

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

InductOs 12 mg
kit pour implant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Kit pour implant.

Le kit se compose d'une poudre blanche pour solution, d'un solvant incolore et d'une matrice blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

InductOs est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure sur un niveau (en L4 - S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non-chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois.

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

Voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

InductOs doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

Les étapes pour la préparation de chaque kit doivent être suivies scrupuleusement en utilisant la quantité appropriée d'InductOs pour l'indication prévue.

InductOs est préparé immédiatement avant l'usage, à partir d'un kit contenant tous les ingrédients nécessaires. Une fois préparé, InductOs contient de la dibotermine alpha à une concentration de 1,5 mg/ml (12 mg par flacon).

Inductos ne doit pas être utilisé à une concentration supérieure à 1,5 mg/ml (voir rubrique 4.9)

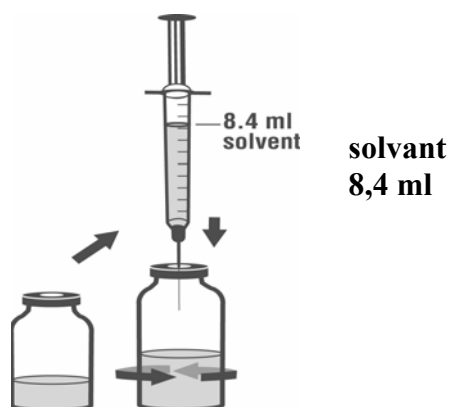
Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'InductOs chez les personnes âgées (> 65 ans) sont très limitées.

L'utilisation pédiatrique n'est pas recommandée tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles.

Préparation du produit

Dans un champ non stérile

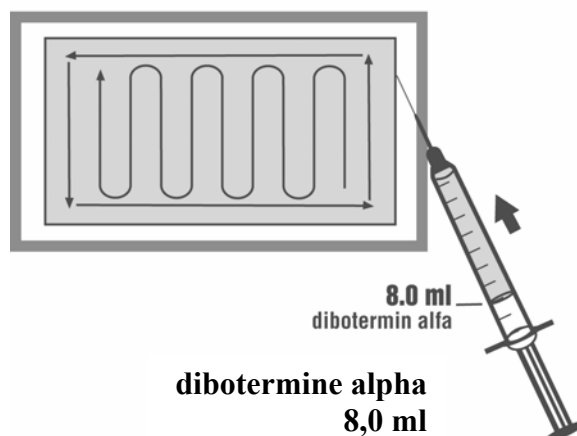
1. En utilisant une technique aseptique, placer une seringue, une aiguille et l'emballage interne de la matrice sur le champ stérile.
2. Désinfecter les bouchons des flacons de dibotermine alpha et de solvant.
3. En utilisant la seconde seringue et la seconde aiguille du kit, reconstituer le flacon de dibotermine alpha avec 8,4 ml de solvant. Injecter doucement le solvant dans le flacon contenant la dibotermine alpha lyophilisée. Renverser doucement le flacon afin d'aider à la reconstitution. Ne pas agiter. Jeter la seringue et l'aiguille après usage.



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

Dans un champ stérile

5. Ouvrir l'emballage interne de la matrice et laisser la matrice dans son plateau.
6. A l'aide de la seringue et de l'aiguille mises en champ stérile à l'étape 1, prélever, de façon aseptique, 8 ml de la solution reconstituée de dibotermine alpha du flacon situé dans le champ non stérile en tenant le flacon à l'envers pour faciliter le prélèvement.
7. En laissant la matrice dans son plateau, répartir UNIFORMÉMENT la solution de dibotermine alpha sur la matrice selon la figure ci-dessous.



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

Pour éviter de surcharger la matrice, il est important de reconstituer la dibotermine alpha et d'humidifier toute l'éponge comme décrit ci-dessus.

9. Suivre les instructions correspondant à l'opération prévue – arthrodèse antérieure lombaire ou réparation d'une fracture du tibia.

Mode d'emploi pour l'utilisation lors d'une opération d'arthrodèse antérieure lombaire

InductOs ne doit pas être utilisé seul dans cette indication, mais doit être utilisé avec l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE®.

Le non-respect des instructions pour la préparation d'InductOs peut nuire à sa tolérance et son efficacité. Une attention toute particulière doit être apportée pour éviter un remplissage excessif de la cage et/ou de l'espace intervertébral. (voir rubrique 4.4)

Pré-Implantation

Couper la matrice imbibée d'InductOs en 6 parties égales (environ 2,5 x 5 cm). Pendant la découpe et la manipulation, la perte excessive de liquide d'InductOs doit être évitée. Ne pas presser.

Le nombre de morceaux d'InductOs nécessaire dépend de la taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE employé. Le tableau ci-dessous indique le nombre de rectangles de 2,5 x 5 cm d'InductOs nécessaire en fonction de la taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE.

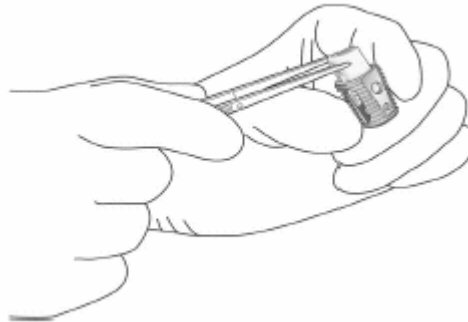
Taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE (grand diamètre x longueur)	Nombre de morceaux de 2,5 x 5 cm d'InductOs par Implant conique de fusion lombaire LT-CAGE
14 mm x 20 mm	1
14 mm x 23 mm	1
16 mm x 20 mm	1
16 mm x 23 mm	2
16 mm x 26 mm	2
18 mm x 23 mm	2

18 mm x 26 mm	2
---------------	---

Implantation

En utilisant des pinces pour éviter une perte excessive de liquide, enrouler soigneusement le nombre de morceaux d'InductOs requis par implant LT-CAGE et insérer chaque rouleau dans l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE correspondant, comme le montre la figure ci-dessous.

Se référer à la notice de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE pour les instructions d'implantation de celui-ci.



Post-Implantation

Ne pas irriguer la plaie après implantation d'InductOs et de l'implant LT-CAGE.

Si un drain chirurgical est requis, placer le drain loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.

Mode d'emploi dans les fractures du tibia

Pré-Implantation

– Réaliser la réduction définitive, la fixation et l'hémostase de la fracture avant d'implanter InductOs.

– InductOs n'assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir des espaces en présence de forces de compression.

– Si nécessaire, InductOs peut être plié ou coupé avant l'implantation. Pendant la manipulation, la perte excessive de liquide d'InductOs doit être évitée. Ne pas presser. Si, suivant la configuration chirurgicale, une partie seulement du produit est nécessaire, préparer d'abord tout le produit InductOs (selon les étapes 1-8 ci-dessus), puis couper le produit à la taille désirée et jeter la partie inutilisée.

Implantation

InductOs sera implanté une fois que les traitements standards de la fracture et de la plaie seront achevés, c'est-à-dire à la fermeture des tissus mous. Le nombre de kits d'InductOs à utiliser et le volume d'InductOs à implanter sont déterminés par l'anatomie de la fracture et la possibilité de fermer la plaie sans trop tasser ou comprimer le produit. D'une façon générale, chaque site de fracture est traité avec le contenu d'un kit. La dose maximum d'InductOs est de 2 kits. La surface accessible de la fracture (lignes de fracture et défauts osseux) doit être autant que possible recouverte d'InductOs. Placer InductOs de sorte qu'il recouvre la zone de la fracture et assure un bon contact avec les

fragments proximaux et distaux principaux. Il n'est pas nécessaire de superposer le contenu de plusieurs kits pour obtenir l'effet désiré.

Pendant l'implantation, l'utilisation de pinces pour manipuler InductOs est nécessaire afin d'éviter une perte excessive de liquide.

InductOs peut être placé dans une lacune (sans le tasser), être plié, roulé ou enveloppé, en fonction de la géométrie de la fracture. Ne pas presser.

Post-Implantation

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

Si un drain chirurgical est requis, placer le drain loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.

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

4.3 Contre-indications

InductOs est contre-indiqué chez les patients présentant :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le non-respect des instructions pour la préparation d'InductOs peut nuire à sa tolérance et son efficacité. Une attention toute particulière doit être apportée pour éviter un remplissage excessif de la cage et/ou de l'espace intervertébral.

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

La formation d'une collection liquidienne (par exemple des pseudokystes, des œdèmes localisés, des effusions au niveau du site de l'implant) parfois encapsulée, pouvant entraîner, dans certains cas, une compression nerveuse et une douleur, a été rapportée chez des patients subissant une chirurgie rachidienne associée à l'utilisation d'InductOs. Beaucoup de ces observations sont survenues quand InductOs était utilisé avec des matériels ou protocoles non validés ou en contradiction avec les recommandations d'emploi. Une intervention médicale (aspiration et/ou enlèvement du matériel chirurgical) peut être nécessaire si les symptômes persistent (voir rubrique 4.8).

Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité et la sécurité du produit en association avec une greffe osseuse. En l'absence d'expérience, l'utilisation répétée d'InductOs n'est pas recommandée.

Une compression nerveuse due à l'utilisation d'InductOs et à la formation d'os ectopique a été rapportée. Dans ces conditions, une intervention chirurgicale supplémentaire peut être nécessaire.

InductOs peut causer une résorption initiale de l'os trabéculaire environnant. Par conséquent, en l'absence de données cliniques, le produit ne doit pas être utilisé pour des applications directes sur l'os trabéculaire où une résorption passagère de l'os peut créer un risque de fragilité osseuse. Lors de l'utilisation d'InductOs avec l'implant LT-CAGE (rubrique 4.2) dans des essais cliniques portant sur l'arthrodèse antérieure lombaire, la fréquence et la gravité de la résorption de l'os mise en évidence par une radiotransparence et/ou une migration de l'implant étaient similaires à celles observées chez les patients traités par autogreffe osseuse.

L'utilisation d'InductOs peut provoquer une ossification ectopique dans les tissus environnants pouvant être responsable de complications. Une formation osseuse excessive sur le site d'implantation et une formation osseuse ectopique ont été observées.

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

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

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

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

Anticorps anti-dibotermine alpha : Dans les études sur l'arthrodèse lombaire antérieure, 0,7% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps, contre 0,8% des patients traités par autogreffe osseuse. Dans les études sur la fracture du tibia, 4,4% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps, contre 0,6% dans le groupe contrôle.

Anticorps anti-collagène bovin de Type I : Dans les études sur l'arthrodèse lombaire antérieure, 19% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-collagène bovin de Type I contre 13% des patients traités par autogreffe osseuse. Dans les études sur la fracture du tibia, 15,7% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-collagène bovin de Type I, contre 11,8% des patients du groupe contrôle. Aucun patient présentant un test positif aux anticorps anti-collagène bovin de Type I n'a développé d'anticorps anti-collagène humain de Type I, et ce pour les deux indications du produit.

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

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi en relation avec l'arthrodèse lombaire antérieure.

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

- utilisé avec des implants vertébraux autres que LT-CAGE
- implanté au niveau d'autres sites que la colonne vertébrale lombaire en L₄-S₁
- utilisé dans d'autres techniques chirurgicales que la voie antérieure ouverte ou antérieure laparoscopique

Une formation osseuse postérieure a été observée dans certains cas, lors du traitement de la discopathie dégénérative par une opération de fusion intersomatique lombaire par voie postérieure à l'aide d'implants cylindriques filetés et de dibotermine alpha.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la dibotermine alpha chez la femme enceinte.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité au niveau de la fonction reproductrice (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

D'après les études conduites chez l'animal, un effet des anticorps anti-dibotermine alpha sur le développement embryo-fœtal ne peut être écarté (voir rubrique 5.3). De par le risque inconnu associé au développement potentiel d'anticorps neutralisants anti-dibotermine alpha pour le fœtus, InductOs ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue (voir rubrique 4.4). Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation d'une contraception efficace doit être maintenue jusqu'au moins 12 mois après le traitement.

Allaitement

L'excrétion de la dibotermine alpha dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de la dibotermine alpha n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par InductOs.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés, mais puisque InductOs n'a pas d'effet systémique, il est peu probable qu'il occasionne une gêne dans la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Plus de 1490 patients ont été évalués lors des essais cliniques, parmi lesquels plus de 955 ont été traités par InductOs. Dans les études des fractures des os longs, plus de 418 patients ont été traités par InductOs. Dans les études portant sur l'arthrodèse lombaire antérieure, plus de 288 patients ont été traités par InductOs.

Après la mise sur le marché, des oedèmes localisés ont été rapportés chez des patients ayant subi une chirurgie cervicale associée à l'utilisation d'InductOs. L'apparition de l'œdème a été retardée et, dans certains cas, il a été suffisamment important pour entraîner une obstruction des voies aériennes (voir rubrique 4.4).

Des cas de formation de collections liquidiennes (par exemple des pseudokystes, des œdèmes localisés, des effusions au niveau du site de l'implant) parfois encapsulées, ont été rapportés après la mise sur le marché, entraînant dans certains cas, une compression nerveuse et une douleur, chez des patients ayant subi une chirurgie rachidienne associée à l'utilisation d'InductOs (voir rubrique 4.4).

Une compression nerveuse associée à une formation osseuse ectopique a été rapportée chez les patients ayant subi une chirurgie rachidienne avec InductOs (voir rubrique 4.4).

L'implantation d'InductOs peut entraîner une résorption initiale de l'os trabéculaire (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1).

Effets indésirables spécifiques à l'utilisation pour l'arthrodèse lombaire antérieure

Les effets indésirables observés chez les patients ayant subi une arthrodèse lombaire antérieure étaient en général représentatifs de la morbidité associée à la fusion vertébrale par autogreffe d'os prélevé dans la crête iliaque.

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) : blessure accidentelle, névralgie, lombalgie et troubles osseux étaient similaires dans le groupe contrôle et celui traité par InductOs.

Effets indésirables spécifiques à l'utilisation dans les fractures du tibia

Les effets indésirables observés lors des essais chez les patients avec des fractures des os longs étaient en général représentatifs de la morbidité liée soit au traumatisme orthopédique, soit au geste chirurgical.

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

Les effets indésirables fréquemment rapportés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) l'ont été de manière équivalente dans le groupe contrôle et dans le groupe traité par InductOs, avec quatre exceptions qui étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité par InductOs que dans le groupe contrôle:

- amylosémie élevée (sans signe manifeste de pancréatite chez les patients traités avec InductOs),
- tachycardie,
- hypomagnésémie,
- céphalées.

4.9 Surdosage

Il a été observé des cas d'œdèmes localisés, lors de l'utilisation d'InductOs chez des patients ayant subi une chirurgie cervicale et pour des concentrations ou quantités supérieures à celles qui sont recommandées à la rubrique 4.2 dans les indications validées (voir rubrique 4.4).

Occasionnellement, pour des patients recevant des concentrations ou quantités supérieures à celles recommandées, le traitement ne peut être qu'un traitement de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Protéines Ostéogéniques, code ATC : M05BC01

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

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

Des études précliniques ont suggéré que la formation d'os induite par InductOs est un processus auto-limité, formant un volume d'os bien défini. Cette auto-limitation est probablement due à la perte de dibotermine alpha au site d'implantation, ainsi qu'à la présence d'inhibiteurs de protéines

ostéogéniques dans les tissus environnants. De plus, plusieurs études précliniques indiquent qu'un mécanisme de rétrocontrôle négatif au niveau moléculaire limite l'induction osseuse par les protéines ostéogéniques.

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

Données pharmacodynamiques spécifiques aux études sur l'arthrodèse lombaire antérieure

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

24 mois après l'opération, il a été démontré qu'InductOs était statistiquement non-inférieur à l'autogreffe osseuse. Le taux de réussite de fusion déterminé par radiographie était de 94,4% pour InductOs contre 88,9% (IC bilatéral à 95% pour la différence : - 1,53 ; 12,46) pour l'autogreffe osseuse. Concernant la douleur et le handicap (score d'Oswestry) le taux de réussite était de 72,9% contre 72,5% (IC bilatéral à 95% pour la différence : - 11,2 ; 12,0). Le critère primaire de l'étude unique et multi composants était le succès global. Le succès global comprend les critères d'efficacité et de sécurité primaire suivants :

1. Fusion démontrée radiologiquement
2. Amélioration du score d'Oswestry de la douleur et du handicap
3. Maintien ou amélioration de l'état neurologique
4. Pas de survenue d'effet indésirable de grade 3 ou 4 comme l'association d'un implant avec ou sans chirurgie
5. Pas d'acte chirurgical supplémentaire considéré comme un « échec »

A 24 mois après l'opération, le taux de succès global était de 57.5% pour InductOs versus 55.8% (IC bilatéral à 95% pour la différence : -10.72, 14.01) pour l'autogreffe osseuse.

Dans une étude complémentaire non comparative de 134 patients ayant subi une fusion intersomatique lombaire antérieure par voie chirurgicale laparoscopique, des taux de réussite comparables ont été observés, de 92,9% pour la fusion, 85,6% pour la douleur et le handicap et 90,3% pour l'état neurologique. L'étude a confirmé la possibilité d'effectuer une arthrodèse lombaire antérieure avec InductOs selon la technique d'implantation chirurgicale laparoscopique.

Données pharmacodynamiques spécifiques aux études sur les fractures du tibia

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

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

(P=0,0326).

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

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

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

Concernant la cicatrisation des lésions des tissus mous, la proportion de patients était significativement plus élevée à la consultation de six semaines après le traitement dans le groupe InductOs 1,5 mg/ml, que dans le groupe soins standards (83% contre 65%; p=0,0010). La proportion de patients avec un échec lié au matériel (vis de blocage pliées ou cassées) était significativement plus basse dans le groupe InductOs 1,5 mg/ml que dans le groupe soins standards (11% contre 22%; p=0,0174).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques n'indiquent aucun risque spécial pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité aiguë et suite à une exposition répétée.

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

Des anticorps anti-dibotermine ont été recherchés chez des lapines en gestation après une immunisation importante avec la dibotermine alpha destinée à induire expérimentalement des anticorps anti-BMP 2. Quelques fœtus de lapin ayant un poids diminué ont présenté une diminution de l'ossification des os frontaux et pariétaux (4 cas sur 151 fœtus de lapin), généralement considérée comme réversible, et pour laquelle un lien avec les anticorps ne peut être exclu. Aucune autre altération de la morphologie fœtale externe, viscérale ou du squelette n'a été observée. D'autres études animales n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, la toxicité maternelle, la mortalité embryonnaire ou la toxicité fœtale.

Le pouvoir carcinogène d'InductOs n'a pas été testé *in vivo*. La dibotermine alpha a montré des effets variables sur les lignées cellulaires de tumeur humaine *in vitro*. Bien que les données *in vitro* disponibles suggèrent un faible potentiel pour la promotion de croissance tumorale, l'utilisation d'InductOs est contre-indiquée chez les patients présentant une malignité active ou des patients subissant un traitement pour une tumeur maligne (voir aussi rubrique 4.3).

Une étude sur l'implantation vertébrale d'InductOs a été réalisée sur un modèle canin. InductOs a été implanté directement sur la dure-mère exposée après laminectomie. Bien qu'un rétrécissement et une sténose du foramen vertébral aient été observés, aucune minéralisation de la dure-mère, sténose de la colonne vertébrale ou déficit neurologique n'ont été observés après application d'InductOs. La significativité de ces données chez l'homme n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Saccharose
Glycine
Acide glutamique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium

Solvant :

Eau pour préparations injectables

Matrice :

Collagène bovin de Type I.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque kit d'InductOs contient :

- 12 mg de poudre de dibotermine alpha stérile dans un flacon de 20 ml (verre de Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyl scellé par un feuillet en aluminium et un capuchon en plastique,
- Solvant pour reconstitution dans un flacon de 10 ml (verre de Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyl scellé par un feuillet en aluminium et un capuchon plastique,
- Une matrice stérile dans un emballage blister en chlorure polyvinylique (PVC) scellé par un couvercle en Tyvek,
- Deux seringues stériles jetables en polypropylène de 10 ml,
- Deux aiguilles stériles (acier inoxydable).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La dibotermine alpha doit être utilisée uniquement avec le solvant qui l'accompagne et la matrice fournie dans le kit d'InductOs. Voir rubrique 4.2.

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

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

EU/1/02/226/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 septembre 2002

Date du dernier renouvellement : 9 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Wyeth BioPharma
One Burt Road
Andover
Massachusetts 01810
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hants PO9 2NG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché continuera à soumettre des PSURs annuels.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**KIT CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

InductOs 12 mg
kit pour implant
dibotermine alpha

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80
Solvant: eau pour préparations injectables
Matrice : collagène bovin de type I

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 kit pour implant contient :
1 flacon de 12 mg de poudre de dibotermine pour solution
1 flacon de solvant pour dibotermine alpha (10 ml d'eau PPI)
1 matrice stérile 7,5 x 10 cm
2 seringues stériles de 10 ml
2 aiguilles stériles de jauge 20.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kit pour implant et à usage unique seulement. Pour le mode d'emploi, voir rubrique 4.2. du Résumé des Caractéristiques du Produit joint.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

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

EU/1/02/226/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

« Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée »

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (PANNEAU SUPÉRIEUR)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

InductOs 12 mg
kit pour implant
dibotermine alpha

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

Chaque kit contient 12 mg de dibotermine alpha, soit, après reconstitution, 1,5 mg /ml de dibotermine alpha.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre: saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80
Solvant : eau pour préparations injectables
Matrice: collagène bovin de type I

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 kit pour implant contient :
1 flacon de 12 mg de poudre de dibotermine pour solution
1 flacon de solvant pour dibotermine alpha (10 ml d'eau PPI)
1 matrice stérile 7,5 x 10 cm
2 seringues stériles de 10 ml
2 aiguilles stériles de jauge 20.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kit pour implant et à usage unique seulement. Pour le mode d'emploi, voir rubrique 4.2. du Résumé des Caractéristiques du Produit joint.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

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

EU/1/02/226/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

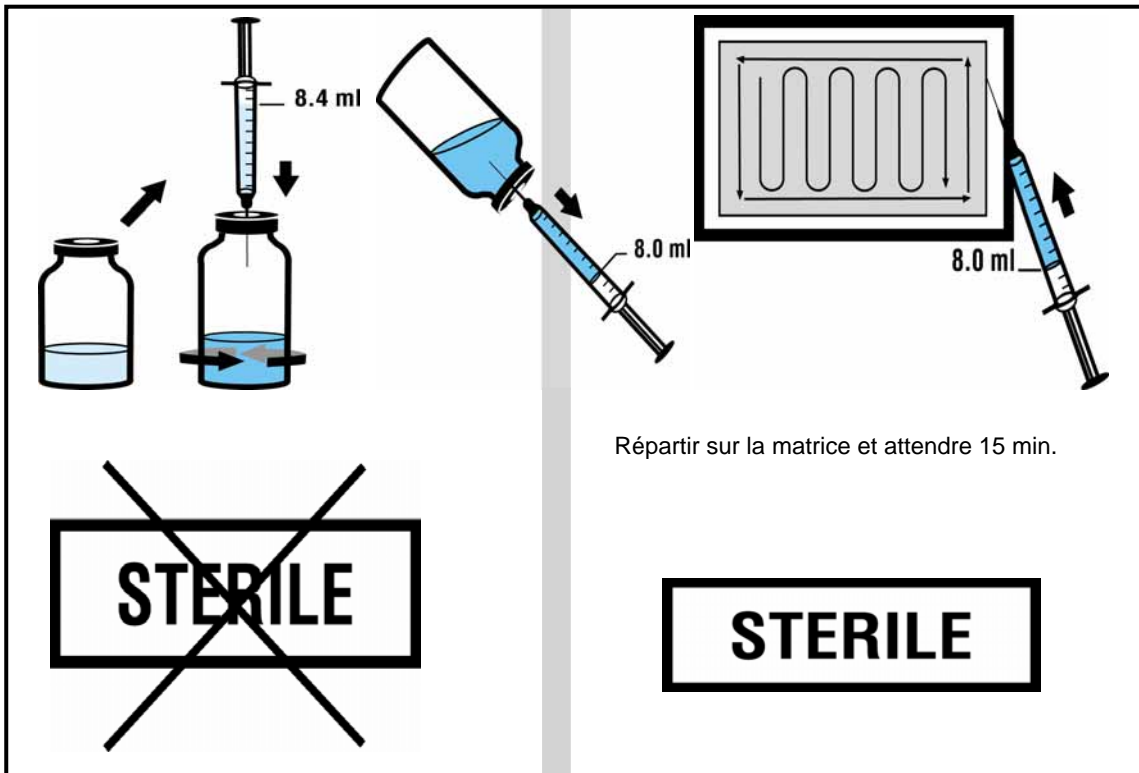
15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

« Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée »

**MENTIONS PARTICULIÈRES À FAIRE FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT
PRIMAIRE**

BOÎTE ; ÉTIQUETTE DU PANNEAU INFÉRIEUR



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

ÉTIQUETTE DU FLACON DE PROTÉINE

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

Poudre pour InductOs 12 mg kit pour implant,
Dibotermine alpha

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour le mode d'emploi, voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit joint

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

12 mg de dibotermine alpha, soit 1,5 mg/ml une fois le produit reconstitué.

6. AUTRES

Wyeth Europa Ltd.

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

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT

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

Solvant pour InductOs 12 mg kit pour implant
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour le mode d'emploi, voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit joint

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRES

Wyeth Europa Ltd.

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

ÉTIQUETTE DE LA MATRICE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Matrice pour InductOs 12 mg kit pour implant
Collagène bovin de type I

2. MODE D'ADMINISTRATION

Kit pour implant et usage unique seulement. Pour le mode d'emploi, voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit joint.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP: voir au dos

4. NUMÉRO DU LOT

LOT: voir au dos

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 matrice stérile (7,5 x 10 cm)

6. AUTRES

AU DOS

{numéro}

{AAAA MM}

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

InductOs 12 mg kit pour implant dibotermine alpha

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

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

1. QU'EST-CE QUE INDUCTOS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

InductOs contient la substance active, la dibotermine alfa. C'est une protéine qui stimule la croissance osseuse, et qui est très similaire à une protéine déjà présente dans votre organisme.

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

Arthrodèse lombaire

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

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

Fractures du tibia

Si vous avez une fracture du tibia, InductOs est utilisé pour augmenter les chances de consolidation de l'os, accélérer la consolidation de votre fracture et diminuer la nécessité d'interventions supplémentaires pour aider à la réparation de votre fracture. InductOs est utilisé en plus du traitement et des soins standards des fractures du tibia.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER INDUCTOS

InductOs ne doit pas être utilisé

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la dibotermine alpha, au collagène bovin ou à n'importe quel autre composant d'InductOs.
- si vous êtes en cours de croissance (squelette non adulte).
- si vous avez une infection active au site opéré.
- si votre médecin traitant considère que l'irrigation sanguine du site de fracture est inadéquate.
- pour traiter une fracture liée à une pathologie (par exemple fractures dues à la maladie de Paget ou à un cancer).

- si vous souffrez d'un cancer ou recevez un traitement anti-cancéreux.

Les précautions d'utilisation d'InductOs suivantes doivent être abordées avec votre médecin

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

Utilisation de InductOs avec d'autres médicaments

Certaines études cliniques sur le tibia ont montré que si vous êtes traité avec InductOs et que vous prenez des médicaments contre la douleur tels que l'aspirine ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, pour une période de temps assez longue (par ex. pendant plus de 14 jours), le drainage de la plaie peut s'en trouver augmenté. Cet écoulement supplémentaire de liquide n'a pas été associé à des problèmes au niveau de la guérison de la fracture ou de la plaie.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Les effets d'InductOs chez les femmes enceintes ne sont pas connus. Son utilisation chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Demandez conseil à votre médecin si vous devenez enceinte ou souhaitez le devenir. Votre médecin devra vous conseiller d'utiliser une contraception pendant un an après votre traitement par InductOs.

Le passage de la dibotermine alpha dans le lait maternel n'est pas connu. Le traitement par InductOs n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent un nourrisson. Demander conseil à votre médecin avant d'allaiter votre nourrisson.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de InductOs

Certains patients peuvent développer des anticorps (produits par votre corps pour combattre une protéine étrangère) contre la dibotermine alpha ou contre le collagène de la matrice.

Dans les études cliniques, la présence d'anticorps n'a pas été associée à des effets indésirables, comme des allergies ; il n'a pas non plus été établi que ceux-ci diminuaient l'efficacité d'InductOs.

3. COMMENT UTILISER INDUCTOS

InductOs est administré par votre médecin au cours d'une intervention chirurgicale. La préparation d'InductOs s'effectue dans la salle d'opération par l'équipe médicale.

Si InductOs est utilisé pour l'arthrodèse lombaire, le chirurgien ôtera le disque endommagé à l'origine de la douleur et le remplacera par deux implants métalliques dans lesquels est intégré InductOs. Les implants métalliques corrigent la position de votre colonne vertébrale et InductOs stimule la croissance osseuse entre les deux vertèbres pour les fusionner de façon permanente dans la bonne position.

Si InductOs est utilisé dans le cas d'une fracture du tibia votre médecin va ensuite chirurgicalement placer InductOs au niveau du site de lésion osseuse au moment du traitement de votre fracture. En fonction de l'ampleur de votre fracture et de la multiplicité des lésions, votre médecin aura à déterminer le nombre de kits d'InductOs nécessaires à utiliser. De manière générale, une fracture est traitée avec le contenu d'un seul kit. 2 kits au maximum peuvent être utilisés.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Effets indésirables spécifiques à l'opération d'une fracture du tibia

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

Les effets secondaires les plus fréquemment observés (chez plus de 1 patient sur 10) lors des études cliniques ont été similaires à ceux liés à la chirurgie elle-même ou aux blessures traumatiques. Ces effets sont la douleur, le gonflement, l'infection de la plaie et la fièvre.

Les effets indésirables habituels (chez moins de 1 patient sur 10) sont des céphalées, des signes indiquant un mauvais fonctionnement du pancréas (amylasémie), des taux abaissés de magnésium dans le sang et une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque. Ils ont été observés de façon légèrement plus fréquente chez les patients avec fracture du tibia traités par InductOs que chez ceux non traités par le produit dans les études cliniques.

Effets indésirables spécifiques à l'arthrodèse lombaire

Les effets indésirables les plus fréquents (plus de 1 patient sur 10) observés dans les études portant sur l'arthrodèse lombaire étaient les suivants : blessure accidentelle, névralgie, lombalgie et troubles osseux tels que guérison retardée. Des cas de douleur neurologique due à une collection liquidienne localisée pouvant nécessiter un drainage ou une intervention chirurgicale pour retirer ce liquide ont été rapportés.

Un gonflement localisé, conduisant dans certains cas à des difficultés respiratoires, a été rapporté chez les patients lors de l'utilisation d'InductOs en chirurgie du rachis cervical (cou).

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER INDUCTOS

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

Il ne vous sera pas demandé de conserver ce produit.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient InductOs

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

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

InductOs est fourni à votre médecin sous forme d'un kit à implanter pendant l'intervention chirurgicale. Le kit contient 12 mg de poudre de dibotermine alpha, un solvant (eau) et une éponge de collagène provenant de bovins (également connue sous le nom de collagène bovin de Type I). La dibotermine alpha se présente dans le kit sous la forme de poudre blanche. Pour l'utilisation chirurgicale, elle doit être dissoute dans l'eau fournie pour former une solution, qui est utilisée pour imbiber l'éponge. L'éponge imbibée est ensuite placée là où une croissance osseuse est désirée. L'éponge et la solution de dibotermine alpha disparaîtront progressivement au fur et à mesure de la formation de l'os.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

Fabricant

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hants, PO9 2NG
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Wyeth Pharmaceuticals S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 10 49 47 11
Fax:+32 10 49 48 70

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690
Φαξ:+357 22 751855

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel:+420 2 67 294 111
Fax:+420 2 67 294 199

Magyarország

Wyeth Kft
Tel:+36 1 453 33 30
Fax:+36 1 240 4632

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf:+45 44 88 88 05
Fax:+45 44 88 88 06

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610
Fax:+35621 341087

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel:+49 180 2 29 93 84
Fax:+49 251 204 1128

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567
Fax:+31 23 567 2599

България/Esti/Latvija/Lietuva/

Österreich/România /Slovenija

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tälr:+43 1 89 1140

/Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89 114600

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax:+47 40 00 23 41

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ:+30 2 10 99 81 600
Φαξ:+30 2 10 99 21 994

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+34 91 334 65 65
Fax:+34 91 663 65 53

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+33 1 41 02 70 00
Fax:+33 1 41 02 70 10

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+353 1 449 3500
Fax:+353 1 679 3773

Ísland

Icepharma hf.
Simi:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151
Fax:+39 06 23325555

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel:+48 22 457 1000
Fax:+48 22 457 1001

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel:+351 21 412 82 00
Fax:+351 21 412 01 11

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH,
organizačná zložka
Tel:+42 1 2 654 128 16
Fax:+42 1 2 654 128 17

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel:+358 20 7414 870
Fax:+358 20 7414 879

Sverige

Wyeth AB
Tel:+46 8 470 3200
Fax:+46 8 730 0666

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 1628 415330
Fax:+44 1628 414802

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est en

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>