

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

TruScient 0,66 mg kit per impianto per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone di liofilizzato contiene:

Diboterminalfa alfa (rhBMP-2)* 0,66 mg

Dopo ricostituzione, TruScient contiene diboterminalfa alfa (rhBMP-2) 0,2 mg/ml.

* Diboterminalfa alfa (proteina-2 ossea morfogenetica ricombinante di origine umana; rhBMP-2) è una proteina umana ottenuta da una linea cellulare ricombinante di ovaio di criceto cinese (CHO).

Due spugne di collagene bovino di Tipo I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per impianto.

Liofilizzato bianco e solvente limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Trattamento di fratture diafisarie in aggiunta all'intervento chirurgico standard di riduzione a cielo aperto delle fratture nei cani.

4.3 Controindicazioni

Non usare nei cani con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non usare nei cani con immaturità scheletrica, in presenza di una infezione nel punto di intervento, di una frattura patologica o di una neoplasia in atto.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Questo medicinale veterinario deve essere utilizzato da un veterinario adeguatamente qualificato.

La mancata osservanza delle istruzioni per la preparazione e l'impiego di TruScient potrebbe comprometterne la sicurezza e l'efficacia.

Per evitare un'eccessiva tumefazione post-operatoria, utilizzare solo la quantità di spugna TruScient preparata e necessaria ad ottenere la copertura delle linee di frattura e dei difetti accessibili (da meno di una e fino a due spugne preparate).

TruScient può causare inizialmente il riassorbimento dell'osso trabecolare circostante. Pertanto, in assenza di dati clinici, il medicinale veterinario non deve essere usato per applicazioni dirette sull'osso trabecolare quando il riassorbimento transitorio possa creare rischi di fragilità dell'osso, aumentando così il rischio di un insuccesso dell'impianto.

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

Sia la rhBMP-2 che il collagene bovino di Tipo I possono provocare una risposta immunitaria nei cani. La possibilità che si sviluppino anticorpi neutralizzanti o reazioni di ipersensibilità non è esclusa, sebbene negli studi clinici e di sicurezza non sia stato possibile osservare una chiara associazione con manifestazioni cliniche o con effetti indesiderati. Nei casi in cui si sospetti un effetto indesiderato di origine immunologica, occorre valutare la possibilità che il prodotto possa provocare una risposta immunitaria.

La sicurezza, incluse le potenziali risposte immunitarie, e l'efficacia della somministrazione ripetuta non sono state valutate nei cani.

Non sono stati condotti studi su cani con note malattie autoimmuni.

Non sono stati condotti studi in cani con disturbi metabolici ossei.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

In caso di versamento accidentale sulla cute o negli occhi, lavare immediatamente con acqua.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Negli studi di laboratorio condotti su cani, sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

- ossificazioni eterotopiche dei tessuti circostanti;
- formazione di osso esuberante nel sito dell'impianto e formazione ectopica di osso;
- osso in eccesso e cisti piene di liquido che, nel tempo, si rimodellano in osso normale;
- un aumento della tumefazione nel sito dell'impianto è stato osservato 2-3 settimane dopo l'intervento chirurgico. Queste tumefazioni sono il risultato della proliferazione locale di tessuto mesenchimale, che matura producendo nuovo osso, e sono consistenti con l'attività farmacologica della rhBMP-2.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in uno studio di campo sui cani:

Molto comuni (più di 1 animale su 10)

Da lievi a moderate

- Zoppia
- Tumefazione solida entro le prime 3 settimane dopo l'intervento che regredisce gradualmente in diversi mesi.
- Tumefazione molle che regredisce entro 3 settimane.

Comuni (più di 1 animale ma meno di 10 animali su 100)

Da lievi a moderate

- Sieroma, lambimento eccessivo dell'area dell'incisione, rigidità articolare, tumefazione locale, ulcera cutanea, fuoriuscita di secrezioni dall'incisione, deiscenza dell'incisione.
- Tumefazione molle che si risolve generalmente entro la sesta settimana post-operatoria.

Non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1000)

Da lievi a moderate

- Callo osseo esuberante associato a tumefazione persistente (>10 settimane) e moderata dei tessuti molli e lambimento eccessivo dell'area dell'incisione.

Gravi

- Zoppia.

I segni clinici osservati sono stati elencati come reazioni avverse per TruScient quando superavano per intensità e/o durata quelli che sarebbero stati considerati normali per la guarigione di una frattura secondo lo standard di cura.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la riproduzione, la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. BMP-2 svolge un ruolo critico durante lo sviluppo del feto. L'influenza della formazione di anticorpi anti-BMP-2 sullo sviluppo fetale non è stata valutata. In condizioni di campo, l'incidenza di titoli anticorpali nei cani trattati è bassa e l'esposizione dei cuccioli agli anticorpi anti-BMP-2 è molto limitata o assente in considerazione della limitata capacità di passaggio attraverso la placenta nei cani.

Nei cani destinati alla riproduzione e nelle cagne gravide o in allattamento, questo medicinale deve essere usato solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione. Poiché dibotermina alfa (rhBMP-2) è una proteina e non è stata riscontrata nella circolazione corporea, essa è un candidato improbabile per un'interazione farmacocinetica farmaco-farmaco.

TruScient non deve essere miscelato con altre sostanze.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Leggere le seguenti istruzioni per la preparazione e l'utilizzo del prodotto ogni volta che viene utilizzato il medicinale veterinario. La mancata osservanza delle istruzioni potrebbe compromettere l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

TruScient va utilizzato una sola volta. Non deve essere risterilizzato.

Preparare le spugne almeno 15 minuti prima del loro impiego e utilizzarle entro 2 ore da quando sono state bagnate.

Eliminare l'eventuale medicinale veterinario non utilizzato.

La dose consigliata è fino a due spugne (2,5×5 cm) per cane.

Dibotermina alfa (rhBMP-2) è ricostituita in una soluzione di 0,2 mg/ml ed in seguito distribuita uniformemente su entrambe le spugne.

Prestare attenzione al fine di assicurare che, nella ricostituzione e nell'applicazione della soluzione di dibotermina alfa (rhBMP-2) sulla spugna, siano utilizzati i volumi esatti.

Per un dosaggio accurato, assicurarsi che non vi siano bolle d'aria in sospensione nei volumi da trasferire.

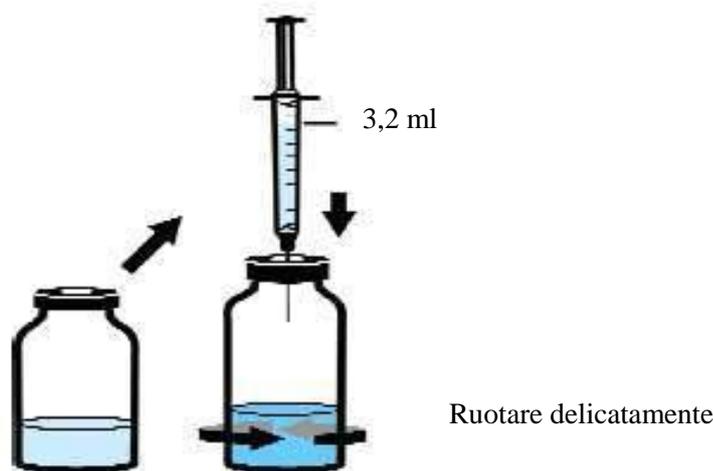
Istruzioni per la preparazione e l'uso

Usando la tecnica asettica, seguire le istruzioni riportate di seguito per ricostituire dibotermina alfa (rhBMP-2) da applicare sulle spugne.

A. Ricostituire dibotermina alfa (rhBMP-2) in campo non sterile:

1. Disinfettare con alcool i tappi dei flaconi del liofilizzato e del solvente.
2. Usando la siringa da 6 ml e l'ago, prelevare **3,2 ml** di solvente (il solvente è fornito in quantità superiore al necessario). **Non usare più di 3,2 ml.**
3. Iniettare lentamente 3,2 ml di solvente nel flacone del liofilizzato (**vedi Figura 1**) per ottenere una soluzione 0,2 mg/ml di rhBMP-2.
4. Ruotare delicatamente il flacone per facilitare la ricostituzione. **Non agitare.** Dopo l'uso eliminare la siringa e l'ago.

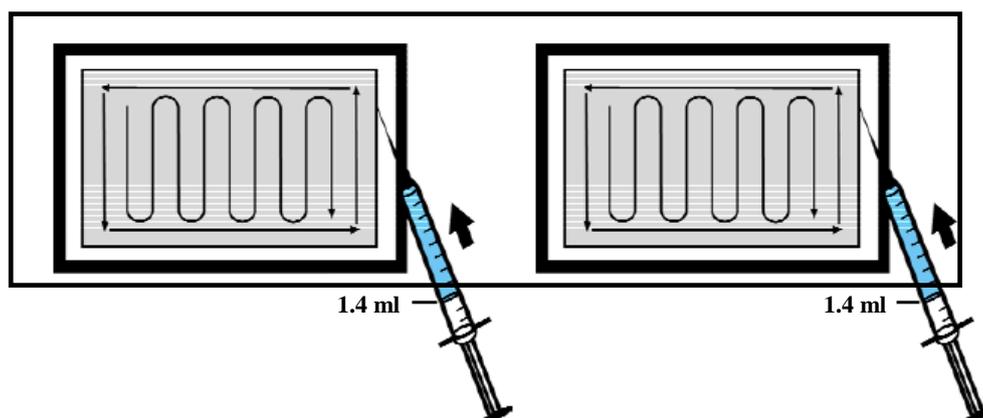
Figura 1: Ricostituzione di dibotermina alfa (rhBMP-2)



B. Preparare le spugne TruScient in campo sterile:

5. Usando la tecnica sterile, collocare in campo sterile le due siringhe da 3 ml con gli aghi e le spugne nel loro confezionamento interno.
6. Aprire il confezionamento interno delle spugne e lasciarle nel vassoio.
7. Usando la tecnica del trasferimento asettico e per ciascuna siringa da 3 ml con ago, prelevare 1,4 ml di dibotermina alfa (rhBMP-2) dal flacone ricostituito in campo non sterile.
8. Lasciando le spugne nel vassoio, distribuire UNIFORMEMENTE la quantità di 1,4 ml di soluzione di dibotermina alfa (rhBMP-2) su ciascuna spugna, come mostra l'illustrazione (**Figura 2**).

Figura 2: Preparazione delle spugne TruScient



9. Aspettare ALMENO 15 minuti prima di utilizzare le spugne preparate. Dopo aver bagnato le spugne, usarle entro 2 ore.
10. Durante la manipolazione, evitare la perdita eccessiva di fluido dalle spugne preparate. Non strizzare.
11. Se è necessaria soltanto una porzione di spugna, preparare prima l'intera confezione (seguendo i passaggi 1-9 sopra riportati), poi tagliare o piegare la spugna preparata, secondo necessità, prima dell'impianto.

C. Impianto

12. Prima di procedere all'impianto della spugna preparata, occorre ridurre completamente la frattura, stabilizzarla e indurre l'emostasi. Asciugare, per quanto possibile, la sede della frattura.
13. Tagliare o piegare la spugna preparata, come necessario, prima dell'impianto. La quantità di spugna preparata da impiantare dipende dall'anatomia della frattura e dalla abilità di chiudere la ferita con una compressione minima della spugna. Utilizzare soltanto la quantità di spugna preparata necessaria per ricoprire linee di frattura e difetti accessibili (meno di una e fino a due spugne preparate).
14. Durante l'impianto, manipolare la spugna preparata con pinze chirurgiche per evitare una perdita eccessiva di liquido.
15. Posizionare la spugna preparata in modo che vada a colmare l'area della frattura e sia bene a contatto con i frammenti prossimali e distali maggiori. La spugna preparata può essere avvolta attorno all'osso o posizionata fino ai bordi di una placca ossea, in funzione della geometria della frattura e della stabilizzazione che richiede. Le placche ossee non devono essere coperte con la spugna preparata per facilitare, ove necessario, la loro rimozione dopo la guarigione della frattura. La vascolarizzazione dell'area deve essere preservata.
16. TruScient non fornisce stabilità meccanica e non deve essere utilizzato per riempire gli spazi in presenza di forze di compressione.

D. Dopo l'impianto

17. Non irrigare la ferita dopo che la spugna preparata è stata posizionata lungo la frattura. L'irrigazione rimuoverà la soluzione di dibotermina alfa (rhBMP-2).
18. Se è necessario un drenaggio chirurgico, collocare il drenaggio almeno ad uno strato superficiale rispetto alla spugna preparata o lontano da essa.
19. Dopo l'impianto, coprire completamente le spugne preparate con i tessuti molli.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

TruScient utilizzato a concentrazioni, o in quantità, superiori a quelle consigliate è associato ad un'eccessiva formazione di osso ed alla generazione di un maggior numero di spazi vuoti pieni di liquido all'interno dell'osso indotto. Con il tempo, l'osso in eccesso e le cisti piene di liquido si rimodellano trasformandosi in osso normale. I dati biomeccanici suggeriscono che questi vuoti hanno un'influenza molto limitata sulle proprietà biomeccaniche dell'osso indotto o sulla sua integrazione con le corticali adiacenti.

Nel caso di cani che ricevono concentrazioni o quantità superiori a quelle consigliate, il trattamento degli effetti collaterali, ove richiesto, deve essere sintomatico.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Proteina ossee morfogenetica.
Codice ATCvet: QM05BC01.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Diboterminalfa (rhBMP-2) è una proteina osteoinduttiva che stimola la formazione di nuovo tessuto osseo nel sito dell'impianto. Diboterminalfa si lega ai recettori sulla superficie delle cellule mesenchimali e promuove la loro differenziazione in cellule cartilaginee ed ossee. Con la degradazione della spugna, le cellule differenziate formano l'osso trabecolare determinando, al tempo stesso, un'evidente vascolarizzazione. Il processo di osteogenesi si sviluppa partendo dalla parte esterna della spugna preparata verso il centro, finché tutta la spugna è sostituita da osso trabecolare. Il rimodellamento dell'osso trabecolare circostante avviene secondo modalità conformi alle forze biomeccaniche esercitate sulla parte. La capacità di TruScient di sostenere il rimodellamento osseo può determinare l'integrazione biologica e biomeccanica della neoformazione ossea indotta da TruScient con quella dell'osso circostante. Le valutazioni radiografiche, biomeccaniche ed istologiche dell'osso indotto indicano che esso funziona biologicamente e biomeccanicamente come l'osso autologo.

Studi preclinici hanno suggerito che la formazione ossea indotta da TruScient è un processo autolimitante, che porta alla formazione di un volume ben preciso di osso. Questa autolimitazione è dovuta probabilmente alla perdita di diboterminalfa dal sito dell'impianto nonché dalla presenza di inibitori delle BMP nei tessuti circostanti.

Gli studi di farmacologia clinica dimostrano che, da sola, la spugna riassorbibile di collagene non è osteoinduttiva ed è completamente riassorbita con il tempo.

L'efficacia e la sicurezza del medicinale veterinario per il trattamento delle fratture diafisarie sono state valutate in uno studio clinico sul campo, randomizzato, controllato, multicentrico, condotto su cani assegnati a random al gruppo di trattamento con il medicinale veterinario più lo Standard di Cura (SOC) [n=84] o al gruppo con il solo SOC [n=42]. Gli sperimentatori erano a conoscenza del trattamento assegnato; i ricercatori incaricati di valutare il tempo di consolidamento radiografico della frattura per ciascun cane erano in cieco rispetto al trattamento. I cani sono stati osservati per 18 settimane dopo il trattamento.

I risultati hanno dimostrato che TruScient in combinazione con il SOC si è dimostrato più efficace nel ridurre il tempo di consolidamento radiografico della frattura rispetto al solo SOC, indipendentemente dal tipo di frattura (aperta o chiusa).

Sintesi della percentuale cumulata di fratture consolidate, per settimana e trattamento						
Trattamento	Settimane					
	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 = Standard di Cura

Anche se si è avuta una riduzione correlata al trattamento del tempo di consolidamento radiografico della frattura, nel periodo in esame non vi è stata alcuna differenza tra il gruppo trattato con TruScient ed il gruppo di controllo per quanto riguarda i singoli parametri clinici, la zoppia ed il dolore o per un punteggio complessivo basato sui segni clinici di guarigione della frattura.

La risposta degli anticorpi anti-BMP-2 a TruScient è stata valutata in 133 cani sottoposti ad intervento chirurgico per fratture diafisarie stabilizzate con fissazione interna. Gli anticorpi anti-BMP-2 si sono sviluppati nel 6,9 % dei cani trattati con TruScient a fronte del 4,3 % dei cani del gruppo di controllo. I titoli anticorpali non sono risultati correlati con alcun segno clinico sfavorevole, inclusi gli eventi avversi immuno-mediati come le reazioni allergiche.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

TruScient è attivo nel sito dell'impianto. In studi condotti su animali (ratti) con dibotermina alfa radiomarcata su spugna riassorbibile di collagene, la durata media di permanenza nel sito dell'impianto è stata di 4-8 giorni. I picchi di dibotermina alfa in circolazione (0,1% della dose impiantata) sono stati osservati entro 6 ore dall'impianto. Dopo iniezione per via endovenosa, l'emivita terminale di dibotermina alfa è risultata pari a 16 minuti nei ratti. Pertanto, si conclude che dibotermina alfa viene rilasciata lentamente dalla matrice nel sito dell'impianto e viene rapidamente eliminata una volta entrata nella circolazione sistemica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Liofilizzato:

Saccarosio
 Glicina
 Acido glutammico
 Sodio cloruro
 Polisorbato 80
 Sodio idrossido (aggiustamento pH)
 Acido cloridrico (aggiustamento pH)

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

Spugna:

Collagene bovino di Tipo I

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario deve essere ricostituito soltanto con il solvente fornito e non deve essere miscelato con altri solventi o medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di validità dopo ricostituzione conformemente alle istruzioni: 3 ore.

Eliminare l'eventuale medicinale veterinario non utilizzato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non refrigerare.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Ogni kit contiene:

Liofilizzato:

- Flacone da 10 ml in vetro Tipo I chiuso con tappo in elastomero clorobutilico, sigillato con ghiera flip-off in alluminio e capsula in plastica.

Solvente:

- Flacone da 10 ml in vetro Tipo I chiuso con tappo in elastomero bromobutilico, sigillato con ghiera flip-off in alluminio e capsula in plastica.

Spugna:

- Due spugne sterili 2,5×5 cm in blister di polivinilcloruro (PVC) sigillato con copertura in Tyvek.

Il kit contiene anche:

- Due siringhe monouso sterili in polipropilene da 3 ml con aghi in acciaio inossidabile inseriti.
- Una siringa monouso sterile in polipropilene da 6 ml con ago in acciaio inossidabile inserito.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/11/136//001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/12/2011

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

Medicinal product no longer authorised

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEGLI LMR**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) del(i) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Pfizer
1 Burtt Road
Andover
MA 01810
USA

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEGLI LMR

Non pertinente.

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinal product no longer authorised

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

CONFEZIONE ESTERNA DEL KIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

TruScient 0,66 mg kit per impianto per cani
diboterminalfa alfa (rhBMP-2)

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Un flacone di liofilizzato contiene diboterminalfa alfa (rhBMP-2) 0,66 mg.
Dopo ricostituzione, TruScient soluzione contiene diboterminalfa alfa (rhBMP-2) 0,2 mg/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

kit per impianto

4. CONFEZIONI

1 flacone (liofilizzato)
1 flacone (solvente)
2 spugne riassorbibili di collagene
2 siringhe sterili monouso da 3 ml con aghi
1 siringa sterile monouso da 6 ml con ago

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)

Treatmento di fratture diafisarie in aggiunta all'intervento chirurgico standard di riduzione a cielo aperto delle fratture nei cani.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usare una sola volta.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD { mese/anno }

Periodo di validità nel flacone dopo ricostituzione: 3 ore.

Eliminare il medicinale veterinario non utilizzato.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non refrigerare.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium SA

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-la-Neuve

Belgio

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/11/136/001

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot { numero }

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONE DI LIOFILIZZATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

TruScient 0,66 mg kit per impianto per cani
diboterminalfa (rhBMP-2)

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

0,66 mg

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da ricostituire.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo

5. TEMPO DI ATTESA

6. NUMERO DI LOTTO

Lot{ numero }

7. DATA DI SCADENZA

Scad { mese/anno }
Validità nel flacone dopo ricostituzione: 3 ore.

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Solvente per Truscient
Acqua per preparazioni iniettabili

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

10 ml
Non usare un volume maggiore di 3,2 ml per la ricostituzione.

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

5. TEMPO DI ATTESA

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. DATA DI SCADENZA

Scad {mese/anno}
Eliminare il solvente rimanente dopo la ricostituzione.

8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SPUGNA RIASSORBIBILE DI COLLAGENE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Spugna per Truscient

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Collagene bovino di tipo I

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

2,5 x 5 cm

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

5. TEMPO DI ATTESA

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. DATA DI SCADENZA

Scad {mese/anno}

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Medicinal product no longer authorised

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PER:
TruScient 0,66 mg kit per impianto per cani

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

TruScient 0,66 mg kit per impianto per cani

3. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Un flacone di liofilizzato contiene diboterminalfa (rhBMP-2)* 0,66 mg.

Dopo ricostituzione, TruScient soluzione contiene diboterminalfa (rhBMP-2) 0,2 mg/ml.

* Diboterminalfa (proteina-2 ossea morfogenetica ricombinante di origine umana; rhBMP-2) è una proteina umana ottenuta da una linea cellulare ricombinante di ovaio di criceto cinese (CHO).

Due spugne di collagene bovino di Tipo I.

4. INDICAZIONE(D)

Trattamento di fratture diafisarie in aggiunta all'intervento chirurgico standard di riduzione a cielo aperto delle fratture nei cani.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare nei cani con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Non usare nei cani con immaturità scheletrica, in presenza di una infezione nel punto di intervento, di una frattura patologica o di una neoplasia in atto.

6. REAZIONI AVVERSE

Negli studi di laboratorio condotti su cani, sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

- ossificazioni eterotopiche dei tessuti circostanti;
- formazione di osso esuberante nel sito dell'impianto e formazione ectopica di osso;

- osso in eccesso e cisti piene di liquido che, nel tempo, si rimodellano in osso normale;
- un aumento della tumefazione nel sito dell'impianto è stato osservato 2-3 settimane dopo l'intervento chirurgico. Queste tumefazioni sono il risultato della proliferazione locale di tessuto mesenchimale, che matura producendo nuovo osso, e sono consistenti con l'attività farmacologica della rhBMP-2.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in uno studio di campo sui cani:

Molto comuni (più di 1 animale su 10)

Da lievi a moderate

- Zoppia
- Tumefazione solida entro le prime 3 settimane dopo l'intervento che regredisce gradualmente in diversi mesi.
- Tumefazione molle che regredisce entro 3 settimane.

Comuni (più di 1 animale ma meno di 10 animali su 100)

Da lievi a moderate

- Sieroma, lambimento eccessivo dell'area dell'incisione, rigidità articolare, tumefazione locale, ulcera cutanea, fuoriuscita di secrezioni dall'incisione, deiscenza dell'incisione.
- Tumefazione molle che si risolve generalmente entro la sesta settimana post-operatoria.

Non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1000)

Da lievi a moderate

- Callo osseo esuberante associato a tumefazione persistente (>10 settimane) e moderata dei tessuti molli e lambimento eccessivo dell'area dell'incisione.

Gravi

- Zoppia.

I segni clinici osservati sono stati elencati come reazioni avverse per TruScient quando superavano per intensità e/o durata quelli che sarebbero stati considerati normali per la guarigione di una frattura secondo lo standard di cura.

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

TruScient deve essere utilizzato da un veterinario adeguatamente qualificato.

La dose massima raccomandata è l'intero contenuto di una singola confezione di TruScient per ogni cane (cioè fino a due spugne preparate TruScient da 2,5 x 5 cm per cane). Preparare le spugne almeno 15 minuti prima del loro impiego, utilizzando i componenti contenuti nel kit.

Seguire le istruzioni per la preparazione descritte di seguito. Dibotermina alfa (rhBMP-2) è ricostituita in una soluzione di 0,2 mg/ml ed in seguito distribuita uniformemente su entrambe le spugne.

La mancata osservanza delle istruzioni per il corretto impiego di TruScient potrebbe comprometterne la sicurezza e l'efficacia.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

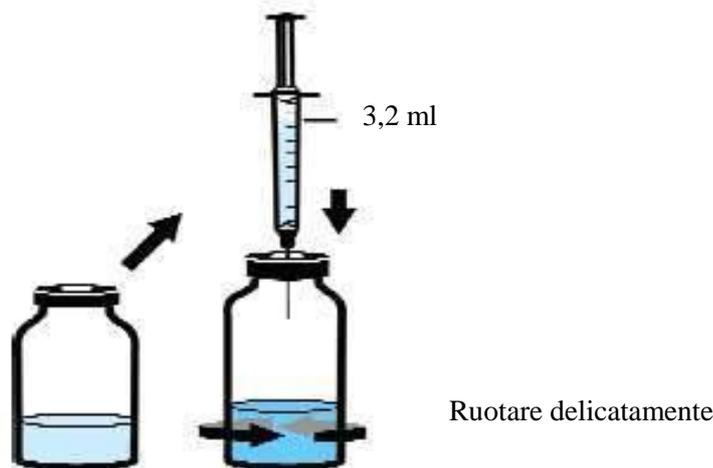
Leggere le seguenti istruzioni ogni volta che viene utilizzato il medicinale veterinario.

Istruzioni: Usando la tecnica asettica, seguire le istruzioni riportate di seguito per ricostituire dibotermina alfa (rhBMP-2) da applicare sulle spugne. Prestare attenzione al fine di assicurare che, nella ricostituzione e nell'applicazione della soluzione di dibotermina alfa (rhBMP-2) sulla spugna, siano utilizzati i volumi esatti. Per un dosaggio accurato, assicurarsi che non vi siano bolle d'aria in sospensione nei volumi da trasferire.

A. Ricostituire dibotermina alfa (rhBMP-2) in campo non sterile:

1. Disinfettare con alcool i tappi dei flaconi del liofilizzato e del solvente.
2. Usando la siringa da 6 ml e l'ago, prelevare **3,2 ml** di solvente (il solvente è fornito in quantità superiore al necessario). **Non usare più di 3,2 ml.**
3. Iniettare lentamente 3,2 ml di solvente nel flacone del liofilizzato (**vedi Figura 1**) per ottenere una soluzione 0,2 mg/ml di rhBMP-2.
4. Ruotare delicatamente il flacone per facilitare la ricostituzione. **Non agitare.** Dopo l'uso eliminare la siringa e l'ago.

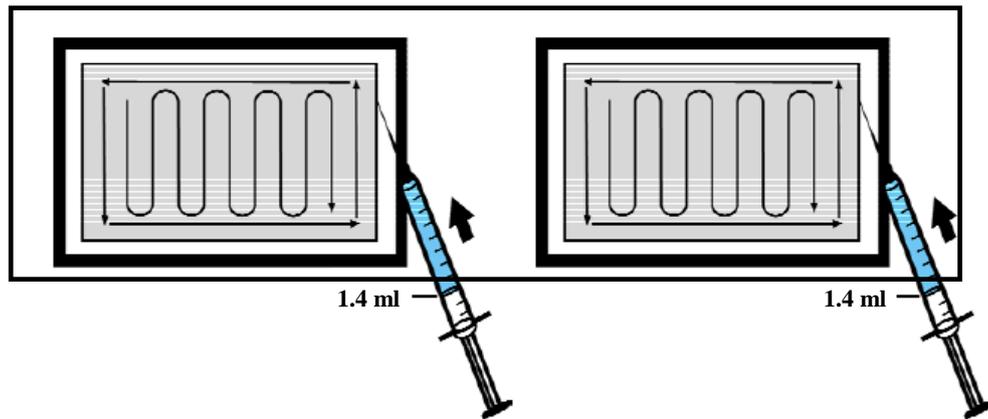
Figura 1: Ricostituzione di dibotermina alfa (rhBMP-2)



B. Preparare le spugne TruScient in campo sterile:

5. Usando la tecnica sterile, collocare in campo sterile le due siringhe da 3 ml con gli aghi e le spugne nel loro confezionamento interno.
6. Aprire il confezionamento interno delle spugne e lasciarle nel vassoio.
7. Usando la tecnica del trasferimento asettico e per ciascuna siringa da 3 ml con ago, prelevare 1,4 ml di dibotermina alfa (rhBMP-2) dal flacone ricostituito in campo non sterile.
8. Lasciando le spugne nel vassoio, distribuire UNIFORMEMENTE la quantità di 1,4 ml di soluzione di dibotermina alfa (rhBMP-2) su ciascuna spugna, come mostra l'illustrazione (**Figura 2**).

Figura 2: Preparazione delle spugne TruScient



9. Aspettare ALMENO 15 minuti prima di utilizzare le spugne preparate. Dopo aver bagnato le spugne, usarle entro 2 ore.
10. Durante la manipolazione, evitare la perdita eccessiva di fluido dalle spugne preparate. Non strizzare.
11. Se è necessaria soltanto una porzione di spugna, preparare prima l'intera confezione (seguendo i passaggi 1-9 sopra riportati), poi tagliare o piegare la spugna preparata, secondo necessità, prima dell'impianto.

C. Impianto

12. Prima di procedere all'impianto della spugna preparata, occorre ridurre completamente la frattura, stabilizzarla e indurre l'emostasi. Asciugare, per quanto possibile, la sede della frattura.
13. Tagliare o piegare la spugna preparata, come necessario, prima dell'impianto. La quantità di spugna preparata da impiantare dipende dall'anatomia della frattura e dalla abilità di chiudere la ferita con una compressione minima della spugna. Utilizzare soltanto la quantità di spugna preparata necessaria per ricoprire linee di frattura e difetti accessibili (meno di una e fino a due spugne preparate).
14. Durante l'impianto, manipolare la spugna preparata con pinze chirurgiche per evitare una perdita eccessiva di liquido.
15. Posizionare la spugna preparata in modo che vada a colmare l'area della frattura e sia bene a contatto con i frammenti prossimali e distali maggiori. La spugna preparata può essere avvolta attorno all'osso o posizionata fino ai bordi di una placca ossea, in funzione della geometria della frattura e della stabilizzazione che richiede. Le placche ossee non devono essere coperte con la spugna preparata per facilitare, ove necessario, la loro rimozione dopo la guarigione della frattura. La vascolarizzazione dell'area deve essere preservata.
16. TruScient non fornisce stabilità meccanica e non deve essere utilizzato per riempire gli spazi in presenza di forze di compressione.

D. Dopo l'impianto

17. Non irrigare la ferita dopo che la spugna preparata è stata posizionata lungo la frattura. L'irrigazione rimuoverà la soluzione di dibotermina alfa (rhBMP-2).
18. Se è necessario un drenaggio chirurgico, collocare il drenaggio almeno ad uno strato superficiale rispetto alla spugna preparata o lontano da essa.
19. Dopo l'impianto, coprire completamente le spugne preparate con i tessuti molli.

10. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non refrigerare.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Eliminare il medicinale veterinario non utilizzato.

12. AVVERTENZE SPECIALI

La mancata osservanza delle istruzioni per la preparazione del prodotto potrebbe comprometterne la sicurezza e l'efficacia.

Per evitare un'eccessiva tumefazione post-operatoria, utilizzare solo la quantità di spugna TruScient preparata e necessaria ad ottenere la copertura delle linee di frattura e dei difetti accessibili (da meno di una e fino a due spugne preparate).

TruScient può causare inizialmente il riassorbimento dell'osso trabecolare circostante. Pertanto, in assenza di dati clinici, il medicinale veterinario non deve essere usato per applicazioni dirette sull'osso trabecolare quando il riassorbimento transitorio possa creare rischi di fragilità dell'osso, aumentando così il rischio di un insuccesso dell'impianto.

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

Sia la rhBMP-2 che il collagene bovino di Tipo I possono provocare una risposta immunitaria nei cani. La possibilità che si sviluppino anticorpi neutralizzanti o reazioni di ipersensibilità non è esclusa, sebbene negli studi clinici e di sicurezza non sia stato possibile osservare una chiara associazione con manifestazioni cliniche o con effetti indesiderati. Nei casi in cui si sospetti un effetto indesiderato di origine immunologica, occorre valutare la possibilità che il prodotto possa provocare una risposta immunitaria.

La sicurezza, incluse le potenziali risposte immunitarie, e l'efficacia della somministrazione ripetuta non sono state valutate nei cani.

Non sono stati condotti studi su cani con note malattie autoimmuni.

Non sono stati condotti studi in cani con disturbi metabolici ossei.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la riproduzione, la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. BMP-2 svolge un ruolo critico durante lo sviluppo del feto. L'influenza della formazione di anticorpi anti-BMP-2 sullo sviluppo fetale non è stata valutata. In condizioni di campo, l'incidenza di titoli anticorpali nei cani trattati è bassa e l'esposizione dei cuccioli agli anticorpi anti-BMP-2 è molto limitata o assente in considerazione della limitata capacità di passaggio attraverso la placenta nei cani.

Nei cani destinati alla riproduzione e nelle cagne gravide o in allattamento, questo medicinale deve essere usato solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

In caso di versamento accidentale sulla cute o negli occhi, lavare immediatamente con acqua.

TruScient va utilizzato una sola volta. TruScient non deve essere risterilizzato.
Utilizzare le spugne preparate tra 15 minuti e 2 ore dopo averle bagnate.

Eliminare l'eventuale medicinale veterinario non utilizzato.

TruScient deve essere impiegato nel sito della frattura con estrema attenzione.
Non sono stati condotti studi di interazione. Poiché dibotermina alfa (rhBMP-2) è una proteina e non è stata riscontrata nella circolazione corporea, essa è un candidato improbabile per un'interazione farmacocinetica farmaco-farmaco.

TruScient non deve essere miscelato con altre sostanze.

TruScient utilizzato a concentrazioni, o in quantità, superiori a quelle consigliate è associato ad un'eccessiva formazione di osso ed alla generazione di un maggior numero di spazi vuoti pieni di liquido all'interno dell'osso indotto. Con il tempo, l'osso in eccesso e le cisti piene di liquido si rimodellano trasformandosi in osso normale. I dati biomeccanici suggeriscono che questi vuoti hanno un'influenza molto limitata sulle proprietà biomeccaniche dell'osso indotto o sulla sua integrazione con le corticali adiacenti. Nel caso di cani che ricevono concentrazioni o quantità superiori a quelle consigliate, il trattamento degli effetti collaterali, ove richiesto, deve essere sintomatico.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario deve essere ricostituito soltanto con il solvente fornito e non deve essere miscelato con altri solventi o medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo prodotto si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

15. ALTRE INFORMAZIONI

Ogni kit contiene:

Liofilizzato:

- Flacone da 10 ml in vetro Tipo I chiuso con tappo in elastomero clorobutilico, sigillato con ghiera in alluminio flip-off e capsula in plastica.

Solvente:

- Flacone da 10 ml in vetro Tipo I chiuso con tappo in elastomero bromobutilico, sigillato con ghiera in alluminio flip-off e capsula in plastica.

Spugna:

- Due spugne sterili 2,5×5 cm in blister di polivinilcloruro (PVC) sigillato con copertura in Tyvek.

Il kit contiene anche:

- Due siringhe monouso sterili in polipropilene da 3 ml con aghi in acciaio inossidabile inseriti.

- Una siringa monouso sterile in polipropilene da 6 ml con ago in acciaio inossidabile inserito.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

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

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

Medicinal product no longer authorised