de preparación (ver sección 6.6).

La dosis adecuada depende del volumen de matriz humedecida necesaria para la indicación prevista.

Si el entorno quirúrgico requiere que se utilice solamente una porción del producto, se debe cortar la matriz humedecida hasta obtener el tamaño deseado y la porción sin usar se debe desechar.

Tabla de dosificación para el envase de 4 mg de InductOs

Matrices humedecidas de InductOs (envase de 4 mg)	Dimensiones de la matriz humedecida	Volumen de la matriz humedecida	Concentración de la matriz humedecida	Dosis de diboterminalfa
1 matriz	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
2 matrices	2 x (2,5 cm x 5 cm)	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg

Tabla de dosificación para el envase de 12 mg de InductOs

Porción de la matriz humedecida de InductOs (envase de 12 mg)	Dimensiones de la matriz humedecida	Volumen de la matriz humedecida	Concentración de la matriz humedecida	Dosis de diboterminalfa
1/6 de la matriz	2,5 cm x 5 cm	1,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	2 mg
1/3 de la matriz	2,5 cm x 10 cm	2,7 cm ³	1,5 mg/cm ³	4 mg
2/3 de la matriz	5 cm x 10 cm	5,3 cm ³	1,5 mg/cm ³	8 mg
Matriz entera	7,5 cm x 10 cm	8 cm ³	1,5 mg/cm ³	12 mg

Cirugía de fusión intersomática lumbar

El volumen necesario de InductOs depende del espacio intervertebral, así como del tamaño, la forma y el volumen interno de los dispositivos de fusión intersomática lumbar que se esté utilizando. Se debe evitar comprimir el producto o sobrellenar el volumen previsto para la formación de nuevo tejido óseo (ver sección 4.4).

Generalmente, la dosis de InductOs que se utiliza en el espacio intervertebral es de 4 mg (2,7 cm³ de matriz humedecida). La dosis máxima en el espacio intervertebral está establecida en 8 mg (5,3 cm³ de matriz humedecida). InductOs se debe colocar en los dispositivos de fusión intersomática lumbar o en la parte anterior del espacio intervertebral.

Cirugía de las fracturas agudas de tibia

El volumen de InductOs adecuado para el implante viene determinado por la anatomía de la fractura y por la capacidad para cerrar la herida sin compactar ni comprimir demasiado el producto.

Generalmente, cada fractura se trata con el contenido de un envase de 12 mg. La dosis máxima está establecida en 24 mg (2 envases de matrices enteras de 12 mg).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de InductOs en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

El medicamento se administra mediante implantación.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. Si la administración de InductOs no se realiza siguiendo las instrucciones, la seguridad y la eficacia del producto pueden verse comprometidas.

Se deben utilizar unas pinzas para manipular InductOs. Durante la manipulación e implantación, reduzca al mínimo la pérdida de líquido de la matriz. No lo exprima.

Cirugía de fusión intersomática lumbar

Para esta indicación InductOs no debe usarse solo, sino que debe hacerse junto con uno o más dispositivos de fusión intersomática lumbar autorizados (con marcado “CE”). Se ha demostrado su compatibilidad con el titanio, la polietileno tereftalato (PEEK) y el aloinjerto.

Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar el sobrellenado del dispositivo de fusión intersomática lumbar y/o la parte anterior del espacio intervertebral (ver sección 4.4).

Pre-implante

Envase de 4 mg:

La matriz está precortada en 2 piezas de 2,5 x 5 cm cada una.

Envase de 12 mg:

La matriz es una 1 pieza de 7,5 cm x 10 cm. La matriz humedecida se debe cortar en 6 partes iguales (aproximadamente de 2,5 x 5 cm) para facilitar la selección de la dosis. Las partes seleccionadas se pueden recortar aún más, si fuera necesario.

El volumen de InductOs correspondiente al volumen interno del dispositivo de fusión intersomática lumbar se debe introducir en la parte hueca del dispositivo con cuidado y sin comprimirlo demasiado.

Implante

De conformidad con la práctica habitual, es preciso eliminar el material discal y las partes cartilaginosas de los platillos vertebrales, preservando las porciones corticales de los platillos y se debe alcanzar la hemostasis (ver sección 4.5).

Para las instrucciones sobre cómo implantar el dispositivo de fusión intersomática lumbar, consulte las instrucciones de uso del fabricante.

InductOs no se debe implantar posterior al dispositivo de fusión intersomática lumbar donde se puede acceder de forma directa al conducto vertebral y/o a la(s) raíz(es) nerviosa(s). Si hay riesgo de que se produzca una filtración en el conducto vertebral y la raíz nerviosa, se debe recrear una barrera física entre la matriz y el tejido neurológico usando, por ejemplo, hueso local o aloinjerto (ver sección 4.5).

Post-implante

Una vez que InductOs y los dispositivos de fusión intersomática lumbar hayan sido implantados, no debe irrigarse el interior del espacio intervertebral. Fuera del espacio intervertebral, debe irrigarse el campo quirúrgico cuando sea necesario, y debe eliminarse cualquier pérdida de líquido de la matriz humedecida.

Si se requiere un drenaje quirúrgico, este debe colocarse lejos del lugar del implante o, preferiblemente, en una capa más superficial al lugar de implantación.

Cirugía para fracturas agudas de tibia

Pre-implante

Debe alcanzarse la reducción, fijación y hemostasis definitiva de la fractura antes de la implantación de InductOs.

InductOs debe doblarse o cortarse según sea necesario antes del implante.

Implante

InductOs se implanta después de completar el tratamiento estándar de la fractura y de la herida quirúrgica (es decir, en el momento del cierre de los tejidos blandos).

En la medida de lo posible, la superficie accesible de la fractura (líneas y defectos de fractura) debe quedar cubierta con InductOs. InductOs debe colocarse de forma que cubra toda la región de la fractura y que establezca un buen contacto con los principales fragmentos proximales y distales.

InductOs puede colocarse en el hueco (sin comprimir o compactar demasiado), doblado, enrollado o de forma envolvente, según precise la geometría de la fractura. InductOs no proporciona estabilidad mecánica y no debe utilizarse para rellenar un hueco en presencia de fuerzas compresivas.

Post-implante

Una vez que InductOs haya sido implantado, no debe irrigarse la herida.

Si se requiere un drenaje quirúrgico, este debe colocarse lejos del lugar del implante o, preferiblemente, en una capa más superficial al lugar de implantación.

Para conseguir la máxima eficacia posible, es importante conseguir la cobertura completa del tejido blando después de la implantación de InductOs.

4.3 Contraindicaciones

InductOs está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Inmadurez esquelética.
- Cualquier enfermedad oncológica activa o pacientes que estén siguiendo tratamiento como consecuencia de una enfermedad oncológica.
- Una infección activa en el lugar de la operación.
- Síndrome compartimental persistente o secuelas neurovasculares del síndrome compartimental.
- Fracturas patológicas como las observadas en (pero no limitadas a) la enfermedad de Paget o en huesos metastásicos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El seguimiento incorrecto de las instrucciones de preparación del medicamento de la sección 6.6 y de la forma de administración de la sección 4.2 puede comprometer la seguridad y la eficacia de InductOs.

Cirugía de columna cervical

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de InductOs en la cirugía de columna cervical y, por lo tanto, InductOs no debe utilizarse en este tipo de cirugía. Se han notificado casos de edema localizado asociado al uso de InductOs en pacientes sometidos a cirugía de columna cervical. El edema fue de aparición tardía y se produjo normalmente en la primera semana tras la operación. En algunos casos, el edema fue lo suficientemente grave como para comprometer las vías respiratorias.

Neoplasia maligna

InductOs no debe ser utilizado en pacientes con antecedentes o sospecha clínica de neoplasia en el lugar de aplicación (ver sección 4.3).

Osificación heterotópica

La utilización de InductOs puede producir osificación heterotópica en el lugar de la implantación y/o en los tejidos circundantes, que puede dar lugar a complicaciones.

Aumento de la resorción ósea

InductOs puede producir una resorción inicial del hueso trabecular circundante que queda evidenciada por la aparición de radiotransparencia. Por tanto, en ausencia de datos clínicos, el producto no debe utilizarse en aplicaciones directas sobre el hueso trabecular donde una resorción ósea transitoria puede crear un riesgo de fragilidad ósea (ver sección 4.8).

Formación de acumulaciones líquidas

La utilización de InductOs se ha relacionado con notificaciones de formación de acumulaciones líquidas (pseudoquistes, edema localizado, derrame en el lugar de la implantación), en ocasiones encapsuladas, que, en algunos casos, producen compresión nerviosa y dolor. Si los síntomas persisten, puede requerirse una intervención clínica (aspiración y/o retirada mediante cirugía) (ver sección 4.8).

Respuesta inmunitaria

Se ha descubierto que tanto dibotermína alfa como el colágeno bovino tipo I producen respuestas inmunes en algunos pacientes.

Anticuerpos anti-dibotermína alfa: En los estudios de fusión vertebral, el 1,3 % de los pacientes que recibieron InductOs desarrollaron anticuerpos anti-dibotermína alfa frente al 0,8 % de los pacientes que recibieron un injerto óseo autógeno. En los estudios de fractura de huesos largos, el 6,3 % de los pacientes que recibieron dibotermína alfa con una matriz de colágeno bovino tipo I desarrollaron anticuerpos anti-dibotermína alfa frente al 1,3 % en el grupo de control. Todos los pacientes analizados en la prueba de detección de anticuerpos neutralizantes de la proteína morfogenética ósea-2 dieron negativo.

Anticuerpos anti-colágeno bovino tipo I: En los estudios de fusión vertebral, el 13,5 % de los pacientes que recibieron InductOs desarrollaron anticuerpos contra el colágeno bovino tipo I frente al 14,3 % de los pacientes que recibieron injerto óseo autógeno. En los estudios de fractura de huesos largos, el 13,0 % de los pacientes que recibieron dibotermína alfa con una matriz de colágeno bovino tipo I desarrollaron anticuerpos contra el colágeno bovino tipo I frente al 5,3 % de los pacientes del grupo de control. Ningún paciente con una concentración de anticuerpos positivos contra el colágeno bovino tipo I desarrolló anticuerpos de reacción cruzada contra el colágeno humano tipo I.

No puede desestimarse la posibilidad de que se desarrollen anticuerpos neutralizantes o reacciones de tipo-hipersensibilidad, aunque en los estudios clínicos no se observó una asociación respecto al rendimiento clínico o los efectos adversos. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria al producto en los casos con antecedentes inmunológicos en que se sospeche una reacción adversa. Debe tenerse en especial consideración la relación beneficio-riesgo en pacientes que hayan recibido previamente colágeno inyectable (ver sección 4.3). No se recomienda el uso repetido de InductOs si no se tiene experiencia previa.

Poblaciones especiales

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de InductOs en pacientes con enfermedad autoinmune conocida. Estas enfermedades autoinmunes incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren y dermatomiositis/polimiositis.

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de InductOs en pacientes con enfermedades óseas metabólicas.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca.

En todas estas poblaciones especiales, se aconseja al médico que preste atención especial a los beneficios y riesgos para cada paciente concreto antes de utilizar InductOs. Se recomienda mantener al paciente en observación para detectar cualquier reacción adversa y verificar el éxito del tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima (dos envases de 12 mg), es decir, está prácticamente “exento de sodio”.

Advertencias y precauciones especiales de empleo específicas para la fusión intersomática lumbar

La seguridad y eficacia de InductOs no han sido establecidas en las condiciones siguientes:

- usado con otros dispositivos de fusión intersomática fabricados con material distinto al titanio, PEEK o hueso
- implantado en otros lugares diferentes a la columna lumbar
- usado en técnicas quirúrgicas que no sean cirugías por fusión intersomática lumbar

Para evitar efectos farmacológicos aumentados de InductOs, deben tomarse las precauciones necesarias para evitar el sobrellenado del dispositivo de fusión intersomática lumbar y/o la parte anterior del espacio intervertebral.

Osificación heterotópica

No es recomendable la formación ósea fuera del espacio intervertebral, ya que puede dañar las estructuras neurovasculares locales.

En los ensayos clínicos en los que se trató la enfermedad degenerativa del disco mediante un procedimiento de fusión intersomática lumbar posterior con diboterminal alfa, se observó la formación de hueso posterior en las TAC. En determinados casos, esto puede provocar la compresión de los nervios, lo que podría precisar una intervención quirúrgica (ver sección 4.8). Como medida de precaución, debe recrearse una barrera física entre la matriz y el tejido neurológico (ver sección 4.2).

Migración del dispositivo

La migración del dispositivo puede producirse después de usar InductOs en la cirugía de fusión intersomática lumbar y puede precisar una revisión quirúrgica (ver sección 4.8).

Advertencias y precauciones especiales de empleo específicas para las fracturas agudas de tibia

InductOs está pensado para su utilización en pacientes con:

- reducción y estabilización de la fractura para asegurar la estabilidad mecánica
- estado neurovascular adecuado (p. ej., ausencia de síndrome compartimental, riesgo de amputación bajo)
- hemostasis adecuada (es decir, que proporcione un lugar de implantación relativamente seco)
- ausencia de grandes defectos segmentales de reparación de los huesos largos, en los que puede producirse una compresión significativa de los tejidos blandos.

El implante puede colocarse en el sitio de la fractura únicamente en condiciones de visión adecuada y con un gran cuidado (ver sección 4.2).

Únicamente hay disponible información de eficacia en fractura de tibia derivada de ensayos clínicos controlados en los que se trataron fracturas de tibia abiertas utilizando fijación de clavos intramedulares (ver sección 5.1). En un ensayo clínico en el que se implantó en el canal intramedular hasta el contacto cortical, se observó un aumento de la tasa de infección en el grupo tratado con InductOs frente al grupo de control con tratamiento estándar (ver la sección 4.8). No se recomienda el uso de InductOs junto con clavos fresados en la reparación de fracturas de tibia abiertas.

InductOs no proporciona estabilidad mecánica y no debe utilizarse para rellenar un hueco en presencia de fuerzas compresivas. Los procedimientos de tratamiento de las fracturas de huesos largos y de tejidos blandos deben basarse en el tratamiento estándar, incluyendo el control de la infección.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Como dibotermína alfa es una proteína y no se ha detectado en la circulación general, es un candidato poco probable para desarrollar interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos.

En los ensayos clínicos de fracturas agudas de tibia, un mayor número de pacientes tratados con InductOs que recibieron AINE simultáneamente durante 14 días consecutivos experimentaron efectos adversos leves o moderados relacionados con la cicatrización de la herida (p. ej., drenaje de la herida) en comparación con los pacientes tratados con InductOs que no tomaron AINE. Aunque el desenlace clínico en los pacientes no se vio afectado, no puede descartarse una interacción entre los AINE e InductOs.

Los ensayos clínicos de fracturas agudas de tibia indicaron que el empleo de InductOs en pacientes tratados con glucocorticoides no se asoció con ninguna reacción adversa aparente. En los estudios preclínicos, la administración simultánea de glucocorticoides disminuía la reparación ósea (medida como un porcentaje de cambio frente al grupo de control), pero no alteraba los efectos de InductOs.

En un estudio *in vitro*, se demostró que dibotermína alfa se une a los hemostáticos o sellantes a base de fibrina. No se recomienda el uso de estos productos cerca de InductOs, puesto que podría provocar una formación ósea en el lugar del implante del hemostático o sellante a base de fibrina (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dibotermína alfa en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Debido al desconocimiento de los riesgos para el feto asociados con el desarrollo potencial de anticuerpos neutralizantes a dibotermína alfa, no se recomienda utilizar InductOs durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver sección 4.4).

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de dibotermína alfa/metabolitos en la leche materna. Teniendo en cuenta el tipo de producto, no se prevé la exposición sistémica del lactante; no obstante, no se puede excluir el riesgo en el recién nacido/niño.

Debe decidirse si interrumpir la lactancia o descartar el uso de InductOs considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han detectado efectos sobre la fertilidad en los estudios preclínicos. No se dispone de datos clínicos, por lo que se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

InductOs tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con InductOs fueron acontecimientos que afectaban a las raíces de los nervios raquídeos en el caso de la cirugía de fusión intersomática lumbar, y la infección localizada en el caso de la cirugía de fracturas agudas de tibia. La reacción adversa más intensa es el edema localizado en la cirugía de la columna cervical. La incidencia de reacciones adversas con InductOs no resultó afectada por el sexo, la edad ni la raza.

Tabla de reacciones adversas

Más de 1700 pacientes han recibido InductOs en ensayos clínicos. En los estudios de fracturas de huesos largos, más de 500 pacientes recibieron InductOs. En los estudios de fusión intersomática lumbar, más de 600 pacientes recibieron InductOs. El resto de pacientes participó en estudios en los que InductOs se utilizó en indicaciones actualmente no aprobadas en la UE. Estos datos se complementan con información obtenida del uso de InductOs en la población general.

En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de las reacciones adversas observadas en los pacientes expuestos al tratamiento con InductOs. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). No se han observado reacciones en la categorías de poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ni muy raras ($< 1/10.000$).

No se conoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas durante el uso de InductOs después de la comercialización, ya que dichas reacciones se notificaron en una población de tamaño indeterminado.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencias		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Migración del dispositivo ^{1*} Acumulación de líquidos ^{2*}	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Osificación heterotópica ^{1,3*}	Osteólisis* Aumento de la resorción ósea*
Trastornos del sistema nervioso		Acontecimientos que afectan a las raíces de los nervios raquídeos ^{1,4}	
Infecciones e infestaciones	Infección localizada ^{5*}		

¹ Observado durante el uso en la fusión intersomática lumbar.

² La acumulación de líquidos incluye el edema localizado, pseudoquiste y derrame en el lugar del implante.

³ La osificación heterotópica incluye la exostosis, osificación extraesquelética, calcificación heterotópica postoperatoria, aumento de la formación ósea y calcificación en el lugar del implante.

⁴ Los acontecimientos que afectan a las raíces de los nervios raquídeos incluyen radiculitis, radiculopatía lumbar, dolor radicular, radiculitis lumbosacra, radiculopatía y ciática.

⁵ Observada durante el uso en fracturas agudas de tibia.

* Se presenta más información a continuación

Descripción de algunas reacciones adversas

Formación de hueso nuevo y remodelado óseo

Como parte del mecanismo de acción farmacológico de diboterminalfa, se produce un remodelado óseo (ver sección 5.1). En este proceso, se observa tanto la resorción como la formación de hueso. En determinadas circunstancias, un aumento de estos procesos puede provocar complicaciones como

compresión de los nervios (debida a la osificación heterotópica) o migración del dispositivo (relacionada con la resorción ósea y la osteólisis).

Durante la fase de seguimiento de dos años de duración de los ensayos clínicos realizados sobre la fusión intersomática lumbar con bordaje posterior, la osificación heterotópica observada en las radiografías se produjo con más frecuencia en los pacientes tratados con InductOs que en los tratados con autoinjerto (ver sección 4.4). Este hallazgo radiológico puede ser asintomático o sintomático.

Acumulación líquida

Debido a la actividad angiogénica de InductOs, pueden producirse acumulaciones líquidas (pseudoquistes, edema localizado, derrame en el lugar de la implantación), en ocasiones encapsuladas, que, en algunos casos, producen compresión de los nervios y dolor.

El edema localizado fue frecuente cuando se utilizó InductOs para la fusión de la columna cervical. El edema fue de aparición tardía y, en algunos casos, fue lo suficientemente grave como para comprometer las vías respiratorias (ver sección 4.4).

Infección localizada

La infección localizada específica de la extremidad fracturada fue muy frecuente ($\geq 1/10$) en los pacientes incluidos en un estudio clínico en el que el canal intramedular se implantó hasta el contacto cortical. Se observó un aumento de la tasa de infección en el grupo tratado con InductOs frente al grupo de control tratado con tratamiento estándar (19 % frente al 9 %, respectivamente; ver sección 4.4). En cuanto al uso con clavos no fresados, las tasas estimadas de infección fueron similares entre ambos grupos en un estudio (21 % frente al 23 %, respectivamente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis (es decir, un paciente recibe una concentración o cantidad de diboterminalfa superior a la recomendada) debe realizarse un tratamiento complementario.

El uso de InductOs en pacientes sometidos a cirugía de la columna cervical, en cantidades inferiores o similares a las recomendadas para la fusión intersomática lumbar, se ha asociado con notificaciones de edema localizado lo suficientemente grave como para comprometer las vías respiratorias (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de las enfermedades óseas, proteínas óseas morfogenéticas. Código ATC: M05BC01

Diboterminalfa es una proteína osteoinductiva que induce la formación de tejido óseo en el lugar del implante. Diboterminalfa se une a los receptores de la superficie de las células mesenquimatosas haciendo que estas células se diferencien en células formadoras de cartílago y células formadoras de hueso. Las células diferenciadas forman hueso trabecular cuando la matriz se degrada, con una invasión vascular evidente al mismo tiempo. El proceso de formación ósea se desarrolla desde el exterior hacia el centro del implante hasta que la totalidad del implante de InductOs se sustituye por hueso trabecular.

La aplicación de InductOs dentro del hueso trabecular da lugar a una resorción transitoria del hueso circundante al implante, seguida de una sustitución con hueso nuevo y más denso. El remodelado del hueso circundante se produce de forma consistente con las fuerzas biomecánicas que actúan sobre él. La capacidad de InductOs para apoyar la remodelación ósea puede ser la responsable de la integración biológica y biomecánica del nuevo hueso inducido por InductOs en el hueso circundante. La evaluación radiográfica, biomecánica e histológica del hueso inducido indica que éste funciona biológica y biomecánicamente como el hueso de origen. Además, los estudios preclínicos han mostrado que si el hueso inducido por InductOs se fractura, puede auto-repararse de tal forma que no se diferencia del hueso nativo.

Los estudios preclínicos han sugerido que la formación ósea iniciada por InductOs es un proceso autolimitante, que forma un volumen óseo bien definido. Esta autolimitación se debe probablemente a la pérdida de diboterminal alfa desde el lugar de implante, así como a la presencia de inhibidores BMP en los tejidos circundantes. Por otra parte, varios estudios preclínicos indican que existe un mecanismo negativo de respuesta a nivel molecular que limita la inducción ósea por BMP.

Los datos histológicos de estudios realizados en animales sobre la fusión intersomática lumbar con abordaje quirúrgico anterior o posterior mostraron que la administración de diboterminal alfa con dispositivos intersomáticos de titanio, PEEK o aloinjerto era biocompatible, y produjo altos índices de fusión de manera constante, con independencia del abordaje quirúrgico o el material del dispositivo, con menos tejido fibroso que con el autoinjerto.

Los estudios de farmacología clínica demuestran que la matriz sola no es osteoinductiva y que ya no se encuentra presente en las biopsias realizadas a las 16 semanas después del implante.

Información farmacodinámica específica de los estudios de fusión intersomática lumbar

La eficacia y seguridad de InductOs se demostró en un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, de “no inferioridad” con 279 pacientes de entre 19 y 78 años de edad sometidos a un procedimiento quirúrgico abierto de fusión lumbar anterior. Los pacientes habían recibido al menos 6 meses de tratamiento no quirúrgico antes del tratamiento con InductOs para la fusión vertebral lumbar anterior. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un dispositivo de fusión intersomática lumbar de titanio relleno con InductOs o con injerto óseo autógeno tomado de la cresta ilíaca.

Transcurridos 24 meses desde la operación, InductOs demostró que no era estadísticamente inferior al injerto óseo autógeno, con una tasa de éxito para la fusión determinada radiológicamente del 94,4 % para InductOs frente al 88,9 % para el injerto óseo autógeno (el IC bilateral del 95 % para la diferencia fue de: -1,53; 12,46). Para el dolor y la discapacidad (escala Oswestry), la tasa de éxito fue del 72,9 % en el grupo que utilizó InductOs frente al 72,5 % en el grupo que utilizó un injerto óseo autógeno (el IC bilateral del 95 % para la diferencia fue de: -11,2, 12,0).

Un metanálisis *post-hoc* de 6 ensayos clínicos controlados con datos procedentes de pacientes tratados con InductOs o injerto óseo autógeno mediante dispositivos de fusión intersomática con marcado “CE” o espaciadores óseos de aloinjertos y varios abordajes quirúrgicos demostró que, 24 meses después de la cirugía, InductOs se asociaba a una tasa de éxito superior en términos de fusión (95 %, 241 de 255 pacientes) frente al injerto óseo autógeno (85 %, 177 de 209 pacientes), con un *odds ratio* de 3,26 (IC del 95 %: 1,172; 9,075; $p=0,024$). La diferencia absoluta estimada en la tasa de éxito de la fusión entre InductOs y el injerto óseo autógeno fue del 11,7 % (IC del 95 %: 0,8 %; 22,5 %; $p=0,035$).

En un análisis conjunto de los datos de seguridad de 8 ensayos clínicos a los 24 meses después de la cirugía, la frecuencia de pacientes con pseudoartrosis fue aproximadamente 2 veces menor tras el tratamiento con InductOs (4,8 %, 22 de 456 pacientes) frente al injerto óseo autógeno (12,7 %, 31 de 244 pacientes).

Información farmacodinámica específica de los estudios de fractura aguda de tibia

La eficacia de InductOs se demostró en un estudio multinacional, aleatorizado, controlado, simple-ciego con 450 pacientes (entre 18 y 87 años; 81 % varones) con fracturas abiertas de tibia sagitales que requerían tratamiento quirúrgico. Los pacientes recibieron (en una proporción 1:1:1) cuidado estándar (grupo de control) consistente en la fijación con clavos intramedulares (IM) y tratamiento rutinario del tejido blando, cuidado estándar más 0,75 mg/ml de InductOs, o cuidado estándar más 1,5 mg/ml de InductOs. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante 12 meses después del cierre del tejido blando.

En el estudio pivotal de fractura de tibia, InductOs aumentó la probabilidad de cicatrización de fracturas; en los pacientes tratados con 1,5 mg/ml de InductOs se comprobó una reducción del riesgo de fracaso del tratamiento del 44 % (intervención secundaria para estimular la cicatrización de fracturas) en comparación con pacientes en el grupo de cuidado estándar (RR = 0,56; IC del 95 % = 0,40 a 0,78). Estos resultados fueron corroborados de forma independiente por un panel radiológico ciego para el tratamiento. El número de intervenciones secundarias y subsiguientes se redujo significativamente en los pacientes tratados con InductOs, particularmente con respecto a las intervenciones más invasivas como injerto óseo y cambio de clavos (P=0,0326).

La proporción de pacientes curados después del tratamiento con 1,5 mg/ml de InductOs era significativamente superior en todas las visitas, desde 10 semanas hasta 12 meses después de la operación, lo que sugiere una cicatrización más rápida de las fracturas.

InductOs 1,5 mg/ml fue significativamente eficaz (comparado con el cuidado estándar) en todos los pacientes, independientemente de su historial de tabaquismo.

Gravedad de las fracturas: El tratamiento con 1,5 mg/ml de InductOs fue significativamente efectivo en todos los tipos de fracturas, incluyendo fracturas graves de Gustilo IIIB (un 52 % menos de riesgo de sufrir intervenciones secundarias, en comparación con los pacientes bajo tratamiento estándar).

La proporción de pacientes con cicatrización de las heridas de tejido blando, durante la visita de la 6.^a semana después del tratamiento en el grupo, fue significativamente superior en el grupo de 1,5 mg/ml de InductOs que en el grupo de tratamiento estándar (83 % frente al 65 %; p=0,0010). La proporción de pacientes con fallo de elementos mecánicos (tornillos de fijación doblados o rotos) fue significativamente inferior en el grupo de 1,5 mg/ml de InductOs que en el grupo que recibió tratamiento estándar (11 % frente a 22 %; p=0,0174).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

InductOs actúa en el lugar del implante. En dos estudios exploratorios, se tomaron muestras de suero antes y después de la intervención, de unos pocos pacientes con fracturas de huesos largos. No se detectó diboterminalfa en el suero.

En estudios con animales (ratas) que utilizaron InductOs con diboterminalfa radiomarcado, el tiempo medio de permanencia en el lugar del implante fue de 4-8 días. Los niveles máximos de diboterminalfa circulante (0,1 % de la dosis implantada) se observaron a las 6 horas posteriores al implante. Cuando se inyectó por vía intravenosa, la vida media terminal de diboterminalfa fue de 16 minutos en ratas y 6,7 minutos en monos cinomolgus. Por lo tanto, puede concluirse que, en el lugar del implante, diboterminalfa se libera lentamente desde la matriz y experimenta un rápido aclaramiento al pasar a la circulación sistémica.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, y genotoxicidad.

En los estudios de toxicidad reproductiva en ratas, a las que se administró dibotermína alfa por vía intravenosa para maximizar la exposición sistémica, se observó un incremento del peso y de la osificación fetal, no pudiendo descartarse que este efecto esté relacionado con el tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

Los anticuerpos anti-dibotermína han sido estudiados en conejos gestantes tras la hiperinmunización con dibotermína alfa, con el fin de inducir experimentalmente anticuerpos anti-dibotermína alfa. En algunos fetos con peso corporal reducido se observaron reducciones en la osificación de los huesos frontales y parietales (en 4 de 151 fetos), efecto que generalmente se considera reversible, no pudiendo descartarse la relación de dichos efectos con los anticuerpos. No se observaron otras alteraciones externas, viscerales o de la morfología esquelética fetal.

Dibotermína alfa ha demostrado efectos variables sobre las líneas de células tumorales humanas *in vitro*. Los datos *in vivo* disponibles sobre las líneas de células tumorales humanas no sugieren un potencial para favorecer el crecimiento de tumores o la metástasis. No se ha estudiado la carcinogenicidad *in vivo* de InductOs como producto de un solo uso (ver también sección 4.3.).

Se ha estudiado InductOs en un modelo canino de implantación de columna vertebral. InductOs se implantó directamente sobre la duramadre expuesta tras una laminectomía. Aunque se observó un estrechamiento del neuroforamen y estenosis, no se observó mineralización de la duramadre, ni estenosis espinal, ni deficiencias neurológicas posteriores a la aplicación de InductOs.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa

Glicina

Ácido glutámico

Cloruro de sodio

Polisorbato 80

Hidróxido de sodio

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

Matriz

Colágeno bovino tipo I

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con aquellos componentes mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30°C. No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un envase de InductOs de 4 mg contiene:

- Polvo en un vial (10 ml; vidrio Tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo)
- Disolvente en un vial (10 ml; vidrio Tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo)
- Dos matrices (2,5 cm x 5 cm) en un envase tipo blíster (cloruro de polivinilo [PVC])
- Dos jeringas (5 ml; polipropileno)
- Dos agujas (de acero inoxidable)

Un envase de InductOs de 12 mg contiene:

- Polvo en un vial (20 ml; vidrio Tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo)
- Disolvente en un vial (10 ml; vidrio Tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo)
- Una matriz (7,5 cm x 10 cm) en un envase tipo blíster (cloruro de polivinilo [PVC])
- Dos jeringas (10 ml; polipropileno)
- Dos agujas (de acero inoxidable)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

InductOs debe prepararse inmediatamente antes de su utilización. Dibotermina alfa solo debe utilizarse tras la reconstitución con el disolvente y la matriz proporcionados en el envase de InductOs.

Una vez preparado, InductOs contiene dibotermina alfa a una concentración de 1,5 mg/ml. InductOs no debe utilizarse en concentraciones superiores a 1,5 mg/ml (ver sección 4.9).

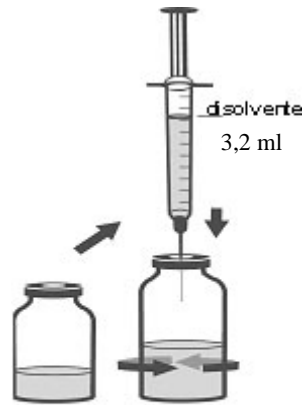
Preparación del producto

Para prevenir una sobrecarga de la matriz, es importante reconstituir la dibotermina alfa y humedecer toda la matriz tal como se describe a continuación.

Envase de 4 mg

En zona no estéril

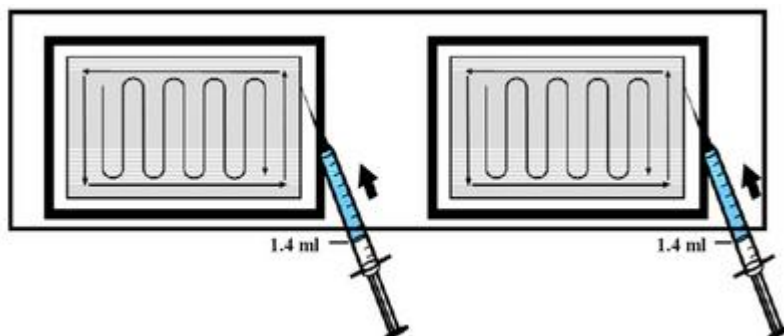
1. Siguiendo una técnica estéril, coloque una jeringa, una aguja y el envase interior que contiene las matrices en la zona estéril.
2. Desinfecte los tapones de los viales de disolvente y de dibotermina alfa.
3. Utilizando la jeringa y aguja restantes del envase, reconstituya el vial de dibotermina alfa con 3,2 ml de disolvente. Inyecte lentamente el disolvente en el vial que contiene la dibotermina alfa liofilizado. Hacer girar el vial suavemente para ayudar a la reconstitución. No agitar. Deseche la jeringa y la aguja utilizadas.



- Desinfecte el tapón del vial de dibotermina alfa reconstituido.

En zona estéril

- Abra el envase interior que contiene las matrices y deje las matrices en sus bandejas.
- Utilizando una técnica de transvase aséptica así como la jeringa y la aguja del paso 1, extraiga del vial 2,8 ml de la solución de dibotermina alfa reconstituida en la zona no estéril, sujetando el vial invertido para facilitar la extracción.
- Dejando la matriz en su bandeja, distribuya **UNIFORMEMENTE** 1,4 ml de la solución de dibotermina alfa sobre cada una de las dos matrices de 2,5 x 5 cm, siguiendo el modelo de la figura que aparece a continuación.



- Espere un **MÍNIMO** de 15 minutos antes de utilizar la preparación de InductOs. El producto debe ser utilizado en las 2 horas posteriores a su preparación.

Envase de 12 mg:

En zona no estéril

- Siguiendo una técnica estéril, coloque una jeringa, una aguja y el envase interior que contiene la matriz en la zona estéril.
- Desinfecte los tapones de los viales de disolvente y de dibotermina alfa.
- Utilizando la jeringa y aguja restantes del envase, reconstituya el vial de dibotermina alfa con 8,4 ml de disolvente. Inyecte lentamente el disolvente en el vial que contiene el dibotermina alfa

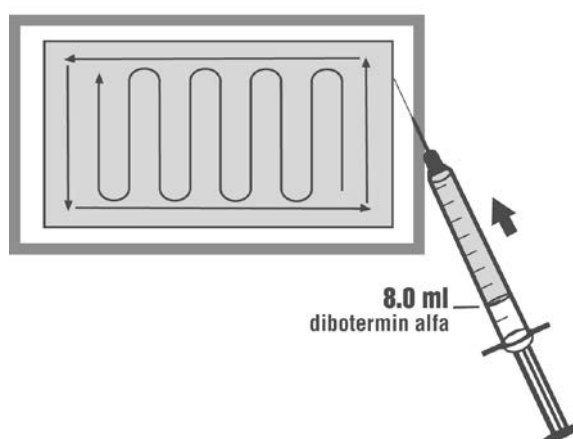
líoilizado. Hacer girar el vial suavemente para ayudar a la reconstitución. No agitar. Deseche la jeringa y la aguja utilizadas.



4. Desinfecte el tapón del vial de dibotermina alfa reconstituido.

En zona estéril

5. Abra el envase interior que contiene la matriz y deje la matriz en la bandeja.
6. Utilizando una técnica de transvase aséptica así como la jeringa y la aguja del paso 1, extraiga del vial 8,0 ml de la solución de dibotermina alfa reconstituida en la zona no estéril, sujetando el vial invertido para facilitar la extracción.
7. Dejando la matriz en su bandeja, distribuya **UNIFORMEMENTE** la solución de dibotermina alfa sobre la matriz, siguiendo el modelo de la figura que aparece a continuación.



8. Espere un **MÍNIMO** de 15 minutos antes de utilizar la preparación de InductOs. El producto debe ser utilizado en las 2 horas posteriores a su preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 septiembre 2002
Fecha de la última revalidación: 20 de julio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Se pueden consultar materiales educativos complementarios para profesionales sanitarios en la siguiente URL: [incluir URL] <y en el sitio web del <Estado miembro>>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)
Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover
Massachusetts 01810
EE.UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, ver sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa educativo tiene por objeto:

- aumentar la sensibilización en lo que respecta al riesgo de osificación heterotópica y el riesgo potencial de errores en la medicación y de uso incorrecto de InductOs, así como proporcionar orientación sobre la gestión de dichos riesgos.

El TAC se asegurará de que en cada uno de los Estados miembros donde se comercializa InductOs, todos los profesionales sanitarios que se prevé utilicen InductOs reciban el siguiente paquete educativo:

- Material educativo para profesionales sanitarios

El material educativo para profesionales sanitarios incluirá:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto
- El material de formación para profesionales sanitarios
El material de formación para profesionales sanitarios deberá contener los siguientes elementos clave:
 - Descripción detallada obtenida a partir del resumen de las características del producto acerca de los procedimientos de administración de InductOs y de las medidas que deben aplicarse para evitar errores de medicación y el uso incorrecto del producto, así como para minimizar el riesgo de osificación heterotópica.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL ENVASE DE 4 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación dibotermína alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de dibotermína alfa. Cuando se reconstituye, contiene 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes

Polvo: sacarosa, glicina, ácido glutámico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y polisorbato 80.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

Matriz: colágeno bovino tipo I

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

El polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación contienen:

1 vial con 4 mg de dibotermína alfa

1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

2 matrices estériles (2,5 x 5 cm)

2 jeringuillas (5 ml)

2 agujas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Implantación. Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar por encima de 30°C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/226/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA SUPERIOR DE LA TAPA DE LA BANDEJA DEL ENVASE DE 4 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación dibotermína alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 4 mg de dibotermína alfa. Cuando se reconstituye, contiene 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes

Polvo: sacarosa, glicina, ácido glutámico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y polisorbato 80.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

Matriz: colágeno bovino tipo I

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

El polvo, disolvente y matriz para preparaciones de matriz para implantación contienen:

1 vial con 4 mg de dibotermína alfa

1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

2 matrices estériles (2,5 x 5 cm)

2 jeringuillas (5 ml)

2 agujas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Implantación. Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar por encima de 30°C. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/226/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

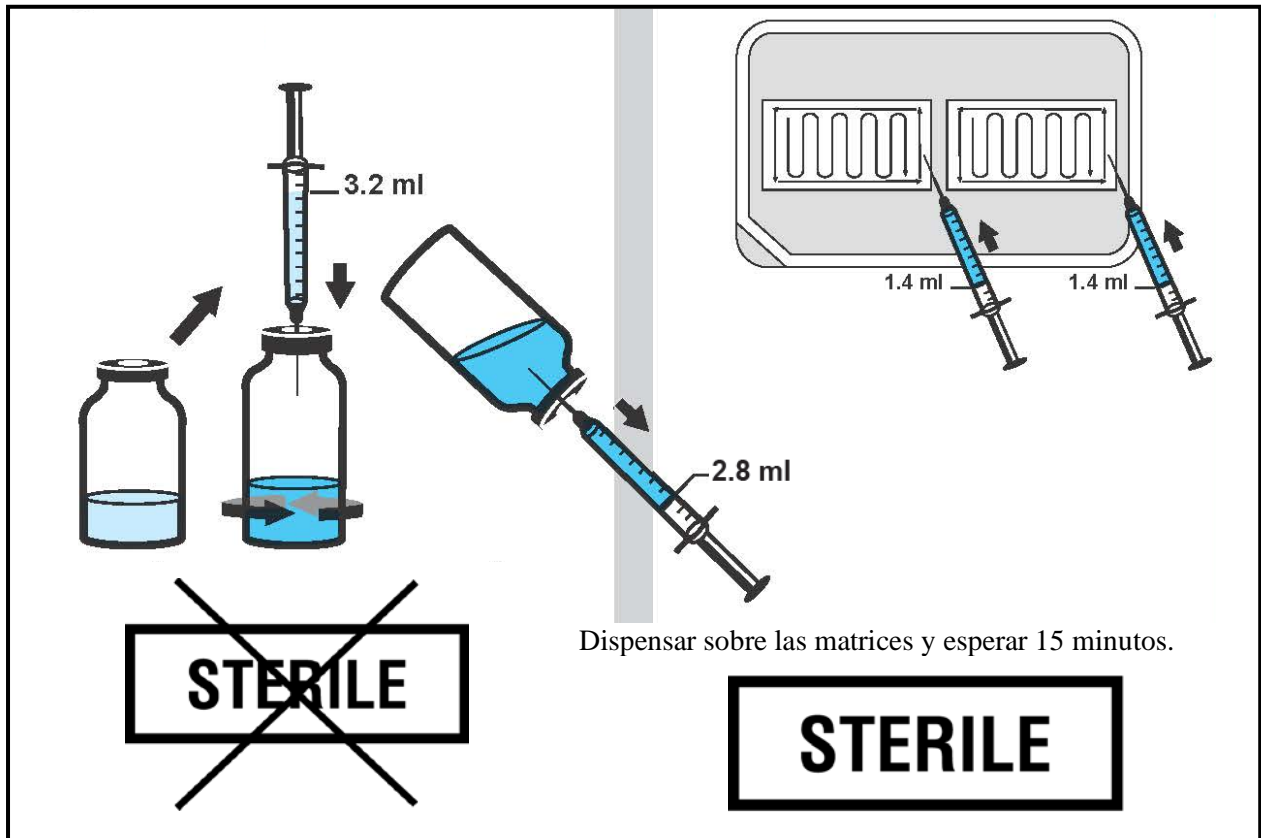
15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PARTE INFERIOR DE LA ETIQUETA DE LA TAPA DE LA BANDEJA DEL ENVASE DE 4 MG



INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES INDIVIDUALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL DE LA PROTEÍNA DEL ENVASE DE 4 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Polvo para InductOs 1,5 mg/ml
dibotermina alfa
Implantación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4 mg de dibotermina alfa

6. OTROS

Medtronic BioPharma B.V.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES INDIVIDUALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE DEL ENVASE DE 4 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para InductOs
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

Medtronic BioPharma B.V.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES INDIVIDUALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE LA MATRIZ DEL ENVASE DE 4 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Matriz para InductOs 1,5 mg/ml
Colágeno bovino tipo I

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Implantación. Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: ver dorso

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: ver dorso

5. CONTENIDOS POR PESO, POR VOLUMEN O POR UNIDAD

2 matrices estériles (2,5 x 5 cm)

6. OTROS

7. REVERSO

{ número }

{ AAAA MM }

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL ENVASE DE 12 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación dibotermína alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 12 mg de dibotermína alfa. Cuando se reconstituye, contiene 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes

Polvo: sacarosa, glicina, ácido glutámico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y polisorbato 80.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

Matriz: colágeno bovino tipo I

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

El polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación contienen:

1 vial con 12 mg de dibotermína alfa

1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

1 matriz estéril (7,5 x 10 cm)

2 jeringuillas (10 ml)

2 agujas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Implantación. Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar por encima de 30°C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/226/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA SUPERIOR DE LA TAPA DE LA BANDEJA DEL ENVASE DE 12 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

InductOs 1,5 mg/ml polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación dibotermína alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 12 mg de dibotermína alfa. Cuando se reconstituye, contiene 1,5 mg/ml de dibotermína alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes

Polvo: sacarosa, glicina, ácido glutámico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y polisorbato 80.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

Matriz: colágeno bovino tipo I

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

El polvo, disolvente y matriz para preparaciones de matriz para implantación contienen:

1 vial con 12 mg de dibotermína alfa

1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

1 matriz estéril (7,5 x 10 cm)

2 jeringuillas (10 ml)

2 agujas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Implantación. Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar por encima de 30°C. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/226/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

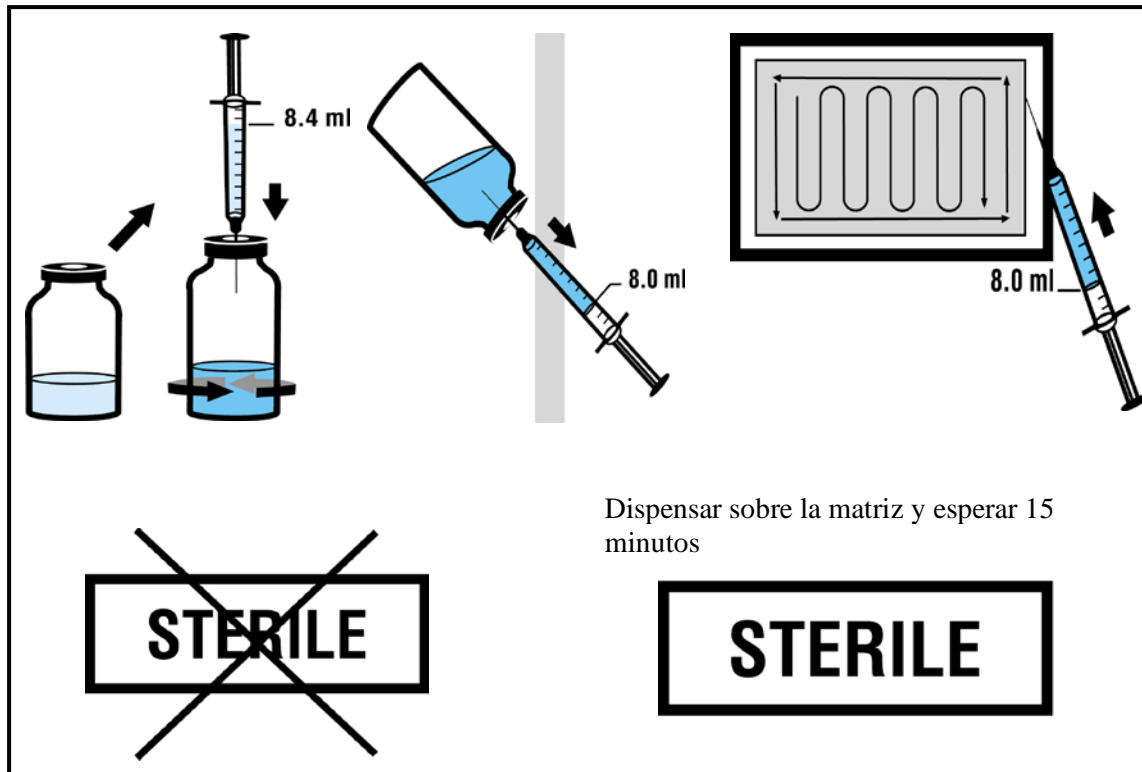
15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

PARTE INFERIOR DE LA ETIQUETA DE LA TAPA DE LA BANDEJA DEL ENVASE DE 12 MG



INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES INDIVIDUALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL DE LA PROTEÍNA DEL ENVASE DE 12 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Polvo para InductOs 1,5 mg/ml
dibotermina alfa
Implantación

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

12 mg de dibotermina alfa

6. OTROS

Medtronic BioPharma B.V.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES INDIVIDUALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE DEL ENVASE DE 12 MG

2. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para InductOs
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

Medtronic BioPharma B.V.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS PEQUEÑAS UNIDADES INDIVIDUALES DEL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE LA MATRIZ DEL ENVASE DE 12 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Matriz para InductOs 1,5 mg/ml
Colágeno bovino tipo I

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Implantación. Leer la Ficha Técnica antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: ver dorso

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: ver dorso

5. CONTENIDOS POR PESO, POR VOLUMEN O POR UNIDAD

1 matriz estéril (7,5 x 10 cm)

6. OTROS

7. REVERSO

{ número }

{ AAAA MM }

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

InductOs 1,5 mg/ml polvo, disolvente y matriz para preparación de matriz para implantación dibotermína alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es InductOs y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar InductOs
3. Como usar InductOs
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de InductOs
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es InductOs y para qué se utiliza

InductOs contiene el principio activo, dibotermína alfa. Es una copia de una proteína llamada proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2), que es producida de forma natural por el organismo y que ayuda a la formación de nuevo tejido óseo.

InductOs puede utilizarse tanto en la cirugía de fusión vertebral de la parte inferior de la espalda como para reparar fracturas de la espinilla.

Cirugía de fusión vertebral de la parte inferior de la espalda

Si tiene mucho dolor debido a que tiene un disco dañado en la parte baja de su columna y no han sido eficaces otros tratamientos, su caso puede ser considerado para una cirugía de fusión vertebral de la parte inferior de la espalda. InductOs se usa en lugar de utilizar un injerto óseo de su cadera, lo que evita los problemas y el dolor que pueden ser causados por una operación para obtener el injerto óseo.

Cuando se usa en la cirugía de fusión de la parte inferior de la espalda, InductOs se combina con un dispositivo médico que corrige la posición de su columna vertebral. Si tiene cualquier pregunta sobre el dispositivo médico, pregunte a su médico.

Fracturas del hueso de la espinilla

Si se ha roto el hueso de la espinilla, InductOs se utiliza para ayudar a la curación de la fractura y para reducir la necesidad de operaciones quirúrgicas posteriores. Se usa de forma complementaria al tratamiento y cuidado estándar de fracturas del hueso de la espinilla.

2. Qué necesita saber antes de usar InductOs

No se le debería aplicar InductOs

- Si es alérgico a dibotermína alfa, o al colágeno bovino o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está en periodo de crecimiento (esqueleto inmaduro).
- Si padece una infección activa en el lugar de la cirugía.
- Si su médico decide que tiene un aporte sanguíneo inadecuado en el lugar de la fractura.

- Para el tratamiento de una fractura relacionada con alguna enfermedad (por ej. fracturas debidas a la enfermedad de Paget o cáncer).
- Si se le ha diagnosticado o está en tratamiento por cáncer.

Advertencias y precauciones

- Debe informar a su médico si padece una enfermedad autoinmune, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, Enfermedad de Sjögren y dermatomiositis/polimiositis.
- Debe informar a su médico si tiene cualquier enfermedad ósea.
- Debe informar a su médico si tiene antecedentes de cáncer.
- El producto no debe colocarse en contacto directo con cierto tipo de huesos. Su cirujano sabrá qué huesos debe evitar.
- La utilización de InductOs puede producir formación ósea (osificación heterotópica) en los tejidos subyacentes, que puede dar lugar a complicaciones.
- Algunos pacientes pueden desarrollar dolor en algún nervio, como consecuencia de una acumulación de líquido localizada que podría necesitar un drenaje o una operación quirúrgica para retirar el líquido.
- Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos (fabricados por su cuerpo para luchar contra una proteína extraña) a InductOs. Aunque no se han notado efectos dañinos, se desconocen los efectos a largo plazo.
- Debe informar a su médico si padece algún problema en el riñón o en el hígado
- Se han recogido casos de pacientes con hinchazón localizada, que algunas veces han producido dificultad respiratoria, en casos en los que InductOs se había utilizado en cirugía de la región superior de la columna (cuello). Se desconoce la seguridad y eficacia de InductOs en cirugía de columna en el cuello y, por tanto, InductOs no debe utilizarse en estos casos.

Otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

No se conocen los efectos de InductOs durante el embarazo. No se aconseja la utilización del producto en mujeres embarazadas.

Se desconoce si InductOs pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

InductOs no afecta a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

InductOs contiene colágeno bovino, una proteína obtenida del ganado

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos (producidos por el organismo para combatir una proteína extraña) frente al colágeno del medicamento. En ensayos clínicos, la presencia de anticuerpos frente al colágeno no se relacionó con efectos adversos como alergias, ni demostró que la presencia de estos anticuerpos disminuyera la eficacia de InductOs. Póngase en contacto con su médico si piensa que tiene una reacción alérgica al colágeno.

InductOs contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis máxima (dos envases de 12 mg), es decir, está prácticamente “exento de sodio”.

3. Cómo usar InductOs

El médico que le esté tratando le implantará InductOs durante la operación. El equipo médico preparará InductOs en la sala de operaciones. El polvo se disuelve en el agua estéril para formar una solución que se utiliza para empapar la esponja. La esponja empapada se implanta entonces donde se necesita que crezca el hueso. Con el paso del tiempo, la esponja desaparecerá gradualmente a medida que se forme hueso nuevo.

Si está recibiendo InductOs para la fusión vertebral de la parte inferior de la espalda, su cirujano le retirará el disco dañado que le esté causando el dolor, y lo reemplazará con un dispositivo médico relleno de InductOs. El dispositivo médico corrige la posición de su columna vertebral e InductOs fomenta el crecimiento del hueso entre las dos vértebras para fijarlas permanentemente en la posición correcta.

Si está recibiendo InductOs para el tratamiento de una fractura de espinilla, su médico le colocará InductOs alrededor del hueso fracturado cuando le trate la fractura. Su médico determinará la cantidad de InductOs que recibirá, dependiendo del tamaño y el número de fracturas. Generalmente, se usa un solo envase de 12 mg; no obstante, pueden utilizarse hasta un máximo de dos envases de 12 mg.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, InductOs puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Avisé a su médico de inmediato o acuda en seguida al departamento de urgencias del hospital más cercano si presenta hinchazón localizada, que podría causar dificultades para respirar, tras el uso de InductOs en una operación de la región superior (cuello) de la columna. No se conoce la frecuencia de este efecto adverso y no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Otros efectos adversos

Cirugía de fusión de la columna lumbar

Consulte con su médico si presenta alguno de los efectos siguientes:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Crecimiento óseo adicional, movimiento del dispositivo médico implantado, acumulación de líquido localizada y dolor que irradia de la espalda a la pierna (ciática)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Aumento de la descomposición ósea

Fracturas del hueso de la espinilla

Consulte con su médico si presenta alguno de los efectos siguientes:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
Infección localizada
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Acumulación de líquidos localizada
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Aumento de la descomposición ósea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de InductOs

No es necesario que conserve este medicamento

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de InductOs

- El principio activo de InductOs es dibotermína alfa (también llamado proteína morfogenética ósea recombinante humana 2) 4 mg (envase de 4 mg) o 12 mg (envase de 12 mg).
- Los demás componentes son: sacarosa, glicina, ácido glutámico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables y colágeno bovino tipo I.

Aspecto del producto y contenido del envase

InductOs se le proporciona a su médico como un kit para su implantación mediante cirugía.

- Dibotermína alfa es un polvo blanco que se presenta en un vial de vidrio
- El agua para preparaciones inyectables es un líquido transparente e incoloro que se presenta en un vial de vidrio
- La esponja es blanca y se presenta en un blíster de plástico

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Medtronic BioPharma B.V.

Earl Bakkenstraat 10

6422 PJ Heerlen

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>