



DIRECTIONS FOR USE

Strand™

Demineralized Bone Fibers

For Single Patient Use on a Single Occasion Only

The Inner Package and its Contents are Sterile This allograft product is derived from voluntarily donated human tissue.

INDICATIONS FOR USE

Demineralized Bone Fibers is 100% human tissue and is regulated as a 361 human cell and tissue product (HCT/P). It is restricted to homologous use for the repair, replacement, or reconstruction of bony defects.

DESCRIPTION

Demineralized Bone Fibers is composed of 100% human tissue in the form of fibers provided in a sterile, single use package. Demineralized Bone Fibers are freeze-dried.

Demineralized Bone Fibers is human bone, and as a biological material some variations in the product should be expected, such as in appearance and handling.

Tissue Donor Selection, Screening and Testing (Summary of Records): Demineralized Bone Fibers is recovered in the United States in accordance with regulations and standards established by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the American Association of Tissue Banks (AATB). The tissue bank has evaluated the tissue donor and determined that the donor met eligibility criteria that were current at the time of tissue recovery. The tissue bank’s evaluation included review of the tissue donor’s infectious disease test results, consent documents, donor medical history and behavior risk assessment, available relevant medical records including previous medical history; laboratory test results; existing autopsy or coroner reports (if applicable) and information from other sources or records which may pertain to donor eligibility including tissue procurement microbiological test results. The donor review did not reveal risk factors for, or clinical or physical evidence of significant active infection including HIV (human immunodeficiency virus) or hepatitis infection, or risk factors for viral or prion-associated disease transmission as specified in 21 CFR 1271 Subpart C and Appendix II of the AATB standards.

Serological Testing: All donated human tissue is tested per current FDA and AATB requirements at the time the donor is recovered. Donor blood samples taken at the time of recovery were tested by laboratories registered with the FDA to perform donor testing and certified to perform such testing on human specimens in accordance with Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) and 42 CFR Part 493, or that has met equivalent requirements as determined by the Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), and were found negative or non-reactive using FDA licensed, cleared or approved, tests for:

- HIV antibodies type 1 and type 2 (anti-HIV-1 and anti-HIV-2)
- HIV-1 Nucleic Acid testing (HIV NAT)
- Hepatitis B Surface antigen (HBsAg)
- Hepatitis B Core Antigen [anti-HBc (IgG and IgM)]
- Hepatitis C Virus Nucleic Acid Test (HCV NAT)
- Hepatitis C Virus Antibody (anti-HCV)
- Treponema pallidum (Syphilis)

Additional testing may or may not include the following, as applicable:

- Hepatitis B Virus Nucleic Acid Tests (HBV NAT or HIV-1/HCV/HBV NAT)
- Cytomegalovirus (CMV) [IgM anti-CMV and/or IgG anti-CMV]
- Epstein-Barr Virus (EBV) [IgM anti-VCA and/or IgM anti-VCA]
- Human T-Lymphotropic Virus type 1 and type 2 [anti-HTLV-III]
- West Nile Virus Nucleic Acid Test (WNV NAT)

The names and addresses of the testing laboratories, the listing and interpretation of all required infectious disease tests, a listing of the documents reviewed as part of the relevant medical records, and the name of the person or establishment determining the suitability of this human tissue are on file at the tissue bank and are available upon request. This tissue has been determined to be suitable for transplantation based on the results of screening and testing.

OSTEOINDUCTIVE POTENTIAL

Demineralized Bone Fibers or representative finished product is verified for OI potential using an in vivo assay in athymic nude rodents for bone formation and/or in-vitro assay for endogenous BMP-2. It is unknown how osteoinductive potential assessments correlate with human clinical performance.

INSTRUCTIONS FOR USE

These instructions are intended as guidelines for the use of Demineralized Bone Fibers as a part of established surgical techniques. They are not intended to replace or change standard procedures for treatment of bone defects involving bone grafting and internal fixation. Procedures involving bone grafting can experience highly variable results. Factors to be considered in selecting the bone grafting material and the surgical technique to be utilized are as follows:

- Age of the patient
- Quality of the patient’s bone
- Location of the defect
- Anticipated loading conditions
- Proximity of the graft to a suitable blood supply
- Ability to achieve direct apposition of the graft to viable host bone
- Presence/addition of autogenous bone or bone marrow at the graft site
- Elimination of gaps in the graft site
- Ability to suitably stabilize the graft site
- Complete coverage of the graft material to prevent migration

For best results, extreme care should be exercised to assure the correct graft material is selected for the intended application.

TO OPEN:

- Inspect for package integrity and expiration date prior to opening.
- Peel open outer package using proper sterile technique and deliver into the sterile field.
- Peel open inner package and remove storage container.
- Demineralized Bone Fibers may be hydrated with either blood, bone marrow aspirate or any isotonic solution prior to implantation. It is recommended to add at least 1:1 fluid volume (relative to the stated graft volume) to hydrate the product. The product may require gentle manipulation to ensure full hydration. Demineralized Bone Fibers may also be combined with other bone grafting materials such as autologous or allograft bone materials.

PREOPERATIVE PREPARATION

Aseptic techniques must be adhered to at all times in order to minimize the risk of post-operative complications. The amount of product needed is based on the type of procedure and size of the defect being treated.

Radiographic evaluation of the defect site is essential to accurately assess the extent of the defect and to aid in the selection and placement of Demineralized Bone Fibers and fixation devices.

Demineralized Bone Fibers do not possess sufficient mechanical strength to support the reduction of a graft site prior to tissue in-growth. Therefore, anatomical reduction and rigid fixation, in all planes, should be obtained independent of Demineralized Bone Fibers.

For best results, Demineralized Bone Fibers must fill the defect and contact as much viable bone as possible.

Demineralized Bone Fibers must not be used to repair bone defects where complete soft tissue coverage cannot be achieved.

POSTOPERATIVE CARE

Postoperative patient management should follow the same regimen as similar cases utilizing autogenous bone grafting. Standard postoperative practices should be followed, particularly as applicable to defect repairs involving the use of fixation devices. The patient should be cautioned against early weight bearing and premature ambulation which could lead to loosening and/or failure of the fixators or loss of reduction. The length of time a defect should remain in a reduced state of loading is determined by the complexity of the defect site and the overall physical condition of the patient. Hardware should not be removed until the defect is healed.

CONTRAINDICATIONS

Demineralized Bone Fibers is contraindicated where the device is intended as structural support in load-bearing bone and in articulating surfaces. Conditions representing relative contraindications include:

- Severe vascular or neurological disease
- Uncontrolled diabetes
- Severe degenerative bone disease
- Uncooperative patients who will not or cannot follow postoperative instructions, including individuals who abuse drugs and/or alcohol
- Renal impairment
- Active or latent infection in or around the surgical site Iodine, ethanol and hydrogen peroxide may have been used in processing and trace amounts may remain. Since it is impossible to quantify the levels at which any individual may have an allergic response, this product is contraindicated in patients with known sensitivity.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Demineralized Bone Fibers is sterile during the stated shelf life in an unopened and undamaged package. The product must be used prior to the expiration date.

Do not use if packaging has been damaged and/or the product has been compromised. In the event packaging has been compromised, discard the product. Damaged packaging should be returned to the manufacturer.

Appropriate placement and/or fixation are critical factors in the avoidance of potentially adverse effects. As with all biological products, Demineralized Bone Fibers has the potential to transmit infectious agents despite processing treatments, extensive donor screening, tissue selection and laboratory tests.

As with any surgical procedure, the possibility of infection exists.

As with all demineralized bone grafts, there is risk of nonunion, delayed union and/or malunion.

Although thorough screening and testing is used, tissue may transmit infectious agents such as human immunodeficiency virus or hepatitis infection.

Adverse outcomes potentially attributable to the product must be reported promptly to IsoTis OrthoBiologics. If any dissatisfaction with the product performance or packaging occurs, notify IsoTis OrthoBiologics immediately and promptly return product and/or packaging.

STERILIZATION

Demineralized Bone Fibers has been sterilized by electron beam irradiation. The inner package and its contents are sterile. The package should be inspected prior to use to ensure the sterility barrier has not been compromised. This product is for single use only and should not be re-sterilized. The product must not be used beyond the stated expiration date. If it appears that the product or its packaging has been compromised, both the product and the packaging should be returned to IsoTis Orthobiologics.

DO NOT RE-STERILIZE

STORAGE

Do not expose to extreme heat. Store at ambient temperature (up to 30°C) in a clean, dry environment. The product has been validated to withstand temperatures between -10°C to 35°C during transit. It is the responsibility of the tissue dispensing service and user (facility/clinician) to maintain the product under appropriate conditions prior to use. Discard any unused product.

RECIPIENT TRACING

The FDA requires that allograft tissue be traceable from the donor to the recipient. The tissue bank is responsible for traceability from the donor to the consignee (transplantation facility, clinician or hospital), and the transplantation facility is responsible for traceability to the recipient. A Graft

Tracing Record and pre-printed peel-off labels are included with each package of tissue. Record the patient name or ID number, the transplantation facility name and address, the allograft tissue identification information (using the peel-off stickers) and comments regarding the use of the tissue on the Graft Tracing Record. Return the completed form to IsoTis OrthoBiologics and retain a copy in the patient medical record. If the tissue has been discarded, please return the Graft Tracing Record to IsoTis Orthobiologics with the graft identification information and reason for discard.

CAUTION: Federal Law restricts the use of this product to sale by or on the order of a physician. This product is restricted to use by a licensed clinician.

Product Information Disclosure

IsoTis OrthoBiologics, Inc (“IsoTis”), HAS EXERCISED REASONABLE CARE IN THE SELECTION OF MATERIALS AND THE MANUFACTURE OF THESE PRODUCTS. IsoTis EXCLUDES ALL WARRANTIES, WHETHER EXPRESSED OR IMPLIED, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, ANY IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. IsoTis SHALL NOT BE LIABLE FOR ANY INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL LOSS, DAMAGE, OR EXPENSE, DIRECTLY OR INDIRECTLY ARISING FROM USE OF THIS PRODUCT. IsoTis NEITHER ASSUMES NOR AUTHORIZES ANY PERSON TO ASSUME FOR IT ANY OTHER OR ADDITIONAL LIABILITY OR RESPONSIBILITY IN CONNECTION WITH THESE PRODUCTS. IsoTis INTENDS THAT THIS DEVICE SHOULD BE USED ONLY BY PHYSICIANS HAVING RECEIVED PROPER TRAINING IN THE USE OF THE DEVICE.



Destinato all'uso di un solo paziente una sola volta

La confezione interna e il relativo contenuto sono sterili

Questo prodotto di allotrapianto è derivato da tessuto umano donato volontariamente.

INDICAZIONI PER L'USO

La fibra ossea demineralizzata è un tessuto umano al 100% ed è sottoposto a normativa come 361, prodotto da tessuto cellulare umano (HCT/P). Il prodotto è limitato all'uso omologo per la riparazione, sostituzione o ricostruzione di difetti ossei.

DESCRIZIONE

La fibra ossea demineralizzata è costituita al 100% da tessuto umano sotto forma di fibre fornite in confezione singola sterile monouso. La fibra ossea demineralizzata è liofilizzata.

La fibra ossea demineralizzata è osso umano, e in quanto materiale biologico può subire alcune variazioni nell'aspetto e nella manipolazione.

Controllo, valutazione e selezione del donatore (Scheda riassuntiva): La fibra ossea demineralizzata è stata prelevata negli Stati Uniti in conformità alle regolamentazioni e norme stabilite dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti e dalla Associazione Americana di Banche dei tessuti (American Association of Tissue Banks, AATB). La banca dei tessuti ha valutato il donatore di tessuto e determinato che questi soddisfaceva i criteri di idoneità in vigore al momento del prelievo di tessuto. La valutazione della banca dei tessuti ha incluso la revisione dei risultati dei test per malattie infettive del donatore di tessuto, i documenti di consenso, la valutazione dei rischi comportamentali e l'anamnesi medica del donatore, le cartelle cliniche rilevanti disponibili compresa l'anamnesi medica precedente, i risultati dei test di laboratorio; i referi esistenti dell'autopsia o del medico legale (se disponibili) e informazioni da altre fonti o referi che potessero essere pertinenti all'idoneità del donatore compresi i risultati dei test microbiologici di approvvigionamento di tessuto. La revisione del donatore non ha rivelato fattori di rischio per, né prove cliniche o fisiche di, infezioni significative attive compreso l'HIV (virus dell'immunodeficienza umana) o l'infezione da epatite, o fattori di rischio per la trasmissione di malattie virali o prioniche, come specificato nelle norme 21 CFR 1271 Sottoparte C e Appendice II della AATB.

Esame sierologico: Tutto il tessuto umano donato viene esaminato secondo i requisiti della FDA e della AATB nel momento in cui il donatore viene ricoverato. Campioni di sangue del donatore raccolti al momento del prelievo sono stati analizzati da laboratori registrati dalla FDA per effettuare analisi sul donatore e certificati per effettuare tali analisi su campioni umani in conformità con gli emendamenti per il miglioramento dei laboratori clinici (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) del 1988 e i 42 CFR parte 493, o per aver soddisfatto i requisiti equivalenti come stabilito dai Centri per i servizi Medicare e Medicaid (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS) e sono risultati negativi o non reattivi utilizzando test con licenza, autorizzati o approvati dalla FDA per:

- Anticorpi anti-HIV di tipo 1 e tipo 2 (anti-HIV-1 e anti-HIV-2)
- Test dell'acido nucleico HIV-1 (HIV NAT, Nucleic Acid Testing)
- Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)
- Antigene del core dell'epatite B [anti-HBc (IgG e IgM)]
- Test dell'acido nucleico per il virus dell'epatite C (Hepatitis C Virus Nucleic Acid Tests, HCV NAT)
- Anticorpi anti-virus Epatite C (anti-HCV)
- Treponema pallidum (Sifilide)

Come pertinente, un esame aggiuntivo può o non può includere ciò che segue:

- Test dell'acido nucleico per il virus dell'epatite B (HBV NAT o HIV-1/HCV/HBV NAT)]
- Citomegalovirus (CMV) [anticorpi anti-CMV IgM e/o anticorpi anti-CMV IgG]
- Virus di Epstein-Barr (EBV) [anticorpi anti-VCA IgM e/o anticorpi anti-VCA IgG]
- Virus T-Linfotropico Umano di tipo 1 e di tipo 2 [anti-HTLV-III]
- Test dell'acido nucleico per il virus del Nilo Occidentale (WNV NAT)

I nomi e gli indirizzi dei laboratori di analisi, la lista e l'interpretazione di tutti i test per malattie infettive necessari, un elenco dei documenti esaminati come parte delle cartelle cliniche rilevanti, e il nome della persona o istituzione che ha determinato l'idoneità di questo tessuto umano sono in una cartella presso la banca dei tessuti e sono disponibili su richiesta. Questo tessuto è stato ritenuto idoneo per il trapianto in base ai risultati di controlli e test.

POTENZIALE OSTEOINDUTTIVO

La fibra ossea demineralizzata, o il prodotto finito rappresentativo, è stata verificata per il potenziale osteoinduttivo utilizzando un'analisi in vivo in ratti nudi atimici per la formazione dell'osso e/o un'analisi in vitro per il BMP-2 endogeno. Non è noto quanto le valutazioni sul potenziale osteoinduttivo siano correlate alle prestazioni cliniche sull'uomo.

ISTRUZIONI PER L'USO

Queste istruzioni sono intese come linee guida per l'utilizzo della fibra ossea demineralizzata come componente della tecnica chirurgica consolidate. Non sono intese a sostituire o modificare le procedure standard per il trattamento dei difetti ossei che implicano innesti e fissaggi interni. Le procedure che implicano innesti ossei possono avere esiti altamente variabili. I fattori da tenere in considerazione nella scelta del materiale per l'innesto osseo e della tecnica chirurgica da utilizzare sono i seguenti:

- Età del paziente
- Qualità dell'osso del paziente
- Posizione del difetto
- Condizioni di carico previste
- Prossimità dell'innesto a una corrente sanguigna appropriata
- Capacità di ottenere l'apposizione diretta dell'innesto sull'osso ospite vitale
- Presenza/aggiunta di osso autogeno o midollo osseo al sito di innesto
- Eliminazione di spazi al sito di innesto
- Capacità di stabilizzare in modo appropriato il sito di innesto
- Copertura completa del materiale di innesto per prevenire la migrazione

Per ottenere i risultati migliori, si dovrà porre estrema cura nell'assicurarsi che venga scelto il materiale di innesto corretto per l'impiego considerato.

PER APRIRE:

- Verificare l'integrità della confezione e la data di scadenza prima di aprire.
- Rimuovere la copertura esterna della confezione usando una tecnica sterile appropriata e porla in un ambiente sterile.
- Aprire la copertura interna e rimuovere il contenitore di deposito.
- La fibra ossea demineralizzata può essere idratata con sangue, aspirato di midollo osseo o qualsiasi soluzione isotonica, prima dell'impianto. Si consiglia di aggiungere volume fluido in un rapporto pari almeno a 1:1 (rispetto al volume di innesto dichiarato) per idratare il prodotto. Il prodotto potrebbe richiedere una leggera manipolazione per essere completamente idratato. La fibra ossea demineralizzata può essere combinata anche con altri materiali di innesto osseo, per trapianto osseo autologo o allotrapianto.

PREPARAZIONE PREOPERATORIA

Si devono seguire tecniche asettiche tutto il tempo per minimizzare il rischio di complicazioni postoperatorie. La quantità di prodotto necessaria dipende dal tipo di procedura e dalla dimensione del difetto da trattare.

Una valutazione radiografica del sito del difetto è essenziale per giudicare l'estensione del difetto e aiutare nella selezione e collocazione della fibra ossea demineralizzata e dei dispositivi di fissaggio.

La fibra ossea demineralizzata non possiede sufficiente forza meccanica per sostenere la riduzione di un sito di innesto prima della ricrescita del tessuto. Di conseguenza, la riduzione anatomica e il fissaggio rigido, in tutti i piani, si dovrebbero ottenere indipendentemente dalla fibra ossea demineralizzata.

Per ottenere i risultati migliori, la fibra ossea demineralizzata deve colmare il difetto e essere a contatto con quanto più osso vitale possibile.

La fibra ossea demineralizzata non deve essere utilizzata per riparare difetti ossei laddove non si è in grado di ottenere la copertura completa del tessuto molle.

ASSISTENZA POSTOPERATORIA

La gestione postoperatoria del paziente dovrebbe seguire lo stesso regime di casi simili che utilizzano l'innesto di osso autogeno. Si devono seguire le prassi postoperatorie standard, in particolare se applicabili a riparazioni del difetto che implicano l'uso di dispositivi di fissaggio. Il paziente deve essere informato di usare cautela nel trasporto di pesi e nella deambulazione prematura, poiché potrebbero causare allentamento e/o cedimento dei fissaggi o perdita di riduzione. La durata del periodo in cui un difetto dovrebbe rimanere in una condizione ridotta di carico è determinata dalla complessità del sito difettoso e dalla condizione fisica generale del paziente. Gli elementi impiantati non devono essere rimossi prima della guarigione del difetto.

CONTRAINDICAZIONI

La fibra ossea demineralizzata è contraindicata nei casi in cui il dispositivo è inteso come supporto strutturale in un osso portante e nelle superfici articolari. Condizioni che rappresentano controindicazioni relative comprendono:

- Malattia vascolare o neurologica grave
- Diabete non controllato
- Malattia ossea degenerativa grave
- Pazienti non collaboranti che non intendono o non possono seguire le istruzioni postoperatorie, compresi individui che fanno uso di droga e/o alcol
- Insufficienza renale
- Infezione attiva o latente nel o intorno al sito chirurgico Iodio, etanolo e perossido di idrogeno potrebbero essere stati usati durante la lavorazione e potrebbero esserne rimaste tracce. Poiché è impossibile quantificare i livelli a cui un individuo può avere una risposta allergica, questo prodotto è controindicato nei pazienti con nota sensibilità.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

La fibra ossea demineralizzata è sterile durante il periodo di conservazione dichiarato in una confezione integra e non danneggiata. Il prodotto deve essere utilizzato prima della data di scadenza.

Non usare se l'imballaggio è stato danneggiato e/o se il prodotto è stato compresso. Nel caso in cui la confezione sia stata compressa, smaltire il prodotto. Le confezioni danneggiate devono essere restituite al produttore.

Il posizionamento e/o il fissaggio corretto sono fattori critici per evitare potenziali effetti avversi. Come tutti i prodotti biologici, la fibra ossea

demineralizzata può trasmettere agenti infettivi nonostante i trattamenti durante la lavorazione, il controllo completo del donatore, la selezione del tessuto e i test di laboratorio.

Come per ogni procedura chirurgica, esiste la possibilità di infezione.

Come con tutti gli innesti ossei demineralizzati, c'è il rischio di non unione, unione ritardata e/o malunione

Nonostante siano stati eseguiti esami e controlli approfonditi, il tessuto può trasmettere agenti infettivi come il virus dell'immunodeficienza umana o l'infezione da epatite.

Esiti avversi potenzialmente imputabili al prodotto devono essere riferiti urgentemente a IsoTis OrthoBiologics. Se si verifica qualsiasi motivo di insoddisfazione per la prestazione o la confezione del prodotto, avvertire immediatamente IsoTis Orthobiologics e restituire subito il prodotto e/o la confezione.

STERILIZZAZIONE

La fibra ossea demineralizzata è stata sterilizzata tramite irradiazione con fasci di elettroni. La confezione interna e il relativo contenuto sono sterili. La confezione dovrebbe essere controllata prima dell'uso o verificata che la barriera sterile non sia stata compromessa. Questo prodotto è solo per uso singolo e non deve essere ristilizzato. Il prodotto non deve essere utilizzato oltre la data di scadenza indicata. Se risulta che il prodotto o la relativa confezione sono stati compromessi, entrambi, prodotto e confezione, dovranno essere restituiti a IsoTis Orthobiologics.

NON RISTERILIZZARE

CONSERVAZIONE

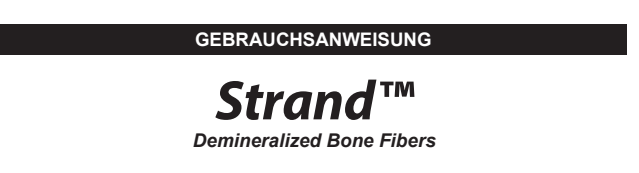
Non esporre a calore estremo. Conservare a temperatura ambiente (fino a 30°C) in un ambiente pulito e asciutto. Il prodotto deve essere validato per resistere a temperature fra -10°C a 35°C durante il trasporto. È responsabilità del servizio di distribuzione del tessuto e dell'utente (struttura/clinica) mantenere il prodotto in condizioni appropriate prima dell'uso. Scartare ogni prodotto non utilizzato.

TRACCIATURA DEL RICEVENTE

La FDA richiede che il tessuto per allotrapianti sia tracciabile dal donatore al ricevente. La banca del tessuto è responsabile della tracciabilità dal donatore al destinatario (struttura per il trapianto, clinica o ospedale) e quest'ultimo è responsabile della tracciabilità fino al ricevente. Inclusi in ogni confezione di tessuto sono presenti un Graft Tracing Record (registro di tracciabilità dell'innesto) ed etichette prestampate staccabili. Registrare sul Graft Tracing Record il nome o il numero ID del paziente, il nome e l'indirizzo della struttura per il trapianto, l'informazione identificativa del tessuto per allotrapianti (usando gli adesivi staccabili) e i commenti riguardo l'uso del tessuto. Restituire il modulo completato a IsoTis Orthobiologics e mantenere una copia nella cartella clinica del paziente. Se il tessuto è stato scartato, si prega di restituire il Graft Tracing Record a IsoTis Orthobiologics con le informazioni identificative dell'innesto e la ragione per lo scarto.
AVVERTENZA: La legge federale limita l'impiego di questo prodotto alla vendita tramite o previo ordine di un medico. Questo prodotto è limitato all'uso da parte di un medico autorizzato.

Divulgazione di informazioni sul prodotto

IsoTis OrthoBiologics, Inc (“IsoTis”) HA ESERCITATO L'ORDINARIA DILIGENZA NELLA SELEZIONE DEI MATERIALI E NELLA MANIFATTURA DI QUESTI PRODOTTI. IsoTis ESCLUDE TUTTE LE GARANZIE, SIA ESPLICITE SIA IMPLICITE, COMPRESSE MA NON LIMITATE A, QUALSIASI GARANZIA IMPLICITA DI COMMERCIALIZZABILITÀ O IDONEITÀ PER UN PARTICOLARE SCOPO. IsoTis NON SARÀ RESPONSABILE PER QUALSIASI PERDITA, DANNO O SPESA, INCIDENTALE O CONSEGUENZIALE, DIRETTAMENTE O INDIRETTAMENTE DERIVANTE DALL'USO DI QUESTO PRODOTTO. IsoTis NON ASSUME NÉ AUTORIZZA ALCUNA PERSONA AD ASSUMERE PER ESSA QUALSIASI ALTRA O ULTERIORE RESPONSABILITÀ IN CONNESSIONE CON QUESTI PRODOTTI. IsoTis PREVEDE CHE QUESTO DISPOSITIVO DEBBA ESSERE USATO SOLO DA PERSONALE MEDICO CHE ABBA RICEVUTO ADEGUATE ISTRUZIONI SULL'USO DELLO STESSO.



Für die einmalige Anwendung bei einem Patienten

Die Innenpackung mit Inhalt ist steril Dieses allogene Produkt wurde aus menschlichem Gewebe von freiwilligen Spendern gewonnen.

VERWENDUNGSGZWECK

Demineralisierte Knochenfasern bestehen zu 100 % aus menschlichem Gewebe und unterliegen als menschliches Zell- und Gewebeprodukt (HCT/P) den Bestimmungen des Artikels 361des Public Health Service Act der FDA. Die Verwendung des Produktes ist auf die homologe Anwendung bei Reparaturen, Ersatz oder Rekonstruktion von Knochendefekten beschränkt.

BESCHREIBUNG

Demineralisierte Knochenfasern bestehen zu 100% aus menschlichem Gewebe, das in Form von Fasern in einer sterilen, für den einmaligen Gebrauch bestimmten Verpackung geliefert wird. Demineralisierte Knochenfasern sind gefriergetrocknet.

Da demineralisierte Knochenfasern ein vom menschlichen Knochen stammendes biologisches Material sind, können Variationen im Produkt auftreten, die sich z. B. im Aussehen und in der Handhabung zeigen.

Auswahl, Screening und Prüfung der Gewebespende (Zusammenfassung der Nachweisdaten): Demineralisierte Knochenfasern werden in den USA gemäß den Bestimmungen und Normen der US Food and Drug Administration (FDA) und der American Association of Tissue Banks (AATB) gewonnen. Der Gewebespende wurde von der Gewebebank beurteilt und hat alle zum Zeitpunkt der Gewebegewinnung geltenden Auswahlkriterien erfüllt. Im Rahmen dieser Beurteilung prüfte die Gewebebank den Gewebespende auf Folgendes: die Ergebnisse des Tests auf Infektionskrankheiten, das Vorliegen der Einwilligungserklärung, die Anamnese des Spenders und die Beurteilung des Verhaltensrisikos, verfügbare relevante Krankenakten, einschließlich Vorgeschichte, Laborergebnisse, vorliegende Autopsie oder gerichtsmedizinische Unterlagen (falls zutreffend) sowie Informationen aus anderen Quellen oder Unterlagen, die sich auf die Eignung des Spenders auswirken könnten, darunter die Ergebnisse der bei der Gewebebeschaffung durchgeführten mikrobiologischen Tests. Die Prüfungen des Spenders ergaben keine Risikofaktoren und keinen klinischen oder physischen Nachweis für eine signifikante aktive Infektion, einschließlich HIV (Human-Immundefizienz-Virus) oder Hepatitis und auch keine Risikofaktoren für virale oder prion-assoziierte Krankheitserreger gemäß 21 CFR 1271, Unterabschnitt C. und Anhang II der AATB-Standards.

Serologische Prüfungen: Alle gespendeten menschlichen Gewebe werden zum Zeitpunkt der Entnahme vom Spender nach aktuellen FDA- und AATB-Anforderungen getestet. Die bei der Gewinnung entnommenen Blutproben des Spenders wurden in Labors geprüft, die von der FDA für die Prüfung von menschlichen Spenderproben gemäß Clinical Laboratory Improvement Amendments von 1988 (CLIA) und 42 CFR Teil 493 geprüft und zugelassen wurden oder die die entsprechenden Anforderungen des Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) erfüllt haben. Diese Labors wurden als negativ oder nicht reaktiv befunden bei Verwendung der von der FDA lizenzierten, freigegebenen oder genehmigten Tests für:

- HIV-Antikörper Typ 1 und Typ 2 (anti-HIV-1 und anti-HIV-2)
 - HIV-1-Nukleinsäuretest (HIV NAT)
 - Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)
 - Hepatitis-B-Kernantigen [anti-HBc (IgG und IgM)]
 - Hepatitis-C-Virus-Nukleinsäuretests (HBC NAT)
 - Hepatitis-C-Virusantikörper (anti-HCV)
 - Treponema pallidum (Syphilis)
- Zusätzliche Tests können je nach Bedarf Folgendes umfassen oder auch nicht:

- Hepatitis-B-Virus-Nukleinsäuretests (HBV NAT oder HIV-1/HCV/HBV NAT)]
- Cytomegalovirus (CMV) [Anti-CMV-IgM und/oder Anti-CMV-IgG]
- Epstein-Barr-Virus (EBV) [Anti-VCA-IgM und/oder Anti-VCA-IgG]
- Humanes T-Lymphotropes Virus Typ 1 und Typ 2 [Anti-HTLV-III]
- West-Nil-Virus-Nukleinsäure-Test (WNV NAT)

Die Namen und Adressen der Testlabors, die Auflistung und Auslegung aller erforderlichen Tests auf Infektionskrankheiten, eine Auflistung der im Rahmen der Prüfung von relevanten Krankenakten geprüften Dokumente und der Name der Person oder Einrichtung, die die Eignung des menschlichen Gewebes bestimmt hat, liegen in den Akten der Gewebebank vor und sind auf Anfrage erhältlich. Das Gewebe wurde auf Basis der Screening- und Testergebnisse als für die Transplantation geeignet befunden.

OSTEOINDUKTIVES POTENZIAL

Das osteoinduktive Potenzial der demineralisierten Knochenfasern oder des stellvertretenden fertigen Produkts wurde in einem In-vivo-Assay für Knochenbildung in athymischen Nackmäusen und/oder in einem In-vitro-Assay für endogenes BMP-2 bestätigt. Die Korrelation zwischen dem osteoinduktiven Potenzial und der klinischen Leistung beim Menschen ist unbekannt.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Diese Gebrauchsanweisung dient lediglich als Leitfaden für die Anwendung der demineralisierten Knochenfasern im Rahmen etablierter Operationstechniken. Die Anwendung soll auf keinen Fall als Ersatz oder Änderung der Standardverfahren für die Behandlung von Knochendefekten mittels Knochentransplantation und interner Fixierung angesehen werden. Bei Verfahren mit Knochentransplantation können sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden. Folgende Faktoren sollten bei der Auswahl des Knochentransplantatmaterials und der Operationstechnik berücksichtigt werden:

- Alter des Patienten
- Qualität der Knochen des Patienten
- Lage des Defekts
- Voraussichtliche Belastungsbedingungen
- Nähe des Transplants zu einer geeigneten Blutversorgung
- Fähigkeit zum Erreichen einer direkten Positionierung des Transplants an lebensfähigem Wirtsknochen
- Vorhandensein/Zugabe von autogenem Knochen oder Knochenmark an der Transplantationsstelle
- Eliminierung von Lücken an der Transplantationsstelle
- Fähigkeit zur ausreichenden Stabilisierung der Transplantationsstelle
- Vollständige Deckung des Transplantatmaterials, um ein Abwandern zu verhindern

Für optimale Ergebnisse sollte mit größter Sorgfalt verfahren werden, um sicherzustellen, dass sich das ausgewählte Transplantatmaterial für die beabsichtigte Anwendung eignet.

ÖFFNEN DER PACKUNG:

Les tests supplémentaires peuvent inclure ou non les éléments suivants, selon les cas :

- Tests d'amplification des acides nucléiques du virus de l'hépatite B (TAAN pour VHB ou TAAN pour VIH-1/VHC/VHB)
- Cytomegalovirus (CMV) [IgM anti-CMV et/ou IgG anti-CMV]
- Virus d'Epstein-Barr (EBV) [IgM anti-VCA et/ou IgG anti-VCA]
- Virus T-lymphotrope humain de type 1 et de type 2 [anti-HTLV-III]
- Test d'amplification des acides nucléiques du virus du Nil occidental (TAAN-VNO)

Les noms et adresses des laboratoires d'analyse, le référencement et l'interprétation de l'ensemble des tests de dépistage requis des maladies infectieuses, la liste des documents examinés dans le cadre des dossiers médicaux pertinents et le nom de la personne ou de l'établissement déterminant l'adaptabilité de ces tissus humains sont conservés à la banque de tissus et disponibles sur demande. Ce tissu a été déterminé apte aux fins de la transplantation sur la base des résultats de screening et des tests.

POTENTIEL OSTÉOINDUCTIF

Les fibres osseuses déminéralisées ou le produit fini représentatif sont vérifié(e)s pour leur potentiel ostéoinductif à l'aide d'un essai in vivo chez des rongeurs nus athymiques pour la formation osseuse et/ou dans un essai in vitro pour les BMP-2 endogènes. On ignore comment les évaluations du potentiel ostéoinductif sont corrélées avec les performances cliniques sur l'homme.

MODE D'EMPLOI

Ces instructions sont destinées à servir de directives pour l'utilisation des fibres osseuses déminéralisées dans le cadre des techniques chirurgicales établies. Elles ne sont pas destinées à remplacer ou à modifier les procédures de traitement standard des défauts osseux impliquant une greffe osseuse et une fixation interne. Des interventions impliquant une greffe osseuse peuvent connaître des résultats très variables. Les facteurs suivants doivent être envisagés en sélectionnant le matériau du greffon osseux et la technique chirurgicale à utiliser :

- Âge du patient
- Qualité de l'os du patient
- Emplacement du défaut
- Conditions de chargement anticipées
- Proximité du greffon à un apport sanguin approprié
- Capacité de réaliser une apposition directe du greffon sur un os hôte viable
- Présence/addition d'os autogène ou de moelle osseuse au site de la greffe
- Élimination des intervalles au niveau du site de la greffe
- Capacité à stabiliser le site de la greffe de la façon voulue
- Couverture complète du matériau du greffon pour éviter la migration

Pour des résultats optimaux, appliquer un soin extrême à sélectionner le matériau de greffon approprié pour l'application prévue.

À L'OUVRETURE:

- Inspecter l'intégrité de l'emballage et la date d'expiration avant l'ouverture.
- Enlever la pellicule extérieure de l'emballage en utilisant la technique stérile appropriée et transférer vers le champ stérile.
- Ouvrir l'emballage interne et retirer le récipient de stockage'.
- Les fibres osseuses déminéralisées peuvent être hydratées avec du sang, un aspirât de moelle osseuse ou une solution isotonique quelconque avant l'implantation. Il est recommandé d'ajouter au moins un volume de fluide de 1/1 (par rapport au volume du greffon indiqué) pour hydrater le produit. Le produit peut nécessiter une manipulation délicate pour garantir une hydratation complète. Les fibres osseuses déminéralisées peuvent également être combinées à d'autres matériaux de greffe osseuse, tels que des matériaux osseux autologues ou d'allogrefe.

PRÉPARATION PRÉ-OPÉRATEUR

Respecter à tous moments les techniques aseptiques afin de minimiser le risque de complications post-opératoires. La quantité de produit nécessaire varie selon le type d'intervention et la dimension du défaut à traiter.

L'évaluation radiographique au site du défaut site est essentielle à l'analyse exacte de l'étendue du défaut afin de faciliter la sélection et le positionnement du greffon de fibres osseuses déminéralisées et des dispositifs de fixation.

Les fibres osseuses déminéralisées ne possèdent pas la résistance mécanique suffisante pour supporter la réduction d'un site de greffe avant la croissance tissulaire. On doit donc obtenir une réduction anatomique et une fixation rigide, sur tous les plans, indépendamment du greffon de fibres osseuses déminéralisées.

Pour des résultats optimaux, le greffon de fibres osseuses déminéralisées doit remplir le défaut et contacter le plus d'os viable possible.

Le greffon de fibres osseuses déminéralisées ne doit pas être utilisé pour réparer les défauts osseux lorsqu'une couverture complète des tissus mous ne peut être obtenue.

SOINS POST-OPÉRATOIRES

La gestion post-opératoire des patients doit respecter le même schéma que les cas similaires utilisant une greffe osseuse autogène. Respecter les pratiques post-opératoires standard, particulièrement en ce qui concerne les réparations des défauts impliquant l'utilisation de dispositifs de fixation. Le patient doit être mis en garde contre une mise en appui précoce et une ambulation prématurée qui pourraient entraîner le détachement et/ou l'échec des fixateurs ou une perte de réduction. La durée temporelle pendant laquelle un défaut doit rester dans un état de mise en charge réduite est déterminée par la complexité du défaut et de la condition physique globale du patient. La visserie ne doit pas être retirée tant que le défaut n'est pas guéri.

CONTRE-INDICATIONS

Le greffon de fibres osseuses déminéralisées est contre-indiqué lorsque le dispositif est destiné à servir de support structural à un os porteur et dans les surfaces articulaires. Conditions couvrant des contre-indications relatives:

- Maladie vasculaire ou neurologique sévère
- Diabète non maîtrisé
- Maladie osseuse dégénérative grave
- Les patients non coopératifs qui ne suivront pas ou ne peuvent suivre les instructions post-opératoires, y compris les personnes souffrant de toxicomanie et d'alcoolisme
- Insuffisance rénale
- Infection active ou latente au niveau ou à proximité du site chirurgical

De l'iode, de l'éthanol et du peroxyde d'hydrogène peuvent être utilisés dans le traitement, et des quantités infimes pourraient subsister. Comme il est impossible de quantifier les niveaux auxquels un patient particulier présenterait une réponse allergique, ce produit est contre-indiqué chez les patients présentant une sensibilité connue.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le greffon de fibres osseuses déminéralisées est stérile pendant la durée de conservation indiquée dans un emballage non ouvert et endommagé. Le produit doit être utilisé avant la date d'expiration.

Ne pas utiliser si le conditionnement a été endommagé et/ou si le produit a été contaminé. Si l'emballage a été compromis, jeter le produit. Les emballages endommagés doivent être retournés au fabricant.

Le placement et/ou la fixation appropriés sont des facteurs critiques pour éviter les effets potentiellement indésirables. Comme tous les produits biologiques, le greffon de fibres osseuses déminéralisées présente le risque de transmettre des agents infectieux malgré les divers traitements, le screening étendu des donneurs, la sélection des tissus et les tests en laboratoire.

La possibilité d'une infection existe comme avec toute procédure chirurgicale.

Comme pour toutes les greffes osseuses déminéralisées, il existe un risque de non-union, d'union retardée et/ou de mal-union.

Même si un screening et des tests complets sont utilisés, le tissu pourrait transmettre des agents infectieux tels que le virus d'immunodéficience humaine ou de l'hépatite.

Les résultats indésirables potentiellement attribuables au produit doivent être rapportés rapidement à IsoTis OrthoBiologics. En cas de non-satisfaction avec l'emballage ou les performances du produit, prière de notifier IsoTis OrthoBiologics immédiatement et de retourner sans tarder le produit et/ou l'emballage.

STÉRILISATION

Le greffon de fibres osseuses déminéralisées a été stérilisé par faisceaux d'électrons. L'emballage intérieur et son contenu sont stériles. L'emballage doit être inspecté avant l'utilisation pour confirmer que la barrière de stérilité n'a pas été compromise. Ce produit est à usage unique et ne doit pas être réstérilisé. Le produit ne doit pas être utilisé au-delà de la date d'expiration indiquée. S'il apparaît que le produit ou son emballage a été compromis, le produit doit être retourné avec son emballage à IsoTis Orthobiologics.

NE PAS RESTÉRILISER

CONSERVATION

Ne pas exposer à des chaleurs extrêmes. Conserver à température ambiante (30 °C maximum) dans un environnement propre et sec. Le produit a été validé pour supporter des températures d'expédition comprises entre -10 °C et 35 °C. Il incombe au service de distribution des tissus et à l'utilisateur (établissement/praticien) de maintenir le produit dans les conditions appropriées avant son utilisation. Éliminer les produits inutilisés.

TRAÇABILITÉ DES RECEVEURS

La FDA requiert la traçabilité des tissus allogreffés du donneur jusqu'au receveur. La banque de tissus est responsable de la traçabilité du donneur au destinataire (centre de transplantation, praticien ou hôpital) et le centre de transplantation est responsable de la traçabilité au donneur. Un dossier de traçabilité de la greffe (Graft Tracing Record) et des étiquettes auto-adhésives préimprimées sont incluses à chaque emballage de tissu. Consigner le nom ou le numéro d'identification du patient, le nom et l'adresse du centre de transplantation, les informations d'identification des tissus allogreffés (en utilisant les étiquettes auto-adhésives) et les remarques relatives à l'utilisation du tissu sur le dossier de traçabilité de la greffe. Retourner le formulaire complété à IsoTis OrthoBiologics et en conserver un exemplaire dans le dossier médical du patient. Si le tissu est détruit, prière de retourner le dossier de traçabilité de la greffe à IsoTis OrthoBiologics avec les informations d'identification de la greffe et le motif de cette destruction.

ATTENTION: la législation fédérale des États-Unis restreint l'utilisation de ce produit à la vente par et sur ordonnance d'un médecin. L'utilisation de ce produit est limitée aux praticiens agréés.

Renseignements sur le produit

IsoTis OrthoBiologics, Inc (« IsoTis »), **A PRIS DES DISPOSITIONS RAISONNABLES DANS LA SÉLECTION DES MATÉRIAUX ET LA FABRICATION DE CES PRODUITS, ISO-TIS EXCLUT TOUTES GARANTIES, QU'ELLES SOIENT EXPRESSES OU IMPLICITES, Y COMPRIS MAIS SANS S'Y LIMITER, LES GARANTIES IMPLICITES DE QUALITÉ MARCHANDE OU D'ADAPTATION À UN USAGE PARTICULIER.** IsoTis N'ENGAGERA PAS SA RESPONSABILITÉ AU TITRE DE TOUS DOMMAGES ET INTÉRÊTS ACCESSOIRES OU INDIRECTS, PERTES OU DÉPENSES DÉCOULANT DIRECTEMENT DE L'UTILISATION DE CE PRODUIT. IsoTis N'ASSUME NI AUTORISE TOUTE PERSONNE À ASSUMER POUR LUI N'IMPORTE QUEL AUTRE ENGAGEMENT OU LA RESPONSABILITÉ QU'ELLE QU'EN SOIT LE LIEN AVEC CES PRODUITS. ISO-TIS PRÉCISE QUE CE DISPOSITIF DOIT ÊTRE UTILISÉ EXCLUSIVEMENT PAR DES MÉDECINS FORMÉS AVANT REÇU UNE FORMATION ADEQUATE À L'UTILISATION DE CE DISPOSITIF.

INSTRUCCIONES DE USO
<div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div> <div><div><div><div><div></div></div></div><div><div><div></div></div><div><div></div></div></div></div></div>