

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

InductOs 12 mg kit per impianto.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino contiene 12 mg di diboterminalfa alfa\*. Dopo ricostituzione InductOs contiene diboterminalfa alfa alla concentrazione di 1,5 mg/ml.

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

Eccipienti:

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Kit per impianto.

Il Kit è composto da diboterminalfa alfa polvere bianca per soluzione, da un solvente limpido e incolore e da una matrice bianca.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

InductOs è indicato per la fusione spinale anteriore lombare a livello singolo (L4-S1) in sostituzione del trapianto osseo autogeno in adulti con disturbo degenerativo del disco che hanno ricevuto almeno 6 mesi di trattamento non operativo per questa condizione.

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

Vedere paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

InductOs deve essere usato da un chirurgo specializzato nel settore.

InductOs viene preparato immediatamente prima dell'uso, utilizzando tutti i componenti necessari contenuti nel kit. Una volta preparato InductOs contiene diboterminalfa alfa alla concentrazione di 1,5 mg/ml (12 mg per flaconcino).

InductOs non deve essere usato a concentrazioni superiori a 1,5 mg/ml (vedere paragrafo 4.9)

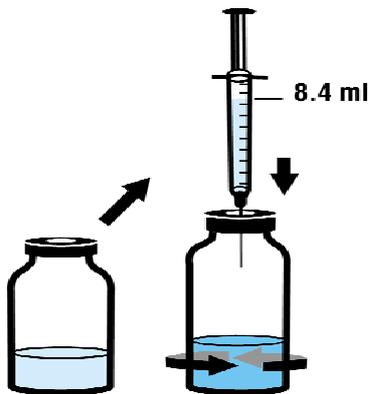
Esiste un'esperienza molto limitata dell'efficacia e della tollerabilità di questo medicinale negli anziani (con età > ai 65 anni).

L'esperienza nei bambini è limitata.

## Preparazione del prodotto

### **In campo non sterile**

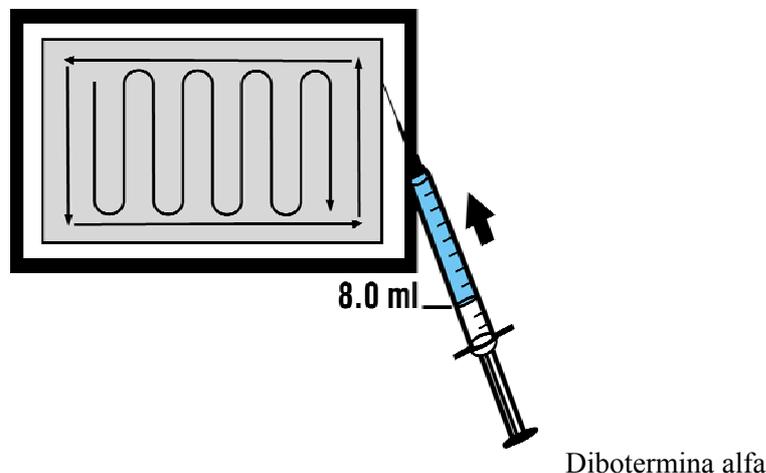
1. Usando la tecnica sterile, collocare nel campo sterile una siringa, un ago e la matrice nella sua confezione.
2. Disinfettare i tappi dei flaconcini di dibotermina alfa e del solvente.
3. Usando la siringa rimanente e l' ago dal kit, ricostituire il contenuto del flaconcino di dibotermina alfa con 8,4 ml di solvente. Iniettare lentamente il solvente nel flaconcino contenente la dibotermina alfa liofilizzata. Ruotare delicatamente il flaconcino per facilitare la ricostituzione. Non agitare. Dopo l'uso eliminare questa siringa e l'ago.



4. Disinfettare il tappo del flaconcino di dibotermina alfa ricostituito.

### **In campo sterile**

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



8. Aspettare ALMENO 15 minuti prima di utilizzare il prodotto InductOs così preparato. Il prodotto deve essere usato entro due ore dalla preparazione.  
Per evitare di sovraccaricare la matrice, è importante ricostituire la dibotermina alfa e bagnare la spugna come descritto in precedenza.
9. Seguire le istruzioni relative all'intervento chirurgico pianificato- fusione spinale anteriore lombare o riparazione della frattura traumatica della tibia.

### **Istruzioni per l'uso nell'intervento di fusione spinale anteriore lombare**

Inductos non deve essere usato da solo per questa indicazione, ma deve essere utilizzato con il Dispositivo LT-Cage Lumbar Tapered Fusion.

#### *Pre -impianto*

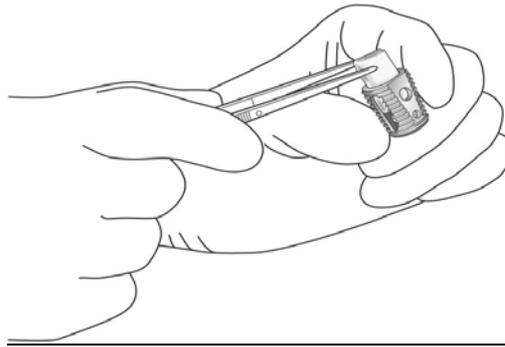
- Tagliare la matrice bagnata di InductOs in 6 porzioni uguali (all'incirca 2,5 X 5 cm). Durante il taglio e nel maneggiare la matrice, evitare un'eccessiva perdita di fluido da InductOs. Non strizzare.
- Il numero di porzioni di InductOs necessari è determinato dalla grandezza del Dispositivo LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion utilizzato. Usando la tabella qui sotto, identificare il numero di porzioni di InductOs da 2,5 X 5 cm richiesti dalla grandezza del Dispositivo LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion.

<b>Grandezza del dispositivo LT-CAGE Lumbar Tapere Fusion (diametro principale x lunghezza)</b>	<b><i>Numero di porzioni di InductOs di 2.5 x 5 cm per il dispositivo LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion</i></b>
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

#### *Impianto*

Usando le pinze chirurgiche per evitare un'eccessivo strizzamento, con attenzione arrotolare il numero richiesto di porzioni di InductOs per ogni dispositivo LT-CAGE ed inserire ogni rotolo nel corrispettivo Dispositivo LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion, come descritto nella figura sottostante.

Per le istruzioni su come impiantare il Dispositivo LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion, fare riferimento al foglietto illustrativo del dispositivo LT-CAGE.



### Post –impianto

Una volta impiantati InductOs e il dispositivo LT-CAGE, non irrigare la zona della ferita. Se è necessario un drenaggio chirurgico, posizionare il drenaggio lontano dal sito dell'impianto o, preferibilmente, ad uno strato superficiale al sito dell'impianto.

### **Istruzioni per l'uso nelle fratture traumatiche della tibia**

#### Pre-impianto

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

InductOs non fornisce stabilità meccanica e non deve essere usato per riempire spazi in presenza di forze di compressione.

Piegare o tagliare InductOs come necessario prima di procedere all'impianto. Durante la manipolazione evitare una eccessiva perdita di liquido da InductOs. Non strizzare.

Se l'intervento chirurgico richiede che solo una porzione del prodotto sia utilizzata, prima preparare l'intero prodotto InductOs (seguendo i punti da 1 a 8 sopra riportati), e poi tagliare il prodotto nel formato desiderato e gettare le porzioni non utilizzate.

#### Impianto

Si procede all'impianto di InductOs dopo aver completato il trattamento standard della frattura e della ferita, vale a dire quando si procede alla chiusura dei tessuti molli. Il numero di kit di InductOs e il volume di InductOs al momento dell'impianto dipendono dall'anatomia della frattura e dall'abilità di chiudere la ferita senza stipare o comprimere eccessivamente il prodotto. In genere è sufficiente il contenuto di un kit per trattare una frattura. Il dosaggio massimo di InductOs è limitato a due kits. Per quanto possibile, con InductOs va ricoperta la superficie accessibile della frattura (linee di frattura e difetti). Disporre InductOs in modo che vada a colmare l'area della frattura e sia bene a contatto con i frammenti distali e prossimali maggiori.

Per ottenere l'effetto desiderato non è necessario sovrapporre il contenuto di più kit.

Utilizzare pinze chirurgiche durante l'impianto di InductOs per evitare la perdita eccessiva di liquido.

InductOs può essere collocato in uno spazio vuoto (poco compresso), piegato, arrotolato o avvolto a seconda della geometria della frattura. Non strizzare.

#### Post l'impianto

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

- Se è necessario un drenaggio chirurgico, collocare il drenaggio in un punto lontano dal sito dell'impianto o, preferibilmente, ad uno strato più superficiale rispetto al sito dell'impianto.
- Al fine di ottenere la massima potenza di efficacia, è importante fare in modo che InductOs dopo il suo impianto risulti completamente coperto da tessuti molli.

### 4.3 Controindicazioni

InductOs è controindicato nei pazienti con:

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

InductOs può causare inizialmente il riassorbimento dell'osso trabecolare circostante. Pertanto, in assenza di dati clinici, il prodotto non deve essere usato per una applicazione diretta sull'osso trabecolare quando il transitorio riassorbimento può creare rischi di fragilità dell'osso. Quando InductOs è stato utilizzato con il dispositivo LT-CAGE (vedere paragrafo 4.2) in studi clinici per la fusione spinale anteriore lombare, la frequenza e la gravità di riassorbimento dell'osso, come evidenziato dalle iperdiafanie radiologiche e/o dalla migrazione del dispositivo, erano simili a quelle osservate nei pazienti trattati con trapianto osseo autogeno.

Non esistono dati sull'efficacia e la sicurezza del prodotto nell'uso concomitante a innesti ossei.

In assenza completa di esperienza, l'uso ripetuto di InductOs non è raccomandabile.

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di InductOs in pazienti con malattie autoimmuni, che includono artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, sindrome di Sjögren e miositi cutanee/polimiositi non sono state appurate.

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

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

L'uso di InductOs può causare ossificazioni nel tessuto circostante che possono causare complicazioni. Sono state osservate ossificazioni al sito dell'impianto e una formazione ectopica dell'osso.

Sia la dibotermia alfa che il collagene bovino di Tipo I hanno provocato reazioni immunitarie nel paziente.

*-Anticorpi anti-dibotermia alfa:* negli studi di fusione spinale anteriore lombare, lo 0,7 % dei pazienti che hanno ricevuto InductOs hanno sviluppato anticorpi contro lo 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto il trapianto autogeno dell'osso. Negli studi sulla frattura traumatica della tibia il 4,4% dei pazienti che ricevevano InductOs hanno sviluppato anticorpi, contro lo 0,6% osservato nel gruppo di controllo.

*-Anticorpi anti-collagene bovino di Tipo I:* negli studi di fusione spinale anteriore lombare, il 19% dei pazienti che hanno ricevuto InductOs hanno sviluppato anticorpi al collagene bovino di Tipo I contro

il 13% dei pazienti che hanno ricevuto il trapianto autogeno dell'osso. Negli studi sulla frattura traumatica della tibia il 15,7% dei pazienti che ricevevano InductOs hanno sviluppato anticorpi, contro l' 11,8% nel gruppo di controllo. In entrambe le indicazioni, nessun paziente risultato positivo agli anticorpi anti-bovino del collagene di Tipo I ha sviluppato anticorpi al collagene umano di Tipo I.

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

La mancata osservanza delle istruzioni per l'uso di InductOs può comprometterne l'efficacia.

Edema localizzato associato all'uso di InductOs è stato riportato in pazienti sottoposti a chirurgia spinale cervicale. L'edema aveva una insorgenza ritardata e, in alcuni casi, era abbastanza grave da provocare una compromissione delle vie respiratorie. La sicurezza e l'efficacia dell'uso di InductOs in chirurgia spinale cervicale non è stata stabilita e InductOs non deve essere utilizzato in tale situazione. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego specifiche per la fusione spinale anteriore lombare

Non è stata appurata la sicurezza e l'efficacia di InductOs utilizzato con impianti spinali diversi dal dispositivo LT-CAGE, impiantato a siti diversi dal livello lombare inferiore L4-S1, o usato in tecniche chirurgiche diverse dagli approcci anteriori aperti o laparoscopici anteriori. Quando il disturbo degenerativo del disco è stato trattato con una procedura di fusione intersomatica posteriore lombare con gabbiette cilindriche filettate e diboterminali alfa, in alcuni casi è stata osservata un'ossificazione posteriore dell'osso.

Una compressione dei nervi associata ad una formazione ectopica dell'osso è stata riportata con l'utilizzo di InductOs. Potrebbe essere necessario un intervento chirurgico addizionale.

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

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

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

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

Informazioni relative all'efficacia sulla frattura della tibia provengono soltanto da studi clinici controllati nei quali sono state trattate fratture esposte della tibia con inserimento di chiodi endomidollari nell'osso (vedere paragrafo 5.1).

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati eseguiti studi di interazione. Poiché diboterminalfa è una proteina e non viene riscontrata nella circolazione corporea, è un candidato improbabile per un'interazione farmacocinetica farmaco-farmaco.

Informazioni da studi clinici sulle fratture traumatiche della tibia indicano che l'uso di InductOs in pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi non è stato associato alla comparsa di alcun effetto negativo evidente. In studi preclinici la somministrazione contemporanea di glucocorticoidi ha ridotto la ricostruzione dell'osso (misurata come percentuale nei confronti di un gruppo controllo), ma l'efficacia di InductOs non è stata alterata.

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

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'utilizzo di diboterminalfa nelle donne in stato di gravidanza.

Gli studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per le donne è sconosciuto.

Sono stati eseguiti studi su gli animali che non possono escludere effetti degli anticorpi anti-diboterminalfa sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Poiché non si conoscono i rischi per il feto associati al potenziale sviluppo di anticorpi neutralizzanti per la diboterminalfa, InductOs non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario (vedere paragrafo 4.4). Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un efficace metodo contraccettivo per almeno 12 mesi dopo il trattamento.

##### Allattamento

Non è noto se diboterminalfa è escreta nel latte umano. L'escrezione di diboterminalfa non è stata studiata negli animali, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con InductOs.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine, ma considerando che InductOs non ha effetti sistemici, è improbabile che possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici sono stati valutati oltre 1490 pazienti dei quali più di 955 sono stati trattati con InductOs. I pazienti con frattura delle ossa lunghe trattati con InductOs sono stati oltre 418. Negli studi di fusione spinale anteriore lombare, oltre 288 pazienti sono stati trattati con InductOs.

Sono stati riportati casi post-marketing di edema localizzato in pazienti sottoposti a chirurgia spinale cervicale associata con l'uso di InductOs. L'edema aveva una insorgenza ritardata ed, in alcuni casi, era abbastanza grave da provocare una compromissione delle vie respiratorie (vedere paragrafo 4.4).

L'applicazione di InductOs può causare un riassorbimento iniziale dell'osso trabecolare (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Effetti indesiderati specifici all'uso nella fusione spinale anteriore lombare

Gli effetti indesiderati osservati nei pazienti con fusione spinale anteriore lombare erano generalmente quelli tipici associabili alla fusione spinale nel trapianto autogeno dell'osso prelevato dalla cresta iliaca.

Effetti indesiderati molto comuni ( $\geq 1/10$ ): ferita accidentale, nevralgia, dolore lombare e disturbi ossei erano simili sia nel gruppo controllo che nel gruppo trattato con InductOs.

Una compressione dei nervi associata ad una formazione ectopica dell'osso è stata riportata in pazienti sottoposti a chirurgia spinale con InductOs (vedere paragrafo 4.4)

### Effetti indesiderati specifici all'uso nella frattura traumatica della tibia

Gli effetti indesiderati osservati nei pazienti con fratture delle ossa lunghe erano generalmente quelli tipici associabili tanto al trauma ortopedico quanto all'intervento chirurgico.

Gli effetti indesiderati molto comuni ( $\geq 1/10$ ) erano paragonabili in entrambi i gruppi di pazienti, trattati e di controllo, con due eccezioni: infezione localizzata e dolore alle estremità (entrambi specifici degli arti fratturati) furono osservati più frequentemente nel gruppo di controllo che non nel gruppo trattato con InductOs.

Gli effetti indesiderati comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) sono stati osservati con la medesima incidenza nel gruppo controllo e nel gruppo trattato con InductOs, con quattro eccezioni: aumento della amilasi nel sangue (senza evidenti segni di pancreatite nei pazienti trattati con InductOs), tachicardia, ipomagnesiemia e mal di testa. Questi ultimi sono stati osservati con maggior frequenza nel gruppo trattato con InductOs rispetto a quello di controllo; la differenza era significativa.

## **4.9 Sovradosaggio**

L'uso di InductOs in pazienti sottoposti a chirurgia spinale cervicale in concentrazioni o quantità maggiori di quelle raccomandate nel paragrafo 4.2 per le indicazioni approvate, è stato associato a casi di edema localizzato (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di pazienti riceventi concentrazioni o quantità maggiori di quelle raccomandate, il trattamento deve essere di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Proteina ossea morfogenetica, codice ATC: M05BC01.

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

Il rimodellamento dell'osso trabecolare avviene secondo modalità conformi alle forze biomeccaniche esercitate sulla parte. L'applicazione di InductOs nell'osso trabecolare determina un riassorbimento transitorio dell'osso che circonda l'impianto, che in seguito viene sostituito da neoformazione ossea

più densa. La capacità di InductOs di sostenere l'osso in fase di rimodellamento può determinare l'integrazione biologica e biomeccanica della neoformazione ossea indotta da InductOs con quella dell'osso circostante. Valutazioni radiografiche, biomeccaniche e istologiche dell'osso indotto indicano che funziona biologicamente e biomeccanicamente come l'osso autologo. Inoltre studi preclinici hanno indicato che l'osso indotto da InductOs, se fratturato, si ripara in modo indistinguibile rispetto all'osso autologo.

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

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

### **Informazioni farmacodinamiche specifiche agli studi sulla fusione spinale anteriore lombare**

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

24 mesi dopo l'intervento, InductOs si è dimostrato statisticamente non inferiore al trapianto autogeno dell'osso. La percentuale di successo della fusione valutata radiologicamente era del 94,4% contro l'88,9% (intervallo di confidenza della differenza:-1,53, 12,46; 95% test a due code) per InductOs e trapianto autogeno dell'osso rispettivamente. Per il dolore e l'invalidità (punteggio Oswestry), la percentuale di successo era del 72,9% contro il 72,5 % (intervallo di confidenza della differenza:-11,2, 12,0; 95% test a due code). Un endpoint singolo, multi composito definito come successo globale era la prima variabile dello studio. Il successo globale consisteva delle seguenti valutazioni primarie di efficacia e di sicurezza:

- 1 Fusione dimostrata radiologicamente
- 2 Miglioramento del punteggio Oswestry per il dolore e l'invalidità
- 3 Mantenimento o miglioramento dello stato neurologico
- 4 Nessuno evento avverso classificato di grado 3 o di grado 4 valutato come associato all'impianto o alla procedura di impianto/chirurgica
- 5 Nessuna procedura aggiuntiva chirurgica eseguita e classificata come un "insuccesso"

24 mesi dopo l'operazione, il tasso di successo globale era del 57,5% contro il 55,8% (intervallo di confidenza della differenza:-10, 72, 14, 01; 95% test a due code) rispettivamente per InductOs e per il trapianto autogeno dell'osso

Uno studio ulteriore, non comparativo di 134 pazienti che hanno ricevuto trattamento di fusione intersomatica anteriore lombare tramite tecniche chirurgiche laparoscopiche, ha prodotto la stessa percentuale di successo rispettivamente di 92,9%, 85,6% e 90,3% per la sintesi, il dolore e l'invalidità, e stato neurologico. Lo studio ha confermato l'applicabilità della fusione spinale anteriore lombare utilizzando InductOs tramite tecniche chirurgiche di impianto laparoscopico.

### **Informazioni farmacodinamiche specifiche agli studi sulla frattura traumatica della tibia**

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

InductOs 1,5 mg/ml. I pazienti venivano seguiti per i successivi 12 mesi dopo la chiusura dei tessuti molli.

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

Nel sottogruppo di pazienti che sono stati sottoposti ad una estesa fissazione di chiodi endomidollari non è stato osservato che InductOs riduca il tasso di un secondo intervento. Tuttavia, differenze statisticamente significative a favore di InductOs sono state osservate per alcune delle variabili di efficacia secondaria (ad esempio accelerazione del tasso di guarigione delle fratture e dei tessuti molli e riduzione del tasso di cedimento del sostegno).

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

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

Gravità delle fratture: Il trattamento con InductOs 1,5 mg/ml risultava estremamente efficace per tutte le classi di fratture, comprese le fratture gravi Gustilo IIIB (riduzione del 52% del rischio di un intervento secondario rispetto ai soggetti sottoposti a cure standard). Inoltre, i pazienti con fratture Gustilo III trattati con InductOs 1,5 mg/ml manifestavano una significativa riduzione di infezioni degli arti studiati.

Dopo 6 settimane dal trattamento la percentuale di pazienti con guarigione delle lesioni dei tessuti molli era significativamente superiore nel gruppo che aveva ricevuto InductOs 1,5 mg/ml rispetto al gruppo sottoposto a cure standard (83% rispetto al 65%; P = 0,0010).

La percentuale di pazienti in cui è stato osservato il cedimento degli impianti (piegatura o rottura delle viti di ancoraggio) era significativamente più basso nel gruppo trattato con InductOs 1,5 mg/ml rispetto al gruppo sottoposto a cure standard (11% rispetto al 22%; P = 0,0174).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non clinici rivelano assenza di rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia, di tossicità acuta e di tossicità per somministrazioni ripetute.

In studi di tossicità riproduttiva nei ratti, dove la diboterminalfa veniva somministrata per endovena per massimizzare l'esposizione sistemica, sono stati osservati un accresciuto peso fetale e un'aumentata ossificazione nel feto e non è stato possibile escludere un effetto correlato al trattamento. La rilevanza clinica di questi effetti è sconosciuta.

Gli anticorpi anti-diboterminalfa sono stati studiati in coniglie in stato di gravidanza dopo iperimmunizzazione con diboterminalfa per indurre sperimentalmente anticorpi anti-BMP-2.

In alcuni feti con pesi corporei diminuiti, vi era una diminuzione nell'ossificazione delle ossa frontali e parietali (4 feti su 151), considerata generalmente reversibile, e non è stato possibile escludere gli effetti dovuti agli anticorpi. Non vi sono state altre alterazioni nella morfologia fetale esterna, viscerale o scheletrica. Altri studi su gli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, tossicità materna, embriofetale, o fetotossicità.

InductOs non è stato sottoposto a studi di carcinogenicità in vivo. La diboterminalfa ha mostrato effetti variabili su linee cellulari tumorali umane in vitro. Nonostante i dati disponibili in vitro suggeriscano un basso potenziale di stimolazione della crescita tumorale, l'uso di InductOs è controindicato in pazienti con tumori maligni in atto o in pazienti sottoposti a terapia antitumorale (vedere paragrafo 4.3).

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Polvere**

Saccarosio  
Glicina  
Acido glutammico  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido.

#### **Solvente:**

Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **Matrice:**

Collagene bovino Tipo I

### **6.2 Incompatibilità**

InductOs non deve essere mescolato ad altre sostanze medicinali ad eccezione di quelle elencate nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura compresa tra 15°C e 30°C. Conservare nella confezione originale.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni kit di InductOs contiene:

- 12 mg di polvere di diboterminalfa sterile in un flaconcino da 20 ml (vetro Tipo I) chiuso con tappo in gomma bromobutile, sigillato con una ghiera in alluminio e capsula in plastica.
- solvente per ricostituzione in un flaconcino da 10 ml (vetro Tipo I) chiuso con tappo in gomma bromobutile, sigillato con una ghiera in alluminio e capsula in plastica.
- una matrice sterile in una vaschetta in polivinilcloruro(PVC) sigillata con una lamina di Tyvek.
- 2 siringhe sterili monouso da 10 ml in polipropilene.
- 2 aghi sterili (acciaio inossidabile).

## **6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento**

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

Diboterminalfa deve essere impiegata utilizzando soltanto il solvente e la matrice forniti in dotazione nel kit InductOs. Vedere paragrafo 4.2.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Wyeth Europa Ltd.  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire, SL6 0PH  
Regno Unito

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

EU/1/02/226/001

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

9 settembre 2002

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**