

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Medicinal product no longer authorised

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

TruScient 0,66 mg preparasjonssett til implantat til hunder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med lyofilisat inneholder:

diboterminalfa (rhBMP-2)*	0,66 mg
---------------------------	---------

TruScient inneholder 0,2 mg/ml diboterminalfa (rhBMP-2) etter rekonstituering.

*Diboterminalfa (rekombinant humant Ben-Morfogenetisk-Protein-2; rhBMP-2) er et humant protein utviklet ved genteknologi ved bruk av rekombinant ovariecellelinje fra kinesiske hamstere.

To implantater bestående av bovint kollagen type I.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til implantat

Hvitt lyofilisat og klar fargeløs oppløsningsvæske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hunder

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Som et supplement til standardbehandling av diafysefrakturer hos hunder, når frakturen stabiliseres ved åpen kirurgi.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes hos hunder med kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes hos hunder hvor skjelettet ikke er ferdig utviklet, som har en aktiv infeksjon på operasjonsstedet, patologisk brudd eller noen form for aktiv malignitet.

4.4 Spesielle advarsler for hver enkelt målart

Ingen.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Dette veterinærpreparatet bør kun anvendes av veterinær med relevante kvalifikasjoner.

Dersom instruksjonene for tilberedning og bruk av TruScient ikke følges kan sikkerhet og effekt reduseres.

For å unngå kraftig postoperativ hevelse skal det kun brukes den mengde av ferdig tilberedt TruScient implantat som er nødvendig for å dekke tilgjengelige frakturlinjer og defekter (mindre enn én og opp til to tilberedte implantater).

TruScient kan forårsake initial resorpsjon av omliggende trabekulært ben. I fravær av kliniske data bør veterinærpreparatet derfor ikke brukes til direkte applikasjon på trabekulært ben når forbigående benresorpsjon kan føre til mulighet for benskjørhet, og dermed øke risikoen for implantat svikt.

TruScient gir ikke mekanisk stabilitet og skal ikke brukes som plassfyller ved tilstedeværelse av kompresjonskrefter. Brudd på lange rørrknokler og bløtvevs behandling bør følge standard behandlingspraksis, inkludert infeksjonskontroll.

Både rhBMP-2 og bovint kollagen av type I kan utløse immunrespons hos hunder. Selv om det ikke er observert noen klar assosiasjon med klinisk utfall eller bivirkninger i kliniske og sikkerhetsstudier, kan ikke muligheten for å utvikle nøytraliserende antistoffer eller hypersensitivitets-type reaksjoner utelukkes. Muligheten for en immunrespons mot produktet bør vurderes i de tilfeller av uønsket effekt der en immunologisk opprinnelse mistenkes.

Sikkerheten, inkludert mulig uønsket effekt av immunologisk opprinnelse, og effekt ved gjentatt administrasjon har ikke blitt undersøkt hos hunder.

Det er ikke utført studier i hunder med kjente autoimmune sykdommer.

Det er ikke utført studier i hunder med metabolske benlidelser.

Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

Ved utilsiktet søl på hud og i øyne, skylle av umiddelbart.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Følgende bivirkninger har blitt observert i laboratoriestudier med hunder:

- heterotop ossifikasjon av omkringliggende vev
- kraftig bendannelse ved implantasjonsstedet og ektopisk bendannelse
- store ben- og væskefylte cyster som over tid omdannes til normalt ben
- økt hevelse på implantasjonsstedet har blitt observert 2-3 uker postoperativt. Disse hevelsene er en følge av lokal proliferasjon av mesenkymalt vev som modnes til nytt ben og er i overensstemmelse med den farmakologiske aktiviteten til rhBMP-2.

Følgende bivirkninger har blitt observert i en feltstudie med hunder:

Svært vanlige (flere enn 1 av 10 dyr)

Mild til moderat

- Halting
- Fast postoperativ hevelse i løpet av de tre første ukene. Hevelsen reduseres gradvis over flere måneder når bruddet heler
- Myk hevelse som går tilbake i løpet av 3 uker

Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 dyr)

Mild til moderat

- Serom, overdreven slikking på implantasjonsstedet, stive ledd, lokal hevelse, sår i huden, utfloed fra operasjonssåret, operasjonssåret sprekker opp.
- Myk hevelse som vanligvis forsvinner i løpet av den postoperative uke 6

Mindre vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 1000 dyr)

Mild til moderat

- Kraftig kallus-dannelse assosiert med vedvarende (>10 uker) moderat hevelse i bløtvev og overdreven slikking på implantasjonsstedet

Alvorlig

- Halting

De observerte kliniske symptomene ble registrert som bivirkninger av TruScient når de overgikk i intensitet og/eller varighet av hva som vanligvis ville vurderes som normal frakturheling i henhold til standardpleie.

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under avl, drektighet og diegiving er ikke klarlagt. BMP-2 spiller en viktig rolle under fosterutvikling. Innflytelsen som anti-BMP-2 antistoffdannelse kan ha på fosterutvikling er ikke undersøkt. Forekomst av antistofftiter hos behandlede hunder under feltforhold er lav og valper vil ha ingen eller svært liten eksponering overfor anti-BMP-2 antistoffer på grunn av begrenset mulighet for overføring over placenta hos hunder.

Dette veterinærpreparatet bør kun brukes hos avlshund, hos drektige eller diende hunder etter en nytte/risiko vurdering utført av ansvarlig veterinær.

4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Ettersom diboterminalfa (rhBMP-2) er et protein og ikke er påvist i systemisk sirkulasjon, er sannsynligheten liten for at det er involvert i farmakokinetiske legemiddel-legemiddel-interaksjoner.

TruScient skal ikke blandes med andre veterinærpreparater.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Les instruksjonene for tilberedning og bruk hver gang veterinærpreparatet skal brukes. Hvis instruksjonene ikke følges kan sikkerheten og effekten ved bruk av veterinærpreparatet bli redusert.

TruScient er kun til engangsbruk. Det må ikke resteriliseres.

Tilbered implantatene minst 15 minutter før bruk og bruk implantatene innen 2 timer etter at de har blitt vøtet. Kast eventuelt ubrukt veterinærpreparat.

Anbefalt dose er opp til to implantater (2,5 x 5 cm) pr. hund.

Diboterminalfa (rhBMP-2) rekonstitueres til 0,2 mg/ml oppløsning og distribueres deretter jevnt over begge implantatene.

Sørg for at det benyttes nøyaktige volum ved rekonstitusjon og påføring av diboterminalfa (rhBMP-2) oppløsningen på implantatene.

For nøyaktig dosering sørg for at det ikke er luftbobler i det opptrukne volumet som skal overføres.

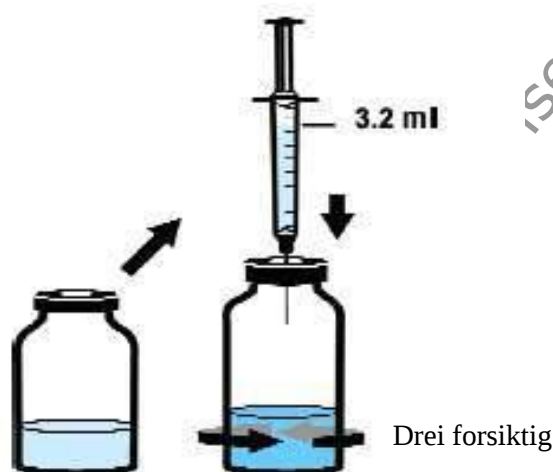
Instruksjoner for tilberedning og bruk

Bruk aseptisk teknikk og følg bruksanvisningene under for rekonstitusjon av diboterminalfa (rhBMP-2) og for påføring på implantatene.

A. Rekonstituer diboterminalfa (rhBMP-2) i et ikke-sterilt område:

1. Desinfiser proppene på hetteglassene som inneholder lyofilisat og oppløsningsvæske, med alkohol.
2. Trekk opp **3,2 ml** oppløsningsvæske med 6 ml sprøyten og kanylen (det medfølger mer oppløsningsvæske enn det er bruk for). **Ikke bruk mer enn 3,2 ml.**
3. Injisér 3,2 ml oppløsningsvæske langsomt inn i hetteglasset med lyofilisat (se **Figur 1**) for å oppnå en konsentrasjon på 0,2 mg/ml oppløsning med rhBMP-2.
4. Drei forsiktig på hetteglasset for å oppnå rekonstitusjon. **Ikke ryst.** Kast sprøyten og kanylen etter bruk.

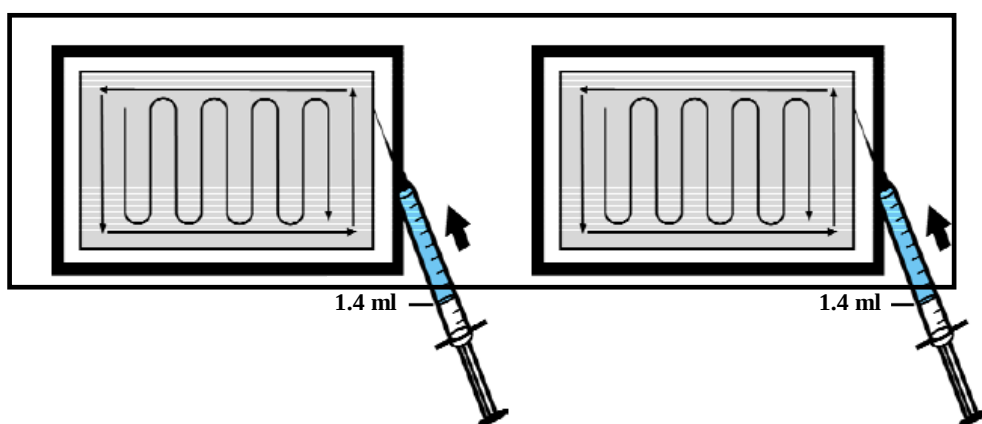
Figur 1: Rekonstitusjon av diboterminalfa (rhBMP-2)



B. Tilbered TruScient implantater i det sterile området:

5. Bruk steril teknikk og overfør de to 3 ml sprøytene med kanyler og inneremballasjen med implantatene til det sterile området.
6. Åpne inneremballasjen med implantatene og la implantatene ligge på brettet.
7. Bruk steril overføringsteknikk, og trekk opp 1,4 ml av den rekonstituerte diboterminalfa (rhBMP-2) oppløsningen fra hetteglasset i det ikke-sterile området i hver av de to 3 ml sprøytene med kanyler.
8. Med implantatene liggende på brettet, fordel 1,4 ml av diboterminalfa (rhBMP-2) oppløsningen JEVNT over hvert implantat som vist i figuren under (**Figur 2**).

Figur 2: Tilberedning av TruScient implantater



9. Vent minst 15 minutter før du bruker de tilberedte implantatene. Skal brukes innen 2 timer etter at de har blitt vætet.
10. Ved håndtering av de ferdig tilberedte implantatene unngå unødvendig væsketap. Ikke klem på implantatene.
11. Hvis det kun er behov for en del av et tilberedt implantat skal du først tilberede hele pakken (ved å følge trinn 1-9 over) og deretter klippe eller brette det tilberedte implantatet til ønsket størrelse før implantasjon.

C. Implantasjon

12. Fullstendig bruddreduksjon, fiksering og hemostase må oppnås før plassering av det tilberedte implantatet. Tørk bruddstedet i den grad det er mulig.
13. Klipp eller brett til den mengden implantat som er nødvendig før plassering. Mengden av tilberedt implantat som benyttes bestemmes av bruddanatomien og muligheten til å lukke såret uten å måtte komprimere implantatet for mye. Bruk kun den mengde av tilberedt implantat som er nødvendig for å dekke tilgjengelige frakturlinjer og defekter (mindre enn én og opp til to tilberedte implantater).
14. Bruk pinsett ved håndtering av implantatet for å unngå unødvendig væsketap.
15. Plasser det tilberedte implantatet slik at det danner en bro over bruddområdet og oppnår god kontakt med de største proksimale og distale frakturfragmentene. Det tilberedte implantatet kan pakkes rundt benet eller plasseres opp til kanten av en benplate, avhengig av geometrien til bruddet og fikseringen. For å gjøre det lettere å fjerne benplater etter bruddheling (hvis nødvendig) bør ikke plater dekkes med det tilberedte implantatet. Vaskulariteten på implantasjonsstedet bør opprettholdes.
16. TruScient gir ikke mekanisk stabilitet og skal ikke brukes til å fylle hulrom ved tilstedeværelse av kompresjonskrefter.

D. Etter implantasjon

17. Ikke skyll såret etter at det tilberedte implantatet er plassert over frakturen. Skylling vil vaske vekk oppløsningen med diboterminalfa (rhBMP-2).
18. Hvis operativ drenering er nødvendig, plasseres drenet minst ett lag over eller i avstand fra det tilberedte implantatet.
19. Etter plassering er det viktig at de tilberedte implantatene dekkes fullstendig av bløtvev.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Bruk av TruScient i konsentrasjoner eller mengder høyere enn anbefalt er assosiert med overdreven bendannelse og økt produksjon av væskefylte hulrom i det induserte benvevet. Den økte dannelsen av ben- og væskefylte cyster omdannes til normalt ben over tid. Biomekaniske data tyder på at disse hulrommene har liten påvirkning på de biomekaniske egenskapene til det induserte benet eller integrasjonen med tilstøtende korteks.

I tilfeller der hunder får konsentrasjoner eller større mengder enn anbefalt, bør behandling av bivirkninger være symptomatisk (hvis nødvendig).

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Benmorfogenetiske proteiner

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Diboterminalfa (rhBMP-2) er et osteoinduktivt protein som fører til induksjon av nytt benvev på implantasjonsstedet. Diboterminalfa bindes til reseptorene på overflaten av mesenkymalceller, og forårsaker at cellene differensieres til brusk- og bendannende celler. De differensierte cellene danner trabekulært ben når implantatet brytes ned, med samtidig vaskulær invasjon. Bendannelsen utvikler seg fra utsiden av implantatet og inn mot midten, inntil hele det tilberedte implantatet er erstattet av trabekulært ben. Remodellering av det omliggende trabekulære benet står i forhold til de biomekaniske kreftene som utøves på benet. TruScients evne til å støtte remodellering av ben kan være årsaken til den biologiske og biomekaniske integreringen av det nye benvevet fremkalt av TruScient med omkringliggende ben. Radiologisk, biomekanisk og histologisk vurdering av det induserte benet viser at det biologisk og biomekanisk fungerer som naturlig ben.

Prekliniske studier har antydnet at bendannelsen fremkalt av TruScient er en selvbegrensende prosess som danner et veldefinert benvolum. Denne selvbegrensningen skyldes sannsynligvis tapet av diboterminalfa fra implantasjonsstedet samt tilstedeværelse av BMP (benmodulerende protein) inhibitorer i det omkringliggende vevet.

Klinisk farmakologiske studier viser at det absorberbare kollagenimplantatet i seg selv ikke er osteoinduktiv, og er fullstendig resorberbart over tid.

Sikkerhet og effekt av veterinærpreparatet ved behandling av diafysefrakturer ble undersøkt i en randomisert, kontrollert, multisenter, klinisk feltstudie i hunder. Hunder ble randomisert til behandling med enten veterinærpreparatet pluss standardpleie [n=84] eller kun standardpleie [n=42]. Utprøverne kjente til behandlingstildelingen, mens personene som vurderte tid til radiografisk frakturheling var ukjent med behandlingstildelingen. Hundene ble fulgt opp i 18 uker etter behandling.

Resultatene viste at TruScient i kombinasjon med standardpleie var effektiv til å redusere tiden til radiografisk frakturheling sammenlignet med kun standardbehandling, uavhengig av bruddtype (åpent eller lukket).

Sammendrag av den kumulative prosenten av frakturtilheling målt ved uker og behandling						
Behandling	Uker					
	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= standardpleie

Mens det var en behandlingsrelatert reduksjon i tid til radiografisk frakturtilheling, var det over tid ingen forskjell mellom TruScient-gruppen og kontrollgruppen med hensyn til individuelle kliniske parametre (halting og smerte) eller for en total score basert på kliniske tegn på frakturheling.

BMP-2 antistoffrespons på TruScient har blitt undersøkt hos 133 hunder som fikk kirurgi for diafysefrakturer stabilisert med intern fiksering. Utvikling av BMP-2 antistoffer forekom hos 6,9 % av hundene som fikk TruScient sammenlignet med 4,3 % av hundene i kontrollgruppen. Antistofftitre korrelerte ikke med noen uønskede, kliniske tegn inkludert immunmedierte bivirkninger som f.eks. allergiske reaksjoner.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

TruScient er aktiv på implantasjonsstedet. Ved hjelp av radiomerket diboterminalfa på et absorberbart kollagenimplantat var den gjennomsnittlige oppholdstiden på implantasjonsstedet 4-8 dager i dyrestudier (rotter). Maksimalkonsentrasjoner av sirkulerende diboterminalfa (0,1 % av den implanterte dosen) ble observert innen 6 timer etter implantasjonen. Ved intravenøs injeksjon var den

terminale halveringstiden til diboterminal alfa 16 minutter hos rotter. Det ble derfor konkludert at diboterminal alfa frigis langsomt fra matriksen mens det elimineres hurtig når det opptas av den systemiske sirkulasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Lyofilisat:

Sukrose
Glysin
Glutaminsyre
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (justerer pH)
Saltsyre (justerer pH)

Oppløsningsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

Implantat:

Bovint kollagen av type I

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, må dette veterinærpreparatet kun rekonstitueres med den medfølgende oppløsningsvæsken og bør ikke blandes med andre oppløsningsvæsker eller veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 2 år
Holdbarhet for hetteglasset etter rekonstitusjon ifølge bruksanvisningen: 3 timer
Kast eventuelt ubrukt veterinærpreparat.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Hvert preparasjonssett inneholder:

Lyofilisat:

- 10 ml Type I hetteglass med propp av klorbutylgummi tett med en aluminiumsforsegling som kan vippes av, og en plasthette.

Oppløsningsvæske:

- 10 ml Type I hetteglass med propp av brombutylgummi tett med en aluminiumsforsegling som kan vippes av, og en plasthette.

Implantat:

- To sterile implantater 2,5 x 5 cm i en polyvinylklorid (PVC) blisterpakning forseglet med et Tyvek-lokk.

Preparasjonssettet inneholder også:

- To sterile engangssprøyter à 3 ml laget av polypropylen inkludert kanyler i rustfritt stål.
- En steril engangssprøyte à 6 ml laget av polypropylen inkludert kanyler i rustfritt stål.

6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/11/136/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14/12/2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>

FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff(er)

Pfizer
1 Burt Road
Andover
MA 01810
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Ikke relevant.

Medicinal product no longer authorised

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

A. MERKING

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KIT YTTERKARTONG****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

TruScient 0,66 mg preparasjonssett til implantat til hunder
diboterminalfa (rhBMP-2)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG ANDRE STOFFER

Ett hetteglass med lyofilisat inneholder 0,66 mg diboterminalfa (rhBMP-2).
TruScient inneholder 0,2 mg/ml diboterminalfa (rhBMP-2) etter rekonstituering.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til implantat

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 hetteglass (lyofilisat)
1 hetteglass (oppløsningsvæske)
2 absorberbare kollagenimplantater
2 sterile engangssprøyter à 3 ml inkludert kanyler
1 steril engangssprøyte à 6 ml inkludert kanyler

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hunder

6. INDIKASJON(ER)

Som et supplement til standardbehandling av diafysefrakturer hos hunder, når frakturen stabiliseres ved åpen kirurgi.

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

Holdbarhet for hetteglasset etter rekonstitusjon: 3 timer

Kast eventuelt ubrukt veterinærpreparat.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen.

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR FJERNING AV UBRUKTE PREPARATER OG EVENTUELLE AVFALLSSTOFFER

Destruksjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/11/136/001/NO

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**LYOFILISAT HETTEGLASSETIKETT****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

TruScient 0,66 mg preparasjonssett til implantat til hunder
dibotermis alfa (rhBMP-2)

2. MENGDE AV VIRKESTOFF(ER)

0,66 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til rekonstitusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTID**6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

7. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Holdbarhet for hetteglasset etter rekonstitusjon: 3 timer

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**OPPLØSNINGSVÆSKE HETTEGLASSETIKETT****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Oppløsningsvæske for TruScient
Vann til injeksjonsvæsker

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)**3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

10 ml
Ikke bruk mer enn 3,2 ml til rekonstitusjon

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)**5. TILBAKEHOLDELSESTID****6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

7. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}
Kast gjenværende oppløsningsvæske etter rekonstitusjon.

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**ABSORBERBAR KOLLAGEN IMPLANTATETIKETT****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Implantat for TruScient

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

Bovint kollagen av type I

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 x 5 cm

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)**5. TILBAKEHOLDELSESTID****6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

7. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

PAKNINGSVEDLEGG FOR:

TruScient 0,66 mg preparasjonssett til implantat til hunder

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:

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

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

TruScient 0,66 mg preparasjonssett til implantat til hunder

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Ett hetteglass med lyofilisat inneholder 0,66 mg diboterminalfa (rhBMP-2)*

TruScient inneholder 0,2 mg/ml diboterminalfa (rhBMP-2) etter rekonstituerings.

*Diboterminalfa (rekombinant humant Ben-Morfogenetisk-Protein-2; rhBMP-2) er et humant protein utviklet ved genteknologi ved bruk av rekombinant ovariecellelinje fra kinesiske hamstere.

To implantater bestående av bovint kollagen av type I.

4. INDIKASJON(ER)

Som et supplement til standardbehandling av diafysefrakturer hos hunder, når frakturen stabiliseres ved åpen kirurgi.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes hos hunder med kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Skal ikke brukes hos hunder hvor skjelettet ikke er ferdig utviklet, som har en aktiv infeksjon på operasjonsstedet, patologisk brudd eller noen form for aktiv malignitet.

6. BIVIRKNINGER

Følgende bivirkninger har blitt observert i laboratoriestudier med hunder:

- Heterotop ossifikasjon av omkringliggende vev
- Kraftig bendannelse ved implantasjonsstedet og ektopisk bendannelse

- Store ben- og væskefylte cyster som over tid omdannes til normalt ben
- Økt hevelse på implantasjonsstedet har blitt observert 2-3 uker postoperativt. Disse hevelsene skjer som følge av lokal proliferasjon av mesenkymalt vev som modnes til nytt ben og er i overensstemmelse med den farmakologiske aktiviteten til rhBMP-2.

Følgende bivirkninger har blitt observert i en feltstudie med hunder:

Svært vanlige (flere enn 1 av 10 dyr)

Mild til moderat

- Halting
- Fast postoperativ hevelse i løpet av de tre første ukene. Hevelsen reduseres gradvis over flere måneder når bruddet heler
- Myk hevelse som går tilbake i løpet av 3 uker

Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 dyr)

Mild til moderat

- Serom, overdreven slikking på implantasjonsstedet, stive ledd, lokal hevelse, sår i huden, utflod fra operasjonssåret, operasjonssåret sprekker opp
- Myk hevelse som vanligvis forsvinner i løpet av den postoperative uke 6

Mindre vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 1000 dyr)

Mild til moderat

- Kraftig kallus-dannelse assosiert med vedvarende (>10 uker) moderat hevelse i bløtvev og overdreven slikking på implantasjonsstedet

Alvorlig

- Halting

De observerte kliniske symptomer ble registrert som bivirkninger av TruScient når de økte i intensitet og/eller varighet av hva som vanligvis ville vurderes som normal frakturheling i henhold til standardpleie.

Hvis du legger merke til noen bivirkninger eller andre virkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, bør disse meldes til veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hunder

8. DOSERING FOR HVER DYREART, TILFØRSELSVEI(ER) OG -MÅTE

TruScient bør kun anvendes av veterinær med relevante kvalifikasjoner.

Maksimalt anbefalt dose er hele innholdet av ett enkelt TruScient preparasjonssett til hver hund (dvs. opp til 2,5 x 5 cm tilberedte TruScient implantater pr. hund). Klargjør implantatene minst 15 minutter før bruk fra komponentene som følger med preparasjonssettet.

Følg de nedenstående instruksjonene for tilberedning. Diboterminalfa (rhBMP-2) rekonstitueres til 0,2 mg/ml oppløsning og distribueres deretter jevnt over begge implantatene.

Dersom instruksjonene for tilberedning og bruk av TruScient ikke følges kan sikkerhet og effekt reduseres.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Les den nedenstående bruksanvisningen hver gang veterinærpreparatet skal brukes.

Instruksjoner:

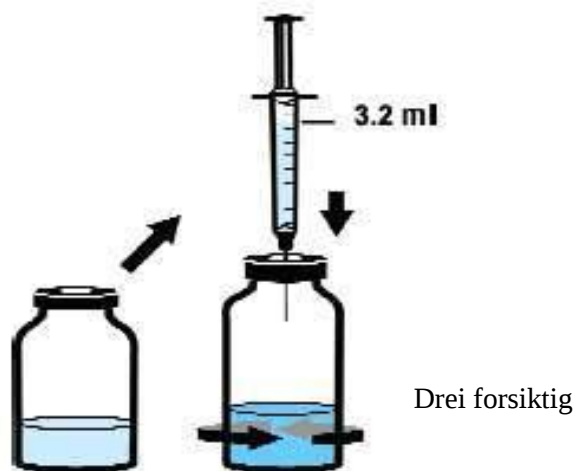
Bruk aseptisk teknikk og følg bruksanvisningene under for rekonstitusjon av diboterminalfa (rhBMP-2) og for påføring på implantatene.

Sørg for at det benyttes nøyaktige volum ved rekonstitusjon og påføring av diboterminalfa (rhBMP-2) oppløsningen på implantatene. For nøyaktig dosering sørg for at det ikke er luftbobler i det opptruckne volumet som skal overføres.

A. Rekonstituer diboterminalfa (rhBMP-2) i et ikke-sterilt område:

1. Desinfiser proppene på hetteglassene som inneholder lyofilisat og oppløsningsvæske, med alkohol.
2. Trekk opp **3,2 ml** oppløsningsvæske med 6 ml sprøyten og kanylen (det medfølger mer oppløsningsvæske enn det er bruk for). **Ikke bruk mer enn 3,2 ml.**
3. Injiser 3,2 ml oppløsningsvæske langsomt inn i hetteglasset med lyofilisat (se Figur 1) for å oppnå en konsentrasjon på 0,2 mg/ml oppløsning med rhBMP-2.
4. Drei forsiktig på hetteglasset for å oppnå rekonstituering. **Ikke ryst.** Kast sprøyten og kanylen etter bruk.

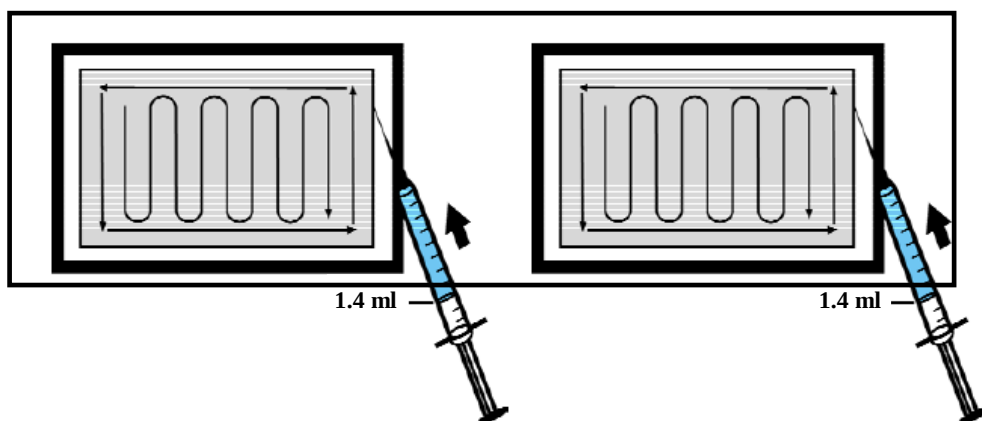
Figur 1: Rekonstitusjon av diboterminalfa (rhBMP-2)



B. Tilbered TruScient implantater i det sterile området:

5. Bruk steril teknikk og overfør de to 3 ml sprøytene med kanyler og inneremballasjen med implantatene til det sterile området.
6. Åpne inneremballasjen med implantatene og la implantatene ligge på brettet.
7. Bruk steril overføringsteknikk, og trekk opp 1,4 ml av den rekonstituerte diboterminalfa (rhBMP-2) oppløsningen fra hetteglasset i det ikke-sterile området i hver av de to 3 ml sprøytene med kanyler.
8. Med implantatene liggende på brettet, fordel 1,4 ml av diboterminalfa (rhBMP-2) oppløsningen JEVNT over hvert implantat som vist i figuren under (Figur 2).

Figur 2: Tilberedning av TruScient implantater



9. Vent minst 15 minutter før du bruker de tilberedte implantatene. Skal brukes innen 2 timer etter at de har blitt vætet.
10. Ved håndtering av de ferdig tilberedte implantatene unngå unødvendig væsketap. Ikke klem på implantatene.
11. Hvis det kun er behov for en del av et tilberedt implantat skal du først tilberede hele pakken (ved å følge trinn 1-9 over) og deretter klippe eller brette det tilberedte implantatet til ønsket størrelse før implantasjon.

C. Implantasjon

12. Fullstendig bruddreduksjon, fiksering og hemostase må oppnås før plassering av det tilberedte implantatet. Tørk bruddstedet i den grad det er mulig.
13. Klipp eller brett til den mengden implantat som er nødvendig før plassering. Mengden av tilberedt implantat som benyttes bestemmes av bruddanatomien og muligheten til å lukke såret uten å måtte komprimere implantatet for mye. Bruk kun den mengde av tilberedt implantat som er nødvendig for å dekke tilgjengelige frakturlinjer og defekter (mindre enn én og opp til to tilberedte implantater).
14. Bruk pinsett ved håndtering av implantatet for å unngå unødvendig væsketap.
15. Plasser det tilberedte implantatet slik at det danner en bro over bruddområdet og oppnår god kontakt med de største proksimale og distale frakturfragmentene. Det tilberedte implantatet kan pakkes rundt benet eller plasseres opp til kanten av en benplate, avhengig av geometrien til bruddet og fikseringen. For å gjøre det lettere å fjerne benplater etter bruddheling (hvis nødvendig) bør ikke plater dekkes med det tilberedte implantatet. Vaskulariteten på implantasjonsstedet bør opprettholdes.
16. TruScient gir ikke mekanisk stabilitet og skal ikke brukes til å fylle hulrom ved tilstedeværelse av kompresjonskrefter.

D. Etter implantasjon

17. Ikke skyll såret etter at det tilberedte implantatet er plassert over frakturen. Skylling vil vaske vekk oppløsningen med diboterminalfa (rhBMP-2).
18. Hvis operativ drenering er nødvendig, plasseres drenet minst ett lag over eller i avstand fra det tilberedte implantatet.
19. Etter plassering er det viktig at de tilberedte implantatene dekkes fullstendig av bløtvev.

10. TILBAKEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen.
Oppbevares utilgjengelig for barn.
Kast eventuelt ubrukt veterinærpreparat.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Dersom instruksjonene for tilberedning og bruk av TruScient ikke følges kan sikkerhet og effekt reduseres.

For å unngå kraftig postoperativ hevelse skal det kun brukes den mengde av ferdig tilberedt TruScient implantat som er nødvendig for å dekke tilgjengelige frakturlinjer og defekter (mindre enn én og opp til to tilberedte implantater).

TruScient kan forårsake initial resorpsjon av omliggende trabekulært ben. I fravær av kliniske data bør veterinærpreparatet derfor ikke brukes til direkte applikasjon på trabekulært ben når forbigående benresorpsjon kan føre til mulighet for benskjørhet, og dermed øke risikoen for implantat svikt.

TruScient gir ikke mekanisk stabilitet og skal ikke brukes til å fylle hulrom ved tilstedeværelse av kompresjonskrefter. Brudd på lange rørrknokler og bløtvevs behandling bør følge standard behandlingspraksis, inkludert infeksjonskontroll.

Både rhBMP-2 og bovint kollagen av type I kan utløse immunrespons hos hunder. Selv om det ikke er observert noen klar assosiasjon med klinisk utfall eller bivirkninger i kliniske- og sikkerhetsstudier, kan ikke muligheten for å utvikle nøytraliserende antistoffer eller hypersensitivitets-type reaksjoner utelukkes. Muligheten for en immunrespons mot produktet bør vurderes i de tilfeller av uønsket effekt der en immunologisk opprinnelse mistenkes.

Sikkerheten, inkludert mulig uønsket effekt av immunologisk opprinnelse, og effekt ved gjentatt administrasjon har ikke blitt undersøkt hos hunder.

Det er ikke utført studier i hunder med kjente autoimmune sykdommer.

Det er ikke utført studier i hunder med metabolske benlidelser.

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under avl, drektighet og diegiving er ikke klarlagt. BMP-2 spiller en viktig rolle under fosterutvikling. Innflytelsen som anti-BMP-2 antistoffdannelse kan ha på fosterutvikling er ikke undersøkt. Forekomst av antistofftiter hos behandlede hunder under feltforhold er lav og valper vil ha ingen eller svært liten eksponering overfor anti-BMP-2 antistoffer på grunn av begrenset mulighet for overføring over placenta hos hunder.

Dette veterinærpreparatet bør kun brukes hos avlshund, hos drektige eller diende hunder etter en nytte/risiko vurdering utført av ansvarlig veterinær.

Ved utilsiktet søl på hud og øyne, skyll av umiddelbart.

TruScient er kun til engangsbruk. Det må ikke resteriliseres.

Klargjør implantatene minst 15 minutter før bruk og bruk implantatene innen 2 timer etter at de har blitt vøtet.

Kast eventuelt ubrukt veterinærpreparat.

TruScient må administreres på frakturstedet med stor forsiktighet.

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Ettersom diboterminal alfa (rhBMP-2) er et protein og ikke er påvist i systemisk sirkulasjon, er sannsynligheten liten for at det er involvert i farmakokinetiske legemiddel-legemiddel-interaksjoner.

TruScient skal ikke blandes med andre veterinærpreparater.

Bruk av TruScient i konsentrasjoner eller mengder høyere enn anbefalt er assosiert med overdreven bendannelse og økt produksjon av væskefylte hulrom i det induserte benvevet. Den økte dannelsen av ben- og væskefylte cyster omdannes til normalt ben over tid. Biomekaniske data tyder på at disse hulrommene har liten påvirkning på de biomekaniske egenskapene til det induserte benet eller integrasjonen med tilstøtende korteks. I tilfeller der hunder får konsentrasjoner eller større mengder enn anbefalt, bør behandling av bivirkninger være symptomatisk (hvis nødvendig).

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, må dette veterinærpreparatet kun rekonstitueres med den medfølgende oppløsningsvæsken og bør ikke blandes med andre oppløsningsvæsker eller veterinærpreparater.

13. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal avhendes i overensstemmelse med lokale krav.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette preparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor <http://www.ema.europa.eu/>

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Hvert preparasjonssett inneholder:

Lyofilisat:

- 10 ml Type I hetteglass med propp av klorbutylgummi tett med en aluminiumsforsegling som kan vippes av, og en plathette.

Oppløsningsvæske:

- 10 ml Type I hetteglass med propp av brombutylgummi tett med en aluminiumsforsegling som kan vippes av, og en plathette.

Implantat:

- To sterile implantater 2,5 x 5 cm i en polyvinylklorid (PVC) blisterpakning forseglet med et Tyvek-lokk.

Preparasjonssettet inneholder også:

- To sterile engangssprøyter à 3 ml laget av polypropylen inkludert kanyler i rustfritt stål.
- En steril engangssprøyte à 6 ml laget av polypropylen inkludert kanyler i rustfritt stål.

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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