

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicinal product no longer authorised

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

TruScient 0,66 mg kit para implante para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de liofilizado contém:

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

Após reconstituição, o medicamento veterinário contém 0,2 mg/ml de diboterminalfa alfa (rhBMP-2)

*Diboterminalfa alfa (Proteína-2 Óssea Morfogenética recombinante humana; rhBMP-2) é uma proteína humana obtida de uma linha celular do Ovário de Hamster Chinês (CHO) recombinante.

2 esponjas de colagénio Tipo I bovino

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Kit para implante.

Liofilizado branco e um solvente límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento complementar do procedimento padrão na redução cirúrgica de fracturas diafisárias em cães.

4.3 Contra-indicações

Não administrar em cães em caso de hipersensibilidade conhecida à substância activa ou a algum dos excipientes.

Não administrar em cães com imaturidade esquelética, que tenham uma infecção activa no local da cirurgia, fracturas patológicas ou qualquer malignidade activa.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Este medicamento veterinário deve ser administrado por um médico veterinário com especialização adequada.

O incumprimento das instruções de preparação e utilização do medicamento veterinário pode comprometer a sua segurança e eficácia.

Para evitar uma excessiva tumefacção pós-operatória, deve utilizar-se apenas a quantidade de esponjas pré-preparadas necessárias para obter a cobertura da área acessível das linhas de fratura e de defeitos (menos de uma até duas esponjas pré-preparadas).

O medicamento veterinário pode provocar inicialmente reabsorção do osso trabecular circundante. Consequentemente, na ausência de dados clínicos, o medicamento veterinário não deve ser utilizado para aplicações directas no osso trabecular nos casos em que a reabsorção óssea transitória possa criar risco de fragilidade óssea e, assim, aumentar o risco de falha de implantação.

O medicamento veterinário não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preenchimento de espaços na presença de forças de compressão. Os procedimentos a utilizar nas fracturas de ossos longos e no manuseamento de tecidos moles deverão basear-se na prática corrente, incluindo o controlo da infecção.

Tanto a rhBMP-2 como o colagénio Tipo I bovino podem potenciar as respostas imunitárias nos cães. Embora os estudos clínicos e de segurança não tenham revelado uma clara associação com os resultados clínicos ou os efeitos indesejáveis, não pode excluir-se a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizadores ou de reacções semelhantes a reacções de hipersensibilidade. Nos casos em que se suspeita de um efeito indesejável de natureza imunológica, deve avaliar-se a possibilidade de ocorrência de uma resposta imunitária ao medicamento veterinário.

A segurança, incluindo potencial resposta imunitária, e a eficácia da administração repetida deste medicamento veterinário, não foi avaliada em cães.

Não foram realizados quaisquer estudos em cães com doenças autoimunes.

Não foram realizados quaisquer estudos em cães com doenças ósseas metabólicas.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Em caso de derrame accidental sobre a pele e olhos, lavar imediatamente.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Em ensaios laboratoriais em cães foram observadas as reacções adversas seguintes:

- ossificação heterotópica nos tecidos circundantes.
- formação óssea exuberante no local de implantação e formação óssea ectópica.
- excessiva formação óssea e quistos de conteúdo líquido que se transformam em osso normal com o decorrer do tempo.
- aumento da tumefacção no local de implantação observada 2-3 semanas após a intervenção cirúrgica. Estas tumefacções são o resultado da proliferação local de tecido mesenquimatoso em osso novo e são consistentes com as propriedades farmacológicas da rhBMP-2.

Num ensaio clínico em cães foram observadas as reacções adversas seguintes:

Muito frequentes (mais de 1 em 10 animais)

Ligeiros a moderados

- Claudicação.
- Tumefacção evidente nas 3 primeiras semanas do pós-operatório, que vai desaparecendo gradualmente ao longo de vários meses.
- Tumefacção ligeira que desaparece em 3 semanas.

Frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais, em 100 animais)

Ligeiros a moderados

- Seroma, animal lambe excessivamente a zona de incisão, rigidez articular, tumefacção local, úlcera da pele, secreção e deiscência na zona de incisão.
- Tumefacção ligeira que normalmente desaparece 6 semanas após a intervenção cirúrgica.

Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais, em 1000 animais)

Ligeiros a moderados

- Calo ósseo exuberante associado a uma tumefacção moderada e persistente (> 10 semanas) dos tecidos moles e animal lambe excessivamente a zona de incisão.

Graves

- Claudicação.

Os sinais clínicos observados foram indicados como reacções adversas ao medicamento veterinário quando excederam em intensidade e/ou duração aquilo que seria considerado normal num processo de cicatrização após uma intervenção cirúrgica.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a reprodução, gestação e lactação. A BMP-2 tem um papel fundamental durante o desenvolvimento fetal. Não foram avaliados os efeitos da formação de anticorpos anti-BMP-2 no desenvolvimento fetal. Em condições de campo, devido ao limitado potencial nos cães para atravessar a barreira placentária, a incidência de títulos de anticorpos nos animais tratados é baixa e os cachorros ou não terão qualquer exposição aos anticorpos anti-BMP-2 ou te-la-ão muito limitada.

O medicamento veterinário apenas deve ser administrado aos cães durante a reprodução, gestação e lactação após a avaliação benefício/risco realizada pelo veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção. Não é provável que se verifique a ocorrência de interações medicamentosas farmacocinéticas, visto que a dibotermína alfa (rhBMP-2) é uma proteína e não foi identificada na circulação sistémica.

O medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos.

4.9 Posologia e via de administração

Antes de cada utilização do medicamento veterinário devem ser lidas as instruções para preparação e administração que se seguem. O incumprimento das instruções de preparação do medicamento veterinário pode comprometer a sua segurança e eficácia.

O medicamento veterinário está indicado para administração única. Não deve ser esterilizado novamente.

As esponjas devem ser preparadas pelo menos 15 minutos antes da utilização e devem ser administradas no período de 2 horas após serem humedecidas. O medicamento veterinário não

utilizado deve ser eliminado.

A dose recomendada é até duas esponjas (2,5 x 5 cm) por cão.

A dibotermína alfa (rhBMP-2) é reconstituída numa solução de 0,2 mg/ml e depois distribuída uniformemente pelas esponjas.

Deve ter-se cuidado em assegurar que são usados volumes correctos na reconstituição e aplicação da solução de dibotermína alfa (rhBMP-2) na esponja.

Para uma dosagem correcta deve assegurar-se que não existam bolhas de ar durante as operações.

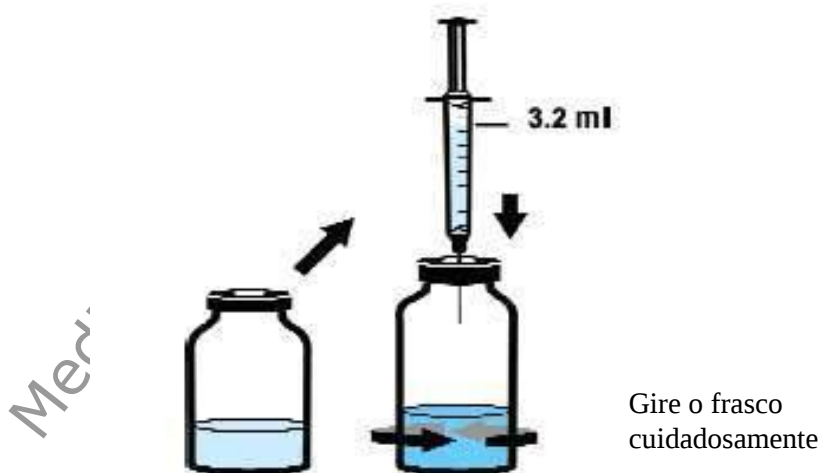
Instruções para preparação e administração

Utilizando uma técnica asséptica, siga as instruções para reconstituir a dibotermína alfa (rhBMP-2) para aplicação nas esponjas.

A. Reconstituir dibotermína alfa (rhBMP-2) em área não esterilizada:

1. Desinfecte com álcool as rolhas dos frascos de liofilizado e de solvente.
2. Utilizando a seringa de 6 ml e agulha respectiva, retire 3,2 ml de solvente (o frasco contém mais solvente do que a quantidade que é necessária). **Não utilizar mais de 3,2 ml.**
3. Injecte lentamente os 3,2 ml do solvente no frasco que contém o liofilizado (**ver Figura 1**) para obter uma solução de 0,2 mg/ml de rhBMP-2.
4. Gire o frasco cuidadosamente para ajudar a reconstituição. **Não agite.** Inutilize esta seringa e agulha após a utilização.

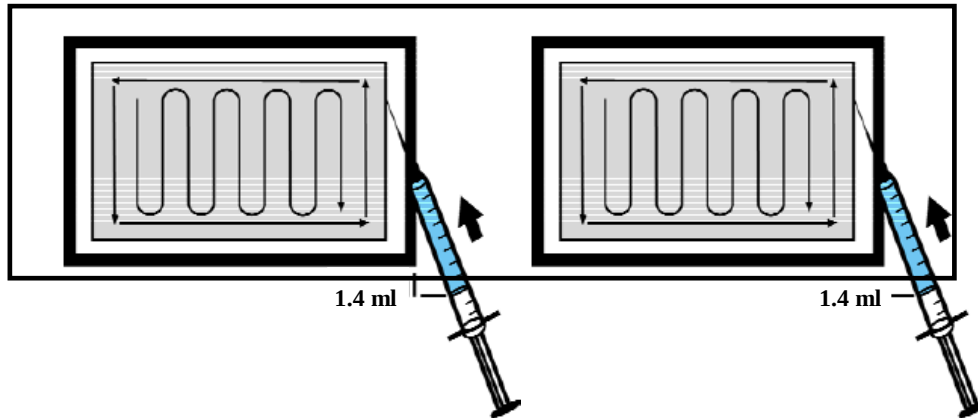
Figura 1: Reconstituição de dibotermína alfa (rhBMP-2)



B. Preparar as esponjas com o medicamento veterinário em área esterilizada:

5. Utilizando uma técnica asséptica, transfira para a área esterilizada as duas seringas de 3 ml, respectivas agulhas e a embalagem interior das esponjas.
6. Destaque a embalagem interior das esponjas e conserve-a no respectivo tabuleiro.
7. Utilizando uma técnica asséptica, e para cada seringa de 3 ml e agulha respectiva, retire 1,4 ml do frasco com a solução reconstituída de dibotermína alfa (rhBMP-2) em área não esterilizada.
8. Conservando as esponjas no tabuleiro, distribua UNIFORMEMENTE 1,4 ml de solução de dibotermína alfa sobre cada esponja, conforme mostra a figura seguinte (**Figura 2**).

Figura 2: Preparar as esponjas de TruScient



9. Aguarde um MÍNIMO de 15 minutos antes de utilizar as esponjas pré preparadas. Administrar no período de 2 horas após as esponjas terem sido humedecidas.
10. Durante o manuseamento evite a perda excessiva de líquido das esponjas pré preparadas. Não comprima.
11. Se apenas for necessário uma parte da esponja pré-preparada, em primeiro lugar prepare a totalidade (seguindo os passos 1 a 9 acima descritos), depois corte ou dobre a esponja pré preparada com as dimensões pretendidas antes de proceder à implantação.

C. Implantação

12. Obtenha a redução definitiva da fratura, fixação e hemostase antes da implantação da esponja pré-preparada. O local da fratura deve estar o mais seco possível.
13. Corte ou dobre a esponja pré preparada com as dimensões pretendidas antes de proceder à implantação. A quantidade de esponjas pré-preparadas a implantar é determinada pela anatomia da fratura e a capacidade de encerrar a ferida sem comprimir demasiado a esponja. Deve utilizar-se apenas a quantidade de esponjas pré preparadas necessárias para obter a cobertura da área acessível das linhas de fratura e de defeitos (menos de uma até duas esponjas pré-preparadas).
14. Durante a implantação, utilize uma pinça para manusear a esponja pré preparada, a fim de evitar a perda excessiva de líquido.
15. Coloque a esponja pré preparada de maneira a envolver a zona de fratura e a estabelecer bom contacto com os principais fragmentos proximal e distal. Consoante a geometria da fratura e a necessidade de fixação, a esponja pré-preparada pode ser enrolada no osso ou colocada nas extremidades de uma placa óssea. As placas ósseas não devem ser cobertas com a esponja pré preparada de forma a facilitar a retirada da placa, se tal for necessário a seguir à cicatrização da fratura. A vascularização da zona deve ser mantida.
16. O medicamento veterinário não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preencher espaços na presença de forças de compressão.

D. Pós Implantação

17. Após a implantação da esponja pré preparada na fratura a ferida não deve ser irrigada. A irrigação remove a solução de dibotermína alfa (rhBMP-2).
18. Se for necessário um dreno cirúrgico, coloque o dreno em posição afastada da zona de implantação ou, preferencialmente, numa camada mais superficial em relação à zona de implantação da esponja pré preparada.
19. Após a sua implantação, é importante obter uma cobertura completa da esponja pré preparada com tecido mole.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

A utilização do medicamento veterinário em concentrações ou quantidades superiores às recomendadas está associada a excessiva formação óssea e aumento do preenchimento dos espaços vazios com líquidos no osso induzido. A excessiva formação óssea e os quistos líquidos transformam-se em osso normal com o decorrer do tempo. Os dados biomecânicos sugerem que estes espaços vazios tenham pouca influência nas propriedades biomecânicas do osso induzido ou a sua integração nas extremidades corticais.

Nos casos em que forem administradas concentrações ou quantidades superiores às recomendadas, o tratamento dos efeitos adversos, se necessário, deve ser sintomático.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Proteínas Ósseas Morfogenéticas;
Código ATCvet: QM05BC01

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A dibotermína alfa (rhBMP-2) é uma proteína osteoindutora que induz a formação de tecido ósseo novo no local de implantação. A dibotermína alfa liga-se aos receptores na superfície das células mesenquimatosas, dando origem à diferenciação das células em células de formação cartilaginosa e células de formação óssea. As células diferenciadas formam trabécula óssea à medida que a esponja matriz se degrada, verificando-se invasão vascular evidente em simultâneo. O processo de formação óssea desenrola-se do exterior para o centro do implante, até que a totalidade da esponja pré-preparada seja substituída por trabécula óssea. A remodelação da trabécula óssea circundante ocorre de acordo com as forças biomecânicas aplicadas sobre ela. A capacidade do medicamento veterinário sustentar a remodelação óssea pode ser responsável pela integração biológica e biomecânica do osso novo, induzida pelo medicamento veterinário, no osso circundante. A avaliação radiográfica, biomecânica e histológica do osso induzido indica que, em termos biológicos e biomecânicos, este funciona de modo idêntico ao osso nativo.

Os estudos pré-clínicos sugeriram que a formação óssea promovida pelo medicamento veterinário constitui um processo auto-limitativo, formando um volume de osso bem definido. Esta auto-limitação deve-se, provavelmente, à perda de dibotermína alfa no local do implante, bem como à presença de inibidores de BMP nos tecidos circundantes.

Os estudos de farmacologia clínica demonstram que a esponja de colagénio reabsorvível, por si só, não é osteoindutora e é completamente reabsorvida ao longo do tempo.

A eficácia e a segurança do medicamento veterinário no tratamento de fraturas diafisárias foi demonstrada num estudo de campo randomizado, controlado, multicêntrico, em cães aleatoriamente colocados no grupo de tratamento com procedimento cirúrgico padrão mais o medicamento veterinário [n=84] ou apenas sujeitos ao tratamento cirúrgico padrão [n=42]. Os investigadores conheciam o protocolo de tratamento; o painel de avaliação radiológica da consolidação óssea em cada animal, avaliou os resultados sob ocultação do tratamento. Os cães foram seguidos durante 18 semanas após o tratamento.

Quando se comparou a administração do medicamento veterinário em complemento do tratamento cirúrgico padrão com a realização da intervenção cirúrgica padrão sem qualquer tratamento adjuvante,

os resultados demonstraram que o medicamento veterinário foi eficaz na redução do tempo necessário à consolidação óssea, independentemente do tipo de fratura (exposta ou fechada).

Resumo da percentagem cumulativa da consolidação óssea por semana e tratamento						
Tratamento	Semanas					
	3	6	9	12	15	18
TruScient + TCP (n=84)	9,5	83,3	92,9	97,6	98,8	100,0
TCP (n=42)	0	50,0	83,3	88,1	90,5	95,2

TCP = tratamento cirúrgico padrão

Embora na avaliação radiológica tenha havido uma redução no tempo de consolidação óssea, não houve diferença temporal entre o grupo com o medicamento veterinário e o grupo de controlo, na avaliação individual dos parâmetros clínicos, claudicação e dor, ou nos resultados globais dos sinais clínicos da cicatrização da fratura.

A resposta dos anticorpos BMP-2 ao medicamento veterinário foi avaliada em 133 cães sujeitos a intervenção cirúrgica de uma fratura diafisária estabilizada por fixação interna. O desenvolvimento de anticorpos BMP-2 ocorreu em 6,9% dos cães do grupo com o medicamento veterinário *versus* 4,3% dos cães do grupo de controlo. Os títulos de anticorpos não se correlacionaram com quaisquer sinais clínicos adversos incluindo efeitos adversos imuno mediados como as reacções alérgicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O medicamento veterinário é activo na zona de implantação. Estudos realizados em animais (ratos), nos quais foi utilizada dibotermína alfa radiomarcada numa esponja de colagénio reabsorvível, o tempo médio de permanência no local de implantação foi de 4 a 8 dias. Os níveis mais elevados de dibotermína alfa circulante (0,1% da dose implantada) foram observados até 6 horas após a implantação. Quando injectada por via intravenosa, a semi-vida terminal de dibotermína alfa foi de 16 minutos no rato. Conclui-se assim que, no local da implantação, a dibotermína alfa é lentamente libertada da matriz e rapidamente eliminada ao entrar na circulação sistémica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Liofilizado:

Sacarose

Glicina

Ácido glutâmico

Cloreto de sódio

Polissorbato 80

Hidróxido de sódio (para ajustamento do pH)

Ácido clorídrico (para ajustamento do pH)

Solvente:

Água para preparações injectáveis

Esponja:

Colagénio Tipo I bovino.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário deve ser apenas reconstituído com o solvente fornecido e não deve ser misturado com qualquer outro solvente ou outro medicamento veterinário.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.

Prazo de validade conservado no frasco após reconstituição de acordo com as instruções: 3 horas.

Rejeitar o medicamento veterinário não utilizado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não refrigerar.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Cada kit é constituído por:

Liofilizado:

- Frasco de vidro tipo I de 10 ml fechada por elastómero clorobutílico, selado com uma película de alumínio destacável e uma tampa de plástico.

Solvente:

- Frasco de vidro tipo I de 10 ml fechada por elastómero bromobutílico, selado com uma película de alumínio destacável e uma tampa de plástico.

Esponja:

Duas esponjas esterilizadas de 2,5 x 5 cm num blister de cloreto de polivinilo (PVC) selado com película de Tyvek.

O kit também inclui:

- Duas seringas esterilizadas de 3 ml descartáveis de polipropileno acompanhadas de agulhas de aço inoxidável.
- Uma seringa esterilizada de 6 ml descartável de polipropileno acompanhadas de uma agulha de aço inoxidável.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/12/11/136/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 14/12/2011

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

Medicinal product no longer authorised

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E DO FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E DO FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço(s) do fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s) de origem biológica

Pfizer
1 Burt Road
Andover
MA 01810
Estados Unidos da América

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (responsáveis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

Medicinal product no longer authorised

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicinal product no longer authorised

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DO KIT

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

TruScient 0,66 mg kit para implante para cães
diboterminal alfa (rhBMP-2)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Um frasco de liofilizado contém 0,66 mg de diboterminal alfa (rhBMP-2).
Após reconstituição, o medicamento veterinário contém 0,2 mg/ml de diboterminal alfa (rhBMP-2).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Kit para implante.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

1 frasco (liofilizado).
1 frasco (solvente).
2 esponjas reabsorvíveis de colagénio.
2 seringas esterilizadas de 3 ml descartáveis.
1 seringa esterilizada de 6 ml descartável.

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento complementar do procedimento padrão na redução cirúrgica de fracturas diafisárias em cães.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração única.
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

Prazo de validade conservado no frasco após reconstituição: 3 horas.

O medicamento veterinário não utilizado deve ser eliminado.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Não refrigerar.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Uso veterinário - medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Mantem fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/11/136/001

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO LIOFILIZADO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

TruScient 0,66 mg kit para implante para cães
dibotermína alfa (rhBMP-2)

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

0,66 mg

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para reconstituir.
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

6. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}
Prazo de validade conservado no frasco após reconstituição: 3 horas.

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Solvente para TruScient

Água para injectáveis

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

10 ml

Não utilize mais de 3,2 ml para reconstituir.

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

6. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

O solvente não utilizado deve ser eliminado.

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA ESPONJA DE COLAGÉNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Esponja para TruScient

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Colagénio de tipo I bovino.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

2,5 x 5 cm.

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

6. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicinal product no longer authorised

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
TruScient 0,66 mg kit para implante para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:

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

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

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

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

TruScient 0,66 mg kit para implante para cães

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Um frasco de liofilizado contém 0,66 mg de dibotermína alfa (rhBMP-2)*.

Após reconstituição, o medicamento veterinário contém 0,2 mg/ml de dibotermína alfa (rhBMP-2).

*Dibotermína alfa (Proteína-2 Óssea Morfogenética recombinante humana; rhBMP-2) é uma proteína humana obtida de uma linha celular do Ovário de Hamster Chinês (CHO) recombinante.

2 esponjas de colagénio Tipo I bovino.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento complementar do procedimento padrão na redução cirúrgica de fracturas diafisárias em cães.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em cães em caso de hipersensibilidade conhecida à substância activa ou a algum dos excipientes.

Não administrar em cães com imaturidade esquelética, que tenham uma infecção activa no local da cirurgia, fracturas patológicas ou qualquer malignidade activa.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Em ensaios laboratoriais em cães foram observadas as reacções adversas seguintes:

- ossificação heterotópica nos tecidos circundantes.
- formação óssea exuberante no local de implantação e formação óssea ectópica.
- excessiva formação óssea e quistos líquidos que se transformam em osso normal com o decorrer do tempo.
- aumento da tumefacção no local de implantação observada 2-3 semanas após a intervenção cirúrgica. Estas tumefacções são o resultado da proliferação local de tecido mesenquimatoso em osso novo e são consistentes com as propriedades farmacológicas da rhBMP-2.

Num ensaio clínico em cães foram observadas as reacções adversas seguintes:

Muito frequentes (mais de 1 em 10 animais)

Ligeiros a moderados

- Claudicação.
- Tumefacção evidente nas 3 primeiras semanas do pós-operatório, que vai desaparecendo gradualmente ao longo de vários meses.
- Tumefacção ligeira que desaparece em 3 semanas.

Frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais, em 100 animais)

Ligeiros a moderados

- Seroma, animal lambe excessivamente a zona de incisão, rigidez articular, tumefacção local, úlcera da pele, secreção e deiscência na zona de incisão.
- Tumefacção ligeira que normalmente desaparece 6 semanas após a intervenção cirúrgica.

Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais, em 1000 animais)

Ligeiros a moderados

- Calo ósseo exuberante associado a uma tumefacção moderada e persistente (> 10 semanas) dos tecidos moles e animal lambe excessivamente a zona de incisão.

Graves

- Claudicação.

Os sinais clínicos observados foram indicados como reacções adversas ao medicamento veterinário quando excederam em intensidade e/ou duração aquilo que seria considerado normal num processo de cicatrização após uma intervenção cirúrgica.

Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Este medicamento veterinário deve ser administrado por um médico veterinário com especialização adequada.

A dose máxima recomendada é o conteúdo completo de um kit por cão (isto é, até duas esponjas de TruScient de 2,5 x 5 cm prépreparadas, por cão). As esponjas devem ser preparadas a partir dos componentes incluídos no kit, pelo menos 15 minutos antes da utilização.

Deve seguir as instruções de preparação abaixo indicadas. A dibotermína alfa (rhBMP-2) é reconstituída numa solução de 0,2 mg/ml e depois distribuída uniformemente pelas esponjas.

O incumprimento das instruções com vista a uma utilização correcta do medicamento veterinário pode comprometer a sua segurança e eficácia.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

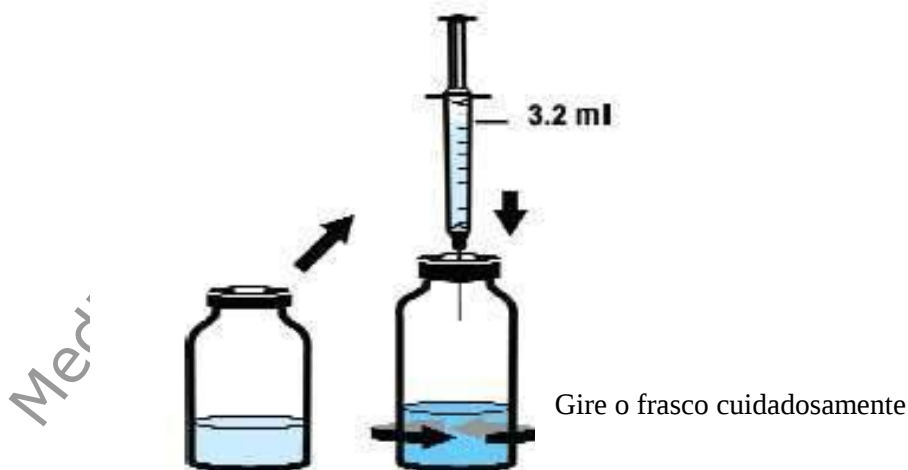
Antes de cada utilização do medicamento veterinário devem ser lidas as instruções que se seguem.

Instruções: Utilizando uma técnica asséptica, siga as instruções seguintes para reconstituir a dibotermína alfa (rhBMP-2) para aplicação nas esponjas. Deve ter-se cuidado em assegurar que são usados volumes correctos na reconstituição e aplicação da solução de dibotermína alfa (rhBMP-2) na esponja. Para uma dosagem correcta deve assegurar-se que não existam bolhas de ar durante as operações.

A. Reconstituir dibotermína alfa (rhBMP-2) em área não esterilizada:

1. Desinfecte com álcool as rolhas dos frascos de liofilizado e de solvente.
2. Utilizando a seringa de 6 ml e agulha respectiva, retire 3,2 ml de solvente (o frasco contém mais solvente do que a quantidade que é necessária). **Não utilizar mais de 3,2 ml.**
3. Injecte lentamente os 3,2 ml do solvente no frasco que contém o liofilizado (**ver Figura 1**) para obter uma solução de 0,2 mg/ml de rhBMP-2.
4. Gire o frasco cuidadosamente para ajudar a reconstituição. **Não agite.** Inutilize esta seringa e agulha após a utilização.

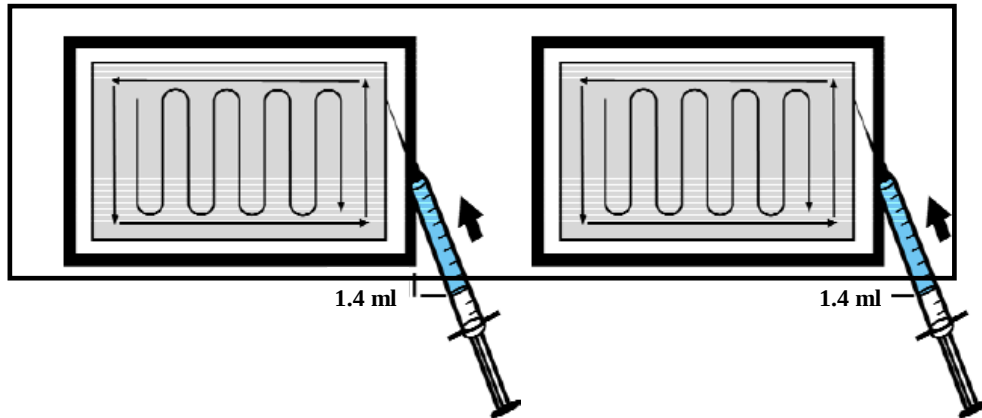
Figura 1: Reconstituição de dibotermína alfa (rhBMP-2)



B. Preparar as esponjas com o medicamento veterinário em área esterilizada:

5. Utilizando uma técnica asséptica, transfira para a área esterilizada as duas seringas de 3 ml, respectivas agulhas e a embalagem interior das esponjas.
6. Destaque a embalagem interior das esponjas e conserve-a no respectivo tabuleiro.
7. Utilizando uma técnica asséptica, e para cada seringa de 3 ml e agulha respectiva, retire 1,4 ml do frasco com a solução reconstituída de dibotermína alfa (rhBMP-2) em área não esterilizada.
8. Conservando as esponjas no tabuleiro, distribua UNIFORMEMENTE 1,4 ml de solução de dibotermína alfa sobre cada esponja, conforme mostra a figura seguinte (**Figura 2**).

Figura 2: Preparar as esponjas de TruScient



9. Aguarde um MÍNIMO de 15 minutos antes de utilizar as esponjas pré preparadas. Administrar no período de 2 horas após as esponjas terem sido humedecidas.
10. Durante o manuseamento evite a perda excessiva de líquido das esponjas pré preparadas. Não comprima.
11. Se apenas for necessário uma parte da esponja pré-preparada, em primeiro lugar prepare a totalidade (seguindo os passos 1 a 9 acima descritos), depois corte ou dobre a esponja pré preparada com as dimensões pretendidas antes de proceder à implantação.

C. Implantação

12. Obtenha a redução definitiva da fratura, fixação e hemostase antes da implantação da esponja pré-preparada. O local da fratura deve estar o mais seco possível.
13. Corte ou dobre a esponja pré preparada com as dimensões pretendidas antes de proceder à implantação. A quantidade de esponjas pré-preparadas a implantar é determinada pela anatomia da fratura e a capacidade de encerrar a ferida sem comprimir demasiado a esponja. Deve utilizar-se apenas a quantidade de esponjas pré preparadas necessárias para obter a cobertura da área acessível das linhas de fratura e de defeitos (menos de uma até duas esponjas pré-preparadas).
14. Durante a implantação, utilize uma pinça para manusear a esponja pré preparada, a fim de evitar a perda excessiva de líquido.
15. Coloque a esponja pré preparada de maneira a envolver a zona de fratura e a estabelecer bom contacto com os principais fragmentos proximal e distal. Consoante a geometria da fratura e a necessidade de fixação, a esponja pré-preparada pode ser enrolada no osso ou colocada nas extremidades de uma placa óssea. As placas ósseas não devem ser cobertas com a esponja pré preparada de forma a facilitar a retirada da placa, se tal for necessário a seguir à cicatrização da fratura. A vascularização da zona deve ser mantida.
16. O medicamento veterinário não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preencher espaços na presença de forças de compressão.

D. Pós Implantação

17. Após a implantação da esponja pré preparada na fratura a ferida não deve ser irrigada. A irrigação remove a solução de dibotermína alfa (rhBMP-2).
18. Se for necessário um dreno cirúrgico, coloque o dreno em posição afastada da zona de implantação ou, preferencialmente, numa camada mais superficial em relação à zona de implantação da esponja pré preparada.
19. Após a sua implantação, é importante obter uma cobertura completa da esponja pré preparada com tecido mole.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Não refrigerar.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

O medicamento veterinário não utilizado deve ser eliminado.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

O incumprimento das instruções de preparação do medicamento veterinário pode comprometer a sua segurança e eficácia.

Para evitar uma excessiva tumefacção pós-operatória, deve utilizar-se apenas a quantidade de esponjas pré-preparadas necessárias para obter a cobertura da área acessível das linhas de fratura e de defeitos (menos de uma até duas esponjas pré preparadas).

O medicamento veterinário pode provocar inicialmente reabsorção do osso trabecular circundante. Consequentemente, na ausência de dados clínicos, o medicamento veterinário não deve ser utilizado para aplicações directas no osso trabecular nos casos em que a reabsorção óssea transitória possa criar risco de fragilidade óssea e, assim, aumentar o risco de falha de implantação.

O medicamento veterinário não confere estabilidade mecânica e não deve ser utilizado para preenchimento de espaços na presença de forças de compressão. Os procedimentos a utilizar nas fracturas de ossos longos e no manuseamento de tecidos moles deverão basear-se na prática corrente, incluindo o controlo da infecção.

Tanto a rhBMP-2 como o colagénio Tipo I bovino podem potenciar as respostas imunitárias nos cães. Embora os estudos clínicos e de segurança não tenham revelado uma clara associação com os resultados clínicos ou os efeitos indesejáveis, não pode excluir-se a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizadores ou de reacções semelhantes a reacções de hipersensibilidade. Nos casos em que se suspeita de um efeito indesejável de natureza imunológica, deve avaliar-se a possibilidade de ocorrência de uma resposta imunitária ao medicamento veterinário.

A segurança, incluindo potencial resposta imunitária, e a eficácia da administração repetida deste medicamento veterinário, não foi avaliada em cães.

Não foram realizados quaisquer estudos em cães com doenças autoimunes.

Não foram realizados quaisquer estudos em cães com doenças ósseas metabólicas.

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a reprodução, gestação e lactação. A BMP-2 tem um papel fundamental durante o desenvolvimento fetal. Não foram avaliados os efeitos da formação de anticorpos anti-BMP-2 no desenvolvimento fetal. Em condições de campo, devido ao limitado potencial nos cães para atravessar a barreira placentária, a incidência de títulos de anticorpos nos animais tratados é baixa e os cachorros ou não terão qualquer exposição aos anticorpos anti-BMP-2 ou tê-la-ão muito limitada.

O medicamento veterinário apenas deve ser administrado aos cães durante a reprodução, gestação e lactação após a avaliação benefício/risco realizada pelo veterinário responsável.

Em caso de derrame acidental sobre a pele e olhos, lavar imediatamente.

O medicamento veterinário está indicado para administração única. Não deve ser esterilizado novamente.

As esponjas devem ser administradas num período entre 15 minutos e 2 horas após serem humedecidas.

O medicamento veterinário não utilizado deve ser eliminado.

O medicamento veterinário deve ser administrado no local da fratura com o máximo cuidado.

Não foram realizados estudos de interação. Não é provável que se verifique a ocorrência de interações medicamentosas farmacocinéticas, visto que a dibotermína alfa (rhBMP-2) é uma proteína e não foi identificada na circulação sistémica.

O medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos.

A utilização do medicamento veterinário em concentrações ou quantidades superiores às recomendadas está associada a excessiva formação óssea e aumento do preenchimento dos espaços vazios com líquidos no osso induzido. A excessiva formação óssea e os quistos líquidos transformam-se em osso normal com o decorrer do tempo. Os dados biomecânicos sugerem que estes espaços vazios tenham pouca influência nas propriedades biomecânicas do osso induzido ou a sua integração nas extremidades corticais. Nos casos em que foram administradas concentrações ou quantidades superiores às recomendadas, o tratamento dos efeitos adversos, se necessário, deve ser sintomático.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário deve ser apenas reconstituído com o solvente fornecido e não deve ser misturado com qualquer outro solvente ou outro medicamento veterinário.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Cada kit é constituído por:

Liofilizado:

- Frasco de vidro tipo I de 10 ml fechada por elastómero clorobutílico, selado com uma película de alumínio destacável e uma tampa de plástico.

Solvente:

- Frasco de vidro tipo I de 10 ml fechada por elastómero bromobutílico, selado com uma película de alumínio destacável e uma tampa de plástico.

Esponja:

Duas esponjas esterilizadas de 2,5 x 5 cm num blister de cloreto de polivinilo (PVC) selado com película de Tyvek.

O kit também inclui:

- Duas seringas esterilizadas de 3 ml descartáveis de polipropileno acompanhadas de agulhas de aço inoxidável.
- Uma seringa esterilizada de 6 ml descartável de polipropileno acompanhadas de uma agulha de aço inoxidável.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

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

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

Medicinal product no longer authorised