

**DODATEK I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

*Medicinal product no longer authorised*

## 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

TruScient 0,66 mg komplet za implantacijo za pse

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z liofilizatom vsebuje:

Dibotermin alfa (rhBMP-2)\* 0,66 mg

Po rekonstituciji TruScient vsebuje 0,2 mg/ml dibotermina alfa (rhBMP-2).

\*Dibotermin alfa (rekombinantni humani protein za morfogenezo kosti-2; rhBMP-2) je človeški protein, pridobljen iz rekombinantne vrste ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – *Chinese Hamster Ovary*).

Dve gobici iz govejega kolagena tipa I.

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Komplet za implantacijo

Bel liofilizat in bister brezbarven vehikel.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

### 4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje diafiznih zlomov kot dodatek k standardni oskrbi z uporabo odprte redukcije zloma pri psih.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri psih z nezrelim okostjem, aktivno okužbo v operativnem območju, patološkim zlomom ali katerikoli malignim obolenjem.

### 4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Jih ni

### 4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

To zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sme uporabljati samo ustrezno usposobljen doktor veterinarske medicine.

Neupoštevanje navodil za pripravo in uporabo TruScient lahko ogrozi njegovo varnost in učinkovitost.

Da bi preprečili povečano postoperativno otekanje, uporabite najmanjšo količino pripravljene TruScient gobice, potrebne za prekritje dostopnih prelomnih linij in defektov (manj kot eno do dve pripravljene gobici).

TruScient lahko povzroči začetno resorpcijo okolne trabekularne kostnine. Ker ni na voljo kliničnih podatkov, se tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne sme neposredno dajati na trabekularno kost v primerih, ko bi prehodna resorpcija kostnine lahko povzročila tveganje za lomljivost kosti in tako ogrozila uspešnost implantacije.

TruScient ne daje mehanske stabilnosti, zato se ga ne sme uporabljati za zapolnitev prostora ob delovanju kompresivnih sil. Za oskrbo zlomov dolgih kosti in poškodb mehkih tkiv uporabite standardne postopke, vključno z obvladovanjem okužb.

Tako rhBMP-2 kot goveji kolagen tipa I lahko sprožita imunski odgovor pri psih. Čeprav v kliničnih študijah in študijah varnosti niso opazili jasne povezave s kliničnim izidom ali pojavom neželenih učinkov, pa možnosti nastanka nevtralizirajočih protiteles ali preobčutljivostnih reakcij ni mogoče izključiti. V primerih suma, da so neželeni učinki imunološkega porekla, je treba oceniti možnost imunskega odgovora na zdravilo.

Varnosti vključno z morebitnimi imunskimi reakcijami in učinkovitosti pri ponavljajočem se dajanju zdravila pri psih niso ocenili.

Študij pri psih z znano avtoimuno boleznijo niso izvedli.

Študij pri psih s presnovnimi boleznimi kosti niso izvedli.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

V primeru nenamernega razlitja po koži ali v oči nemudoma sperite.

#### **4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)**

V laboratorijskih študijah pri psih so opazili naslednje neželene učinke:

- heterotopična osifikacija okolnih tkiv
- bohotenje kosti na mestu implantacije in ektopično nastajanje kostnine
- povečan nastanek kostnih cist in cist, napolnjenih s tekočino, ki se s časom spremenijo v normalno kostnino
- močnejšo oteklino na mestu implantacije so opazili 2-3 tedne po operaciji; oteklina so posledica lokalne proliferacije mezenhima, ki zori v novo kostnino, kar je v skladu s farmakološkim delovanjem rhBMP-2.

V študijah pri psih na terenu so opazili naslednje neželene učinke:

##### Zelo pogosti (pojavi se pri 1 od 10 živali)

Blagi do zmerni

- šepanje
- čvrsta oteklina do 3 tedne po operaciji, ki postopoma izgine v nekaj mesecih
- mehka oteklina, ki izgine v treh tednih

##### Pogosti (pojavi se pri več kot 1 živali, vendar pri manj kot 10 od 100 živali)

Blagi do zmerni

- serom, močno lizanje območja rane, otrdelost sklepov, lokalna oteklina, kožna razjeda, izcedek iz rane, dehiscenca rane
- mehka oteklina, ki na splošno izgine do 6. tedna po operaciji

Občasni (pojavi se pri več kot 1 živali, vendar pri manj kot 10 od 1000 živali )

Blagi do zmerni

- povečam kostni kalus ter stalna (več kot 10 tednov) zmerna oteklina mehkega tkiva ter močno lizanje območja rane

Resni

- šepanje

**Opaženi klinični znaki so bili uvrščeni med neželene učinke zdravila TruScient, če je bila njihova intenzivnost in/ali trajanje večja kot pri znakih, ki spremljajo normalno zdravljenje zloma kosti v skladu s standardom zdravljenja (Standard of Care - SOC).**

#### **4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti**

Varnost zdravila med parjenjem, v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. BMP-2 ima pomembno vlogo v času razvoja ploda. Vpliva nastanka anti-BMP-2 protiteles na razvoj ploda niso preučili. Incidenca titrov protiteles pri zdravljenih psih na terenu je nizka, zaradi morebitnega omejenega prenosa protiteles skozi placento pri psih, mladiči protitelesom anti-BMP-2 ne bodo izpostavljeni, oziroma bodo izpostavljeni v zelo omejenem obsegu.

Pri vzrejnih psih, psicah v obdobju brejosti in laktacije uporabite zdravilo le po predhodni oceni koristi/tveganja odgovornega veterinarja.

#### **4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker je diboterm in alfa protein, ki ga v cirkulaciji niso našli, ni verjetno, da bi lahko bil vpleten v farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili.

Zdravila TruScient ne smete mešati z drugimi zdravili.

#### **4.9 Odmerjanje in pot uporabe**

Pred vsako uporabo zdravila preberite navodila za pripravo in uporabo. Neupoštevanje navodil lahko ogrozi varnost in učinkovitost zdravila.

TruScient je namenjen samo za enkratno uporabo. Ni ga dovoljeno ponovno sterilizirati.

Gobice pripravite vsaj 15 minut pred uporabo in jih uporabite v 2 urah po navlažitvi. Neuporabljeni zdravilo zavržite.

Priporočeni odmerek je do dve gobici (2,5 x 5 cm) za psa.

Diboterm in alfa (rhBMP-2) rekonstituirajte z 0,2 mg/ml raztopine in nato nastalo raztopino enakomerno nanesite na obe gobici.

Zagotovite, da je za rekonstitucijo in nanašanje raztopine diboterm in alfa (rhBMP-2) na gobico uporabljena ustrezna količina.

Za natančno odmerjanje zagotovite, da v raztopinah, ki jih prenašate, ni zračnih mehurčkov.

#### **Navodila za pripravo in uporabo**

Z uporabo aseptične tehnike sledite spodnjim navodilom za rekonstitucijo diboterm in alfa (rhBMP-2) za nanašanje na gobici.

##### **A. Rekonstitucija diboterm in alfa (rhBMP-2) v nesterilnem območju:**

1. Zamaške vial z liofilizatom in vehiklom razkužite z alkoholom.

- Z uporabo 6 ml-brizge in igle v brizgo potegnite **3,2 ml** vehikla (v viali je večja količina vehikla kot je potrebno). **Ne uporabite več kot 3,2 ml.**
- Počasi vbrizgajte 3,2 ml vehikla v vialo z liofilizatom (**glejte Sliko 1**), da dobite 0,2 mg/ml raztopino rhBMP-2
- Vialo previdno obračajte, da pospešite rekonstitucijo. **Ne stresajte.** Brizgo in iglo po uporabi zavržite.

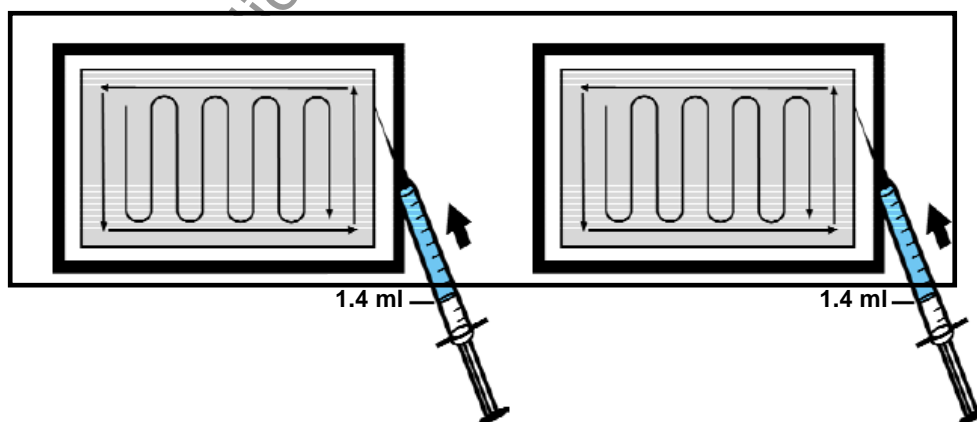
**Slika 1: Rekonstitucija dibotermina alfa (rhBMP-2)**



**B. Priprava gobic s TruScient v sterilnem območju:**

- Z uporabo sterilne tehnike prenesite dve 3-ml brizgi z iglama in gobici v stični ovojnini v sterilno območje.
- Odprite stično ovojnino gobic in ju pustite na pladnju.
- Z uporabo aseptične tehnike v vsako od 3-ml brizg potegnite 1,4 ml iz viale z rekonstituirano raztopino dibotermina alfa (rhBMP-2) v nesterilnem območju.
- ENAKOMERNO nanesite 1,4 ml raztopine dibotermina alfa (rhBMP-2) na vsako od obeh gobic kot je prikazano na spodnji shemi (**Slika 2**).

**Slika 2: Priprava gobic s TruScient**



- Počakajte NAJMANJ 15 minut, preden uporabite pripravljene gobice. Uporabite v 2 urah po pripravi.

10. Pazite, da med ravnanjem s pripravljenimi gobicami iz njih ne izteče preveč tekočine. Ne stiskajte.
11. Če potrebujete le del pripravljene gobice, morate najprej pripraviti celotno pakiranje zdravila (po zgoraj opisanem postopku, točke od 1-9), gobico nato razrežete ali zvijete tik pred implantacijo.

### **C. Implantacija**

12. Pred implantacijo pripravljene gobice je treba doseči dokončno redukcijo zloma, fiksacijo in hemostazo. Mesto zloma osušite do največje možne mere.
13. Gobico prerežite ali zvijte kot je potrebno, preden jo namestite. Količino pripravljene gobice, ki jo potrebujete, določite glede na anatomijo zloma in možnostjo zaprtja rane s kar najmanjšo kompresijo na implantat. Uporabite samo toliko pripravljene gobice kot je potrebujete za pokritje dostopnih prelomnih linij in defektov (manj kot eno do dve pripravljene gobici).
14. Med nameščanjem gobice na ustrezno mesto uporabite forceps, da bi preprečili preveliko iztekanje tekočine.
15. Pripravljeno gobico namestite tako, da bo premostila mesto zloma in bo v tesnem stiku z večjimi proksimalnimi in distalnimi fragmenti. Glede na geometrijo zloma in fiksacijo lahko pripravljeno gobico ovijete okoli kosti ali jo namestite do robov ploščice. Ploščice ne smete prekriti z gobico, da se omogoči morebitna odstranitev ploščice, če bi bilo to potrebno po zaključenem zdravljenju. Ohraniti je treba vaskularizacijo območja.
16. TruScient ne zagotavlja mehanske stabilnosti in se ga ne sme uporabiti za zapolnitev prostora pri delovanju kompresijskih sil.

### **D. Po implantaciji**

17. Po namestitvi zdravila na zlom ne izpirajte rane, saj bi s tem izprali raztopino dibotermina alfa (rhBMP-2).
18. Če je potrebna kirurška drenaža, namestite dren eno plast nad mestom implantacije ali daleč stran od mesta implantacije.
19. Po implantaciji poskrbite, da pripravljeno gobico popolnoma prekrijete z mehkim tkivom.

#### **4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)**

Uporaba zdravila TruScient v koncentracijah ali količinah, večjih od priporočenih, je povezana s prevelikim nastajanjem kostnine in povečanim nastankom s tekočino napolnjenih prostorov v zdravljeni kosti. Odvečna kostnina in s tekočino napolnjene ciste se s časom spremnijo v normalno kostnino. Biomehanski podatki kažejo na to, da imajo ti prostori le majhen vpliv na biomehanske lastnosti inducirane kostnine ali njeno integracijo z ujemajočimi se korteksi.

V primeru, da je pes prejel zdravilo v koncentraciji ali količini, večji od priporočene, in je potrebno zdraviti neželene učinke, uporabite simptomatsko zdravljenje.

#### **4.11 Karenca**

Ni smiselno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

Farmakoterapevtska skupina: Proteini za morfogenezo kosti, oznaka ATC vet: QM05BC01

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Dibotermin alfa je osteo-induktiven protein, ki spodbuja nastajanje novega kostnega tkiva na mestu implantacije. Dibotermin alfa se veže na receptorje, ki se nahajajo na površju mezenhimskih celic, in povzroči, da se diferencirajo v celice, ki tvorijo hrustanec in kosti. Diferencirane celice ob razpadanju gobice tvorijo trabekularno kostno tkivo, sočasno pa je vidna vaskularna invazija. Proces nastajanja kosti se razvija v smeri od zunanjih delov implantata proti sredini, dokler trabekularna kost ne nadomesti celotnega implantata. Preoblikovanje okolnega trabekularnega kostnega tkiva poteka v skladu z biomehanskimi silami, ki delujejo na to tkivo. Sposobnost zdravila TruScient, da podpira preoblikovanje kosti, je verjetno vzrok za biološko in biomehansko integracijo nove kosti, nastale po indukciji z zdravilom TruScient, z okolnim kostnim tkivom. Radiografski, biomehanski in histološki testi inducirane kostnega tkiva kažejo, da to tako biološko kot biomehansko deluje kot nativna kost.

Na osnovi predkliničnih študij lahko sklepamo, da je nastajanje kostnega tkiva, ki ga sproži zdravilo TruScient, proces, ki se sam od sebe zaustavi, ko se razvije natančno opredeljen volumen kostnega tkiva. To samoomejevalno sposobnost gre verjetno pripisati izgubi dibotermina alfa z mesta implantacije, pa tudi prisotnosti inhibitorjev proteina za morfogenezo kosti (BMP – *Bone Morphogenetic Protein*) v okolnem tkivu.

Klinične farmakološke študije kažejo, da sama kolagenska goba ni osteoinduktivna in se s časom popolnoma resorbira.

Učinkovitost in varnost zdravila za zdravljenje diafiznih zlomov so ocenjevali v randomizirani, kontrolirani, multicentrični klinični študiji na terenu, pri kateri so pse naključno razporedili v skupini - ena je prejela zdravilo ter standardne postopke oskrbe (Standard Of Care - SOC) [n=84], druga pa samo standardne postopke oskrbe [n=42]. Raziskovalci so vedeli za način zdravljenja, poročevalci, ki so z radiogramom ocenjevali čas do zaceljenja kosti pri vsakem psu, niso imeli podatkov o zdravljenju. Pse so spremljali 18 tednov po zdravljenju.

Rezultati so pokazali, da je bil TruScient v kombinaciji s standardnimi postopki oskrbe učinkovit pri skrajšanju časa do radiografsko potrjene zacelitve kosti v primerjavi s samimi standardnimi postopki oskrbe, ne glede na vrsto zloma (odprt, zaprt).

Povzetek kumulativnega odstotka zacelitve kosti glede na teden in način zdravljenja						
Zdravljenje	Tedni					
	3	6	9	12	15	18
TruScient + SOC (n=84)	9,5	83,3	92,9	97,6	98,8	100,0
SOC (n=42)	0	50,0	83,3	88,1	90,5	95,2

SOC = standardni postopki oskrbe

Čeprav je bilo dokazano, da zdravljenje zmanjša čas do radiografsko potrjene zacelitve kosti, pa glede posameznih kliničnih parametrov, šepanja in bolečine oziroma skupne ocene, ki je temeljila na kliničnih znakih celjenja kosti, sčasoma ni bilo razlike med skupino, ki je prejela TruScient in kontrolno skupino.

Nastanek protiteles proti BMP-2 zaradi uporabe zdravila TruScient so ocenili pri 133 psih, pri katerih so z operacijo diafizni zlom stabilizirali z interno fiksacijo. Do nastanka protiteles proti BMP-2 je prišlo pri 6,9 % psov, ki so prejeli TruScient in 4,3 % psov v kontrolni skupini. Titer protiteles ni bil v korelaciji s katerikoli neželenim kliničnim znakom, vključno z imunsko pogojenimi neželenimi učinki kot so alergijske reakcije.

## 5.2 Farmakokinetični podatki

Zdravilo TruScient deluje na mestu implantacije. V študijah na živalih (podganah), kjer so uporabili zdravilo TruScient, ki je vsebovalo radioaktivno označeni dibotermin alfa na vpojni kolagenski gobi, je bil povprečni čas zadrževanja na mestu implantacije 4-8 dni. Najvišje koncentracije dibotermina

alfa v obtoku (0,1 % implantiranega odmerka) so bile zabeležene v 6 urah po implantaciji. Po intravenski aplikaciji je bila končna razpolovna doba dibotermina alfa pri podganah 16 minut. Sklepamo lahko torej, da se na mestu implantacije dibotermin alfa iz matriksa sprošča počasi, medtem ko je njegovo odstranjevanje iz sistemske cirkulacije hitro.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Liofilizat:

Saharoza

Glicin

Glutaminska kislina

Natrijev klorid

Polisorbat 80

Natrijev hidroksid (za korekcijo pH)

Klorovodikova kislina (za korekcijo pH)

#### Vehikel:

Voda za injekcije

#### Goba:

Goveji kolagen tipa I

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, razen z vehiklom, ki je priložen za uporabo s tem zdravilom.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji v skladu z navodili: 3 ure

Zavržite neuporabljeno zdravilo.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Zdravilo ne sme zmrzniti.

Shranjujte v originalni obojnini.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Vsak komplet vsebuje:

#### Liofilizat:

- 10-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilnega elstomera, neprodušno zaprta z aluminijasto zaščitno zaporko in plastičnim pokrovčkom

#### Vehikel

- 10-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilnega elstomera, neprodušno zaprta z aluminijasto zaščitno zaporko in plastičnim pokrovčkom

#### Goba

- Dve sterilni gobi, 2,5 x 5 cm v polivinilkloridnem (PVC) pretisnem omotu, neprodušno zaprtem s pokrovom iz Tyveka



Komplet vsebuje tudi:

- dve sterilni 3-ml polipropilenski injekcijski brizgi za enkratno uporabo s pritrjeno iglo iz nerjavečega jekla
- eno sterilno 6-ml polipropilensko injekcijsko brizgo za enkratno uporabo s pritrjeno iglo iz nerjavečega jekla

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-la-Neuve  
Belgija

#### **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/11/136/001

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14/12/2011

Datum podaljšanja dovoljenja za promet:

#### **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

#### **PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE**

Ni smiselno.

**DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BILOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (ZDRAVILNIH UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**

**A. IZDELOVALEC(IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (ZDRAVILNIH UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN(ODGOVORNI) ZA SPROSTITEV SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca(izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (zdravilnih učinkovin).

Pfizer  
1 Burtt Road  
Andover  
MA 01810  
ZDA

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sprostitvev serije

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.  
Ctra. Camprodón s/n "la Riba"  
17813 Vall de Bianya  
Girona  
Španija

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Na veterinarski recept.

**C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**

Ni smiselno.

Medicinal product no longer authorised

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

*Medicinal product no longer authorised*

**A. OZNAČEVANJE**

Medicinal product no longer authorised

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za komplet

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

TruScient 0,66 mg komplet za implantacijo za pse  
dibotermin alfa (rhBMP-2)

**2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI**

Ena viala z liofilizatom vsebuje 0,66 mg diboterminalfa (rhBMP-2).  
Po rekonstituciji raztopina zdravila TruScient vsebuje 0,2 mg/ml diboterminalfa (rhBMP-2).

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Komplet za implantacijo

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

1 viala (liofilizat)  
1 viala (vehikel)  
2 vpojni kolagenski gobi  
2 sterilni 3-ml brizgi za enkratno uporabo z iglama  
1 sterilna 6-ml brizga za enkratno uporabo z iglo

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Psi

**6. INDIKACIJA(E)**

Zdravljenje diafiznih zlomov kot dodatek k standardni oskrbi z uporabo odprte redukcije zloma pri psih.

**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA****9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

Rok uporabnosti po rekonstituciji: 3 ure

Zavržite neuporabljeno zdravilo.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Zdravilo ne sme zmrzniti.

Shranjujte v originalni obojnini.

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

**13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet

**14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM "**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-la-Neuve  
Belgija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/11/136/001

**17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA VIALO Z LIOFILIZATOM**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

TruScient 0,66 mg komplet za implantacijo za pse  
dibotermin alfa (rhBMP-2)

**2. KOLIČINA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E)**

0,66 mg

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV**

**4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za rekonstitucijo.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**5. KARENCA**

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot{številka}

**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}  
Rok uporabnosti po rekonstituciji: 3 ure

**8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"**

Samo za živali.



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA VIALO Z VEHIKLOM**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Vehikel za TruScient  
Voda za injekcije

**2. KOLIČINA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E)**

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV**

10 ml  
Za rekonstitucijo ne uporabite več kot 3,2 ml.

**4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**5. KARENCA**

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot{številka}

**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}  
Po rekonstituciji zavrzite preostanek vehikla.

**8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"**

Samo za živali.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA KOLAGENSKO GOBO**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Goba za TruScient

**2. KOLIČINA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E)**

Goveji kolagen tipa I

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV**

2,5 x 5 cm

**4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**5. KARENCA**

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot{številka}

**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"**

Samo za živali.

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

Medicinal product no longer authorised

## NAVODILO ZA UPORABO

TruScient 0,66 mg komplet za implantacijo za pse

### 1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROŠČANJE SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-la-Neuve  
Belgija

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.  
Ctra. Camprodón s/n "la Riba"  
17813 Vall de Bianya  
Girona  
Španija

### 2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

TruScient 0,66 mg komplet za implantacijo za pse

### 3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGEIH SESTAVIN

Ena viala z liofilizatom vsebuje 0,66 mg dibotermína alfa (rhBMP-2)\*.

Po rekonstituciji raztopina zdravila TruScient vsebuje 0,2 mg/ml dibotermína alfa (rhBMP-2).

\*Dibotermin alfa (rekombinantni humani protein za morfogenezo kosti-2; rhBMP-2) je človeški protein, pridobljen iz rekombinantne vrste ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – *Chinese Hamster Ovary*).

Dve gobici iz govejega kolagena tipa I.

### 4. INDIKACIJA(E)

Zdravljenje diafiznih zlomov kot dodatek k standardni oskrbi z uporabo odprte redukcije zloma pri psih.

### 5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov. Ne uporabite pri psih z nezrelim okostjem, aktivno okužbo v operativnem območju, patološkim zlomom ali katerikoli malignim obolenjem.

### 6. NEŽELENI UČINKI

V laboratorijskih študijah pri psih so opazili naslednje neželene učinke:

- heterotopična osifikacija okolnih tkiv
- bohotenje kosti na mestu implantacije in ektopično nastajanje kostnine

- povečan nastanek kostnih cist in cist, napoljenih s tekočino, ki se s časom spremenijo v normalno kostnino
- močnejšo oteklino na mestu implantacije so opazili 2-3 tedne po operaciji; oteklina so posledica lokalne proliferacije mezenhima, ki zori v novo kostnino, kar je v skladu s farmakološkim delovanjem rhBMP-2.

V študijah pri psih na terenu so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavi se pri 1 od 10 živali)

Blagi do zmerni

- šepanje
- čvrsta oteklina do 3 tedne po operaciji, ki postopoma izgine v nekaj mesecih
- mehka oteklina, ki izgine v treh tednih

Pogosti (pojavi se pri več kot 1 živali, vendar pri manj kot 10 od 100 živali)

Blagi do zmerni

- serom, močno lizanje območja rane, otrdelost sklepov, lokalna oteklina, kožna razjeda, izcedek iz rane, dehiscenca rane
- mehka oteklina, ki na splošno izgine do 6. tedna po operaciji

Občasni (pojavi se pri več kot 1 živali, vendar pri manj kot 10 od 1000 živali)

Blagi do zmerni

- povečam kostni kalus ter stalna (več kot 10 tednov) zmerna oteklina mehkega tkiva ter močno lizanje območja rane

Resni

- šepanje

**Opazeni klinični znaki so bili uvrščeni med neželene učinke zdravila TruScient, če je bila njihova intenzivnost in/ali trajanje večja kot pri znakih, ki spremljajo normalno zdravljenje zloma kosti v skladu s standardom zdravljenja (Standard of Care - SOC).**

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

## 7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

## 8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

TruScient sme uporabljati le primerno usposobljen doktor veterinarske medicine.

Največji priporočeni odmerek je celotna vsebina enega kompleta za implantacijo za enega psa (t.j. do dve gobici TruScient, veliki 2,5 x 5 cm, pripravljene po navodilih). Gobici je treba s pomočjo ostalih sestavin, ki so v kompletu, pripraviti vsaj 15 minut pred uporabo.

Za pripravo upoštevajte spodnja navodila. Diboterminalfa (rhBMP-2) rekonstituirajte z 0,2 mg/ml raztopine in nato nastalo raztopino enakomerno nanesite na obe gobici.

Neupoštevanje navodil za pripravo in uporabo TruScient lahko ogrozi njegovo varnost in učinkovitost.

## 9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Pred vsako uporabo zdravila preberite spodnja navodila.

Navodila: Z uporabo aseptične tehnike sledite spodnjim navodilom za rekonstitucijo diboterminalfa (rhBMP-2) za nanašanje na gobici. Zagotovite, da so uporabljene ustrezne količine pri rekonstituciji in nanašanju raztopine diboterminalfa (rhBMP-2) na gobici. Za natančno odmerjanje zagotovite, da v količinah, ki jih prenašate, ni suspendiranih zračnih mehurčkov.

### A. Rekonstitucija diboterminalfa (rhBMP-2) v nesterilnem območju:

1. Zamaške vial z liofilizatom in vehiklom razkužite z alkoholom.
2. Z uporabo 6 ml-brizge in igle v brizgo potegnite **3,2 ml** vehikla (v viali je večja količina vehikla kot je potrebno). **Ne uporabite več kot 3,2 ml.**
3. Počasi vbrizgajte 3,2 ml vehikla v vialo z liofilizatom (**glejte Sliko 1**), da dobite 0,2 mg/ml raztopino rhBMP-2
4. Vialo previdno obračajte, da pospešite rekonstitucijo. **Ne stresajte.** Brizgo in iglo po uporabi zavržite.

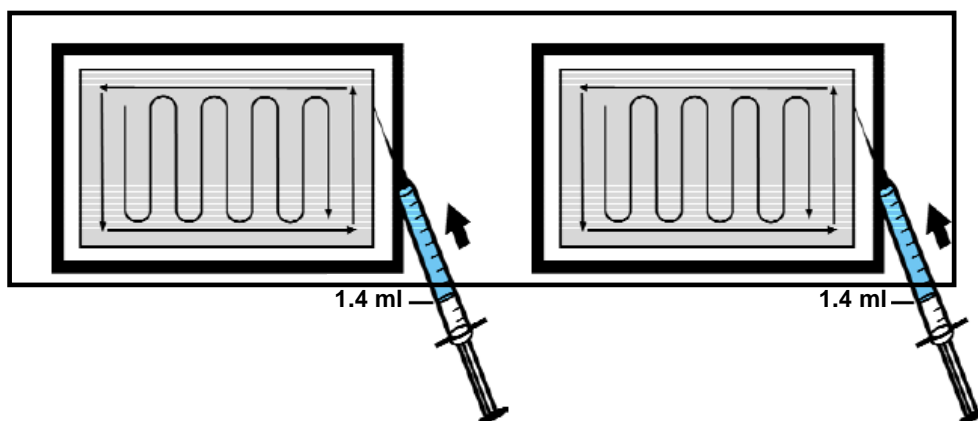
Slika 1: Rekonstitucija diboterminalfa (rhBMP-2)



### B. Priprava gobic s TruScient v sterilnem območju:

5. Z uporabo sterilne tehnike prenesite dve 3-ml brizgi z iglama in gobici v stični ovojnini v sterilno območje.
6. Odprite stično ovojnino gobic in ju pustite na pladnju.
7. Z uporabo aseptične tehnike v vsako od 3-ml brizg potegnite 1,4 ml iz viale z rekonstituirano raztopino diboterminalfa (rhBMP-2) v nesterilnem območju.
8. ENAKOMERNO nanesite 1,4 ml raztopine diboterminalfa (rhBMP-2) na vsako od obeh gobic kot je prikazano na spodnji shemi (**Slika 2**).

**Slika 2: Priprava gobic s TruScient**



9. Počakajte NAJMANJ 15 minut, preden uporabite pripravljene gobice. Uporabite v 2 urah po pripravi.
10. Pazite, da med ravnanjem s pripravljenimi gobicami iz njih ne izteče preveč tekočine. Ne stiskajte.
11. Če potrebujete le del pripravljene gobice, morate najprej pripraviti celotno pakiranje zdravila (po zgoraj opisanem postopku, točke od 1-9), gobico nato razrežete ali zvijete tik pred implantacijo.

### **C. Implantacija**

12. Pred implantacijo pripravljene gobice je treba doseči dokončno redukcijo zloma, fiksacijo in hemostazo. Mesto zloma osušite do največje možne mere.
13. Gobico prerežite ali zvijte kot je potrebno, preden jo namestite. Količino pripravljene gobice, ki jo potrebujete, določite glede na anatomijo zloma in možnostjo zaprtja rane s kar najmanjšo kompresijo na implantat. Uporabite samo toliko pripravljene gobice kot je potrebujete za pokritje dostopnih prelomnih linij in defektov (manj kot eno do dve pripravljene gobice).
14. Med nameščanjem gobice na ustrezno mesto uporabite forceps, da bi preprečili preveliko iztekanje tekočine.
15. Pripravljeno gobico namestite tako, da bo premostila mesto zloma in bo v tesnem stiku z večjimi proksimalnimi in distalnimi fragmenti. Glede na geometrijo zloma in fiksacijo lahko pripravljeno gobico ovijete okoli kosti ali jo namestite do robov ploščice. Ploščice ne smete prekriti z gobico, da se omogoči morebitna odstranitev ploščice, če bi bilo to potrebno po zaključenem zdravljenju. Ohraniti je treba vaskularizacijo območja.
16. TruScient ne zagotavlja mehanske stabilnosti in se ga ne sme uporabiti za zapolnitev prostora pri delovanju kompresijskih sil.

### **D. Po implantaciji**

17. Po namestitvi zdravila na zlom ne izpirajte rane, saj bi s tem izprali raztopino diboterminalnega alfa (rhBMP-2).
18. Če je potrebna kirurška drenaža, namestite dren eno plast nad mestom implantacije ali daleč stran od mesta implantacije.
19. Po implantaciji poskrbite, da pripravljeno gobico popolnoma prekrijete z mehkim tkivom.

## **10. KARENCA**

Ni smiselno.

## 11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku.

Zdravilo ne sme zmrzniti.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Shranjujte nedosegljivo otrokom

Zavržite neuporabljeno zdravilo.

## 12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Neupoštevanje navodil za pripravo lahko ogrozi varnost in učinkovitost zdravila.

Da bi preprečili povečano postoperativno otekanje, uporabite najmanjšo količino pripravljene TruScient gobice, potrebne za prekritje dostopnih prelomnih linij in defektov (manj kot eno do dve pripravljene gobici).

TruScient lahko povzroči začetno resorpcijo okolne trabekularne kostnine. Ker ni na voljo kliničnih podatkov, se tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne sme neposredno dajati na trabekularno kost v primerih, ko bi prehodna resorpcija kostnine lahko povzročila tveganje za lomljivost kosti in tako ogrozila uspešnost implantacije.

TruScient ne daje mehanske stabilnosti, zato se ga ne sme uporabljati za zapolnitev prostora ob delovanju kompresivnih sil. Za oskrbo zlomov dolgih kosti in poškodb mehkih tkiv uporabite standardne postopke, vključno z obvladovanjem okužb.

Tako rhBMP-2 kot goveji kolagen tipa I lahko sprožita imunski odgovor pri psih. Čeprav v kliničnih študijah in študijah varnosti niso opazili jasne povezave s kliničnim izidom ali pojavom neželenih učinkov, pa možnosti nastanka nevtralizirajočih protiteles ali preobčutljivostnih reakcij ni mogoče izključiti. V primerih suma, da so neželeni učinki imunološkega porekla, je treba oceniti možnost imunskega odgovora na zdravilo.

Varnosti vključno z morebitnimi imunskimi reakcijami in učinkovitosti pri ponavljajočem se dajanju zdravila pri psih niso ocenili.

Študij pri psih z znano avtoimuno boleznijo niso izvedli.

Študij pri psih s presnovnimi boleznimi kosti niso izvedli.

Varnost zdravila med parjenjem, v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. BMP-2 ima pomembno vlogo v času razvoja ploda. Vpliva nastanka anti-BMP-2 protiteles na razvoj ploda niso preučili. Incidenca tirov protiteles pri zdravljenih psih na terenu je nizka, zaradi morebitnega omejenega prenosa protiteles skozi placento pri psih, mladiči protitelesom anti-BMP-2 ne bodo izpostavljeni oziroma bodo izpostavljeni v zelo omejenem obsegu.

Pri vzrejnih psih, psicah v obdobju brejosti in laktacije uporabite zdravilo le po predhodni oceni koristi/tveganja odgovornega veterinarja.

V primeru nenamerne razlitja po koži ali v oči nemudoma sperite.

TruScient je namenjen samo za enkratno uporabo. Ni ga dovoljeno ponovno sterilizirati.

Gobice pripravite vsaj 15 minut pred uporabo in jih uporabite v 2 urah po navlažitvi.

Neuporabljeno zdravilo zavržite.

TruScient skrbno namestite na mesto zloma.

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker je diboterminalni alfa protein, ki ga v cirkulaciji niso



našli, ni verjetno, da bi lahko bil vpleten v farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili.

Zdravila TruScient ne smete mešati z drugimi zdravili.

Uporaba zdravila TruScient v koncentracijah ali količinah, večjih od priporočenih, je povezana s prevelikim nastajanjem kostnine in povečanim nastankom s tekočino napoljenih prostorov v zdravljeni kosti. Odvečna kostnina in s tekočino napolnjene ciste se s časom spremnijo v normalno kostnino. Biomehantični podatki kažejo na to, da imajo ti prostori le majhen vpliv na biomehantične lastnosti inducirane kostnine ali njeno integracijo z ujemajočimi se korteksi. V primeru, da je pes prejel zdravilo v koncentraciji ali količini, večji od priporočene, in je potrebno zdraviti neželene učinke, uporabite simptomatsko zdravljenje.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, razen z vehiklom, ki je priložen za uporabo s tem zdravilom.

### **13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

### **14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO**

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

### **15. DRUGE INFORMACIJE**

Vsak komplet vsebuje:

#### Liofilizat:

- 10-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilnega elastomera, neprodušno zaprta z aluminijasto zaščitno zaporko in plastičnim pokrovčkom

#### Vehikel

- 10-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilnega elastomera, neprodušno zaprta z aluminijasto zaščitno zaporko in plastičnim pokrovčkom

#### Goba

- Dve sterilni gobi, 2,5 x 5 cm v polivinilkloridnem (PVC) pretisnem omotu, neprodušno zaprtem s pokrovom iz Tyveka

Komplet vsebuje tudi:

- dve sterilni 3-ml polipropilenski injekcijski brizgi za enkratno uporabo s pritrjeno iglo iz nerjavečega jekla
- eno sterilno 6-ml polipropilensko injekcijsko brizgo za enkratno uporabo s pritrjeno iglo iz nerjavečega jekla

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

#### **België/Belgique/Belgien**

Zoetis Belgium SA

Tél/Tel.: +32 (0)2 746 81 78

#### **Lietuva**

Zoetis Lietuva UAB

Tel: +370 525 12029

**Република България**  
Zoetis Luxembourg Holding Sarl  
Тел: +359 2 970 41 72

**Česká republika**  
Zoetis Česká republika, s.r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Orion Pharma Animal Health  
Tlf: +45 49 12 67 65

**Deutschland**  
Zoetis Deutschland GmbH  
Tel: +49 30 330063 0

**Eesti**  
Zoetis Lietuva UAB  
Tel: +370 525 12029

**Ελλάδα**  
Zoetis Hellas S.A.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**  
Zoetis Spain, S.L.  
Tel: +34 91 4909900

**France**  
Zoetis France  
Tél: +33 (0)1 58 07 46 00

**Hrvatska**  
Zoetis Netherlands Holdings BV  
Tel: +385 1 644 1460

**Ireland**  
Zoetis Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 467 6650

**Ísland**  
Zoetis Finland Oy  
Sími: +358 (0)9 4300 40

**Italia**  
Zoetis Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 3366 8133

**Κύπρος**  
Zoetis Hellas S.A.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**Latvija**  
Zoetis Lietuva UAB  
Tel: +370 525 12029

**Luxembourg**  
Zoetis Belgium SA  
Tél/Tel.: +32 (0)2 746 81 78

**Magyarország**  
Zoetis Hungary Kft.  
Tel: +361 488 3695

**Malta**  
Agrimed Limited  
Tel: +356 21 465 797

**Nederland**  
Zoetis B.V.  
Tel: +31 (0)10 4064 600

**Norge**  
Orion Pharma Animal Health  
Tlf: +47 40 00 41 90

**Österreich**  
Zoetis Österreich GmbH  
Tel: +43 1 2701100 110

**Polska**  
Zoetis Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 40

**Portugal**  
Zoetis Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**România**  
Zoetis România SRL  
Tel: +40 21 207 17 70

**Slovenija**  
Zoetis Luxembourg Holding Sarl  
Tel: +386 (0) 1 52 11 670

**Slovenská republika**  
Zoetis Luxembourg Holding Sarl, o.z.  
Tel: +421 2 5939 6190

**Suomi/Finland**  
Zoetis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 4300 40

**Sverige**  
Orion Pharma Animal Health  
Tel: +46 (0)8 623 64 40

**United Kingdom**  
Zoetis UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 300 8034