



OSTEOSET® T BONE GRAFT PRODUCTS

150826-1

The following languages are included in this packet:

English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

For additional languages, visit our website www.wright.com. Then click on the **Prescribing Information** option.

For additional information and translations please contact the manufacturer or local distributor.



CE 0086*

Wright Medical Technology, Inc.
1023 Cherry Road
Memphis, TN 38117
U.S.A.

EC REP

Wright Medical UK Ltd
3rd Avenue
Letchworth
Herts, SG6 2JF
UK

*The CE-Marking of Conformity is applied per catalog number and appears on the outer label, if applicable.



R ONLY

January 2017
Printed in U.S.A.



OSTEOSET® T BONE GRAFT PRODUCTS

150826-1

Dieses Paket enthält die folgenden Sprachen:

English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

Weitere Sprachen finden Sie auf unserer Website www.wright.com

Klicken Sie auf die Option **Prescribing Information** (Verschreibungsangaben).

Weitere Informationen und Übersetzungen erhalten Sie vom Hersteller oder dem zuständigen Vertrieb.



0086*

Wright Medical Technology, Inc.
1023 Cherry Road
Memphis, TN 38117
U.S.A.

EC REP

Wright Medical UK Ltd
3rd Avenue
Letchworth
Herts, SG6 2JF
UK

* Die CE-Kennzeichnung gilt für einzelne Katalognummern und befindet sich ggf. auf dem Außenetikett.

Zur Beachtung für den Chirurgen

WICHTIGE MEDIZINISCHE INFORMATIONEN

WRIGHT MEDICAL OSTEOSET® T BONE GRAFT PRODUCTS (150826-1)

ÜBERBLICK:

- I. ALLGEMEINE PRODUKTHINWEISE**
 - A. INDIKATIONEN
 - B. KONTRAINDIKATIONEN
 - C. MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN
 - D. VORSICHTSMASSNAHMEN
 - E. NEBENWIRKUNGEN
 - F. HANDHABUNG UND STERILISIERUNG
 - G. LAGERUNGSBEDINGUNGEN

I. ALLGEMEINE PRODUKTHINWEISE

Die OSTEOSET® T Bone Graft Substitute enthalten Calciumsulfat in medizinischer Qualität mit ungefähr 4% Tobramycinsulfat und Stearinsäure als Tablettierungshilfe.¹ Das Produkt wird steril geliefert und ist zur Einmalverwendung bei einem einzelnen Patienten bestimmt. Die biologisch

¹ Bei Nennbelastung -10%/+20%

abbaubaren strahlendichten Pellets werden zum Füllen von Knochenhohlräumen verwendet und innerhalb von ca. 30 bis 60 Tagen resorbiert, wenn sie gemäß den Gebrauchsinformationen verwendet werden. Die Wirkung des Tobramycinsulfats (z. B. um das Risiko einer Infektion während des chirurgischen Eingriffs zu verringern) ergänzt die Eigenschaft der Pellets, Knochenhohlräume aufzufüllen.

WARNUNG: Vor Verwendung des Produkts den Abschnitt *TOBRAMYCINSULFAT USP* in der Packungsbeilage sorgfältig durchlesen. Er enthält wichtige Informationen zu Tobramycinsulfat wie *WARNHINWEISE, VORSICHTSMASSNAHMEN, KONTRAINDIKATIONEN* und *NEBENWIRKUNGEN*.

Der OSTEASET® Pellet Injector ist ein biologisch verträgliches Einweggerät aus Polypropylen, das vorbestückt und vorsterilisiert für den Einmalgebrauch an einem einzelnen Patienten geliefert wird. Der Injektor ermöglicht die kontrollierte, präzise und effiziente Platzierung der OSTEASET® T Bone Graft Substitute Pellets. Der Einweginjektor bietet das ideale Verfahren für die genaue Platzierung der einzelnen Pellets.

A. INDIKATIONEN

Das OSTEASET® T Bone Graft Substitute ist dafür vorgesehen, um behutsam in Hohlräume in nichttragenden Bereichen von Röhrenknochen gepackt zu werden. Bei diesen Knochenhohlräumen kann es sich um chirurgisch erzeugte, durch traumatische Verletzungen oder durch Osteomyelitis entstandene Knochendefekte handeln. Diese Pellets eignen sich als Material zur Auffüllung von Knochenhohlräumen, das während des Heilungsprozesses resorbiert und durch Knochen ersetzt wird.

Der OSTEASET® Pellet Injector ist dafür vorgesehen, mit dem OSTEASET® T Bone Graft Substitute verwendet zu werden. Der Pellet Injector wird vorbestückt geliefert und gibt eine kontrollierte Menge an OSTEASET® T Bone Graft Substitute Pellets direkt in spezifische Bereiche ab, um damit Knochenhohlräume oder Lücken zu füllen. Der Pelletinjektor wurde so entwickelt, dass er minimal-invasiv eingesetzt werden kann, da mit ihm Knochenersatzmaterial durch kleine Öffnungen in Knochenhohlräume eingebracht werden kann.

B. KONTRAINDIKATIONEN

Der OSTEOSSET® T Bone Graft Substitute ist kontraindiziert:

- Für den Einsatz als strukturelle Unterstützung an tragenden Knochen
- Unkooperative Patienten, die postoperative Anweisungen nicht befolgen können oder wollen, einschließlich Personen, die Drogen und/oder Alkohol missbrauchen
- Hyperkalzämie
- Wenn eine intraoperative Weichteildeckung nicht geplant oder nicht möglich ist

Außerdem bestehen für das OSTEOSSET® T Bone Graft Substitute aufgrund des Zusatzes von Tobramycinsulfat folgende relative Kontraindikationen. Diese Kontraindikationen umfassen:

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Aminoglykoside, gleich welches
- Schwere periphere vaskuläre und neurologische Krankheiten
- Nierenschäden
- Unkontrollierter Diabetes
- Schwangerschaft
- Frühgeborene und reife Neugeborene, die noch keine Woche alt sind
- Stillende Mütter
- Myasthenia gravis
- OSTEOSSET® T Bone Graft Substitute sollte nicht zusammen mit bestimmten Medikamenten verwendet werden. Dazu gehören auch Medikamente, die potentiell ototoxische, neurotoxische und nephrotoxische Eigenschaften haben
- Vorbestehende Innenohrschwerhörigkeit/-taubheit

- Bei Patienten mit schweren degenerativen Knochenkrankheiten

Der Abschnitt **TOBRAMYCINSULFAT USP** in diesem Beipackzettel enthält dazu weitere detaillierte Informationen.

C. MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

Der Einsatz geeigneter chirurgische Verfahren und Maßnahmen unterliegt der Verantwortung des medizinischen Fachpersonals. Jeder Chirurg muss die Eignung des Eingriffs auf der Grundlage seiner persönlichen medizinischen Ausbildung und Erfahrung beurteilen. Obwohl Wright Medical Technology, Inc. keine bestimmte chirurgische Verfahrenstechnik empfehlen kann, die für alle Patienten geeignet ist, steht dem Chirurgen eine detaillierte Beschreibung des chirurgischen Verfahrens für Referenzzwecke zur Verfügung.

D. VORSICHTSMASSNAHMEN

Wie bei jedem chirurgischen Verfahren muss bei Personen mit bereits bestehenden Krankheitszuständen, die den Erfolg des chirurgischen Eingriffs beeinträchtigen könnten, vorsichtig vorgegangen werden. Dazu gehören Personen mit Blutgerinnungsstörungen jeglicher Ätiologie, langfristiger Steroidtherapie oder Immunsuppressionsbehandlung. In der postoperativen Phase sollten die Calcium-, Magnesium- und Natrium-Spiegel überwacht werden.

Dieses Produkt wurde nicht auf Sicherheit bei und Verträglichkeit mit MRT-Untersuchungen getestet. Dieses Produkt wurde nicht auf Erwärmung oder Migration bei MRT-Untersuchungen getestet.

Gebrauchen Sie dieses Produkt, wie es geliefert wird, und unter Beachtung der Angaben in **HANDHABUNG UND GEBRAUCH**.

E. NEBENWIRKUNGEN

Mögliche Nebenwirkungen umfassen u. a.:

- Wundkomplikationen einschließlich Hämatom, Situsdrainage, Knochenfraktur, Infektion und andere Komplikationen, die bei einer Operation möglich sind
- Fraktur oder Austreten von OSTEASET® T Bone Graft Substitute, mit oder ohne Bildung von Partikeltrümmern
- Knochendeformation am Situs
- Unvollständiger oder mangelnder knöcherner Einwuchs in den Knochenhohlraum
- In-vitro-Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass gleich bleibend hohe lokale Konzentrationen von Tobramycin die Geschwindigkeit der Osteoblastenbildung und der Knochenregeneration beeinträchtigen könnten.
- Transiente Hyperkalzämie

Im Fall einer schweren unerwünschten Reaktion auf Tobramycin ist möglicherweise ein zweiter chirurgischer Eingriff erforderlich, um die noch vorhandenen Pellets zu entfernen.

Informationen zu möglichen Nebenwirkungen von Tobramycinsulfat finden sich in diesem Beipackzettel unter *NEBENWIRKUNGEN* im Abschnitt *TOBRAMYCINSULFAT USP*.

MAXIMAL EMPFOHLENE DOSIS

Die maximale empfohlene Menge an OSTEASET® T Bone Graft Substitute für einen Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion beträgt 4 Pellets/kg, wenn die 4,8 mm Pellets verwendet werden. Wenn größere Mengen eingesetzt werden, kann der Serumspiegel von Tobramycin den empfohlenen Höchstwert überschreiten. (Informationen dazu sind im Abschnitt Tobramycinsulfat in diesem Beipackzettel nachzulesen.) Die gleichzeitige Behandlung mit Tobramycinsulfat oder anderen neurotoxischen und/oder nephrotoxischen Antibiotika und besonders mit anderen Aminoglykosiden sollte unterbleiben.

Tabelle 1: Maximale empfohlene Mengen für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion

Für Patienten mit einem Gewicht von:		Maximale Menge 4,8 mm Pellets
in Kilogramm	in lb	
40	88	160
50	110	200
60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

Falls die maximal empfohlene Menge an OSTEASET® T Bone Graft Substitute nicht ausreicht, um den Defekt im Knochen zu füllen, kann das gewöhnliche OSTEASET® Bone Graft Substitute mit dem OSTEASET® T Bone Graft Substitute gemischt werden, um eine für die Füllung des Defekts ausreichende Menge an Material herzustellen.

F. HANDHABUNG UND STERILISATION

Verwenden Sie dieses Produkt, wie es geliefert wird, und unter Beachtung der Angaben in **HANDHABUNG UND GEBRAUCH**.

HANDHABUNG UND GEBRAUCH

Das OSTEASET® T Bone Graft Substitute und der OSTEASET® Pellet Injector mit den OSTEASET® T Bone Graft Substitute Pellets werden steril geliefert und sind als steril zu betrachten, außer wenn die innere Verpackung geöffnet oder beschädigt ist. Dieses Produkt darf nicht resterilisiert werden. Dieses Produkt ist für den Einmalgebrauch an einem einzelnen Patienten bestimmt und darf auf keinen Fall wieder verwendet werden. Als Einmalprodukte gekennzeichnete Produkte dürfen unter keinen Umständen wiederverwendet werden. Eine Wiederverwendung dieser Produkte kann die Gesundheit des Patienten potenziell ernsthaft schädigen. Beispiele für die mit einer Wiederverwendung dieser Produkte verbundenen Gefahren sind u.a. deutlich herabgesetzte Produktleistung, Kreuzinfektion und Kontamination. Das OSTEASET® T Knochensubstitutionsmaterial unter aseptischen Bedingungen und gemäß den folgenden Informationen zum Eingriff verwenden:

Das OSTEASET® T Bone Graft Substitute behutsam in die zu behandelnde Stelle stopfen. Nicht den Knochenhohlraum überfüllen oder den Behandlungssitus komprimieren. Das Operationsgebiet mit standardmäßigen Verschlussstechniken schließen. Nicht benötigtes OSTEASET® T Bone Graft Substitute entsorgen.

Den OSTEASET® Pellet Injector mit dem OSTEASET® T Bone Graft Substitute unter Beachtung der folgenden aseptischen Technik einsetzen:

Den OSTEASET® Pellet Injector in den Defekt einführen, in den das OSTEASET® T Bone Graft Substitute eingefüllt werden soll. Die ersten 25 Pellets mit dem halblangen Kolben in den Knochenhohlraum abgeben. Die restlichen Pellets mit dem langen Kolben abgeben. Die Kolben behutsam unter manuellem Druck vorschieben, um das OSTEASET® T Bone Graft Substitute in die zu behandelnde Stelle füllen. Falls nötig, kann die Spitze der Spritze um 10° bis 15° Grad abgelenkt werden, um das Einfüllen in den Knochendefekt zu erleichtern. Die OSTEASET® T Bone Graft Substitute Pellets behutsam in die zu behandelnde Stelle stopfen. Überschüssiges Material aus dem Behandlungssitus entfernen. Das Operationsgebiet mit standardmäßigen Verschlussstechniken schließen. Nicht benötigtes OSTEASET® T Bone Graft Substitute und den für den Einmalgebrauch vorgesehenen OSTEASET® Pellet Injector entsorgen.

- Warnung:** Den Injektor nicht gewaltsam in einen Knochendefekt zwingen oder ihn übermäßig biegen.
Keine übermäßige Kraft auf den Stempel ausüben oder ihn als Trokar benutzen.
- Warnung:** Vor Verwendung dieses Produkts den Abschnitt *TOBRAMYCIN SULFAT* in diesem Beipackzettel sorgfältig durchlesen.
- Warnung:** Dieses Produkt nicht verwenden, wenn das Glasfläschchen beschädigt oder zerbrochen ist.
-

STERILES TOBRAMYCINSULFAT USP

Warnhinweise

Patienten, die mit Tobramycinsulfat USP oder anderen Aminoglykosiden behandelt werden, sollten sorgfältig klinisch überwacht werden, da diese Medikamente über potentiell ototoxische und nephrotoxische Eigenschaften verfügen.

Neurotoxizität kann sich als auditorische und auch als vestibuläre Ototoxizität äußern. Die auditorischen Veränderungen sind irreversibel, treten üblicherweise bilateral auf und können partiell oder total sein. Es kann zu einer Schädigung des achten Hirnnerven und zur Nephrotoxizität kommen, besonders bei Patienten, die eine bestehende Nierenschädigung aufweisen, und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen Aminoglykoside über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosen als empfohlen verabreicht werden. Als weitere Symptome der Neurotoxizität können Taubheits- und Kribbelgefühle, Muskelzucken und Krämpfe auftreten. Das Risiko eines durch Aminoglykoside verursachten Hörverlustes erhöht sich in dem Maß, mit dem die Patienten entweder hohen Spitzen- oder hohen Talspiegeln ausgesetzt sind. Bei Patienten, die eine kochleäre Schädigung entwickeln, kann es vorkommen, dass sie während der Therapie keine Symptome haben, die sie vor der Schädigung des achten Hirnnerven warnen könnten, und es kann sich auch

nach Absetzung der Medikation eine partielle oder totale, irreversible, bilaterale Taubheit entwickeln. In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass die nephrotoxischen Auswirkungen erst nach ein paar Tagen nach Absetzen der Medikation deutlich werden. Die durch Aminoglykoside verursachten Nierenschäden sind üblicherweise reversibel.

Die Nierenfunktion und die Funktion des achten Hirnnerven sollten bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenschädigung eng überwacht werden. Dies gilt auch für die Patienten, deren Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung normal ist und bei denen während der Behandlung Zeichen einer Nierenfunktionsstörung auftreten. Die Spitzen- und Talspiegel der Aminoglykoside sollten während der Therapie regelmäßig überwacht werden, um sicherzustellen, dass ausreichend hohe Spiegel erreicht werden, aber potentiell toxische Serumspiegel vermieden werden. Serumspiegel von 12 µg/mL über einen längeren Zeitraum sollten vermieden werden. Steigende Talspiegel (über 2 µg/mL) können auf Akkumulation im Gewebe hindeuten. Eine derartige Akkumulation, zu hohe Spitzenspiegel, höheres Alter und kumulierende Dosen können zur Ototoxizität und Nephrotoxizität beitragen (siehe **Warnhinweise**). Der Urin sollte untersucht werden, ob er ein verringertes spezifisches Gewicht aufweist und ob eine erhöhte Ausscheidung von Eiweiß, Zellen und Zylindern auftritt. Regelmäßig sollten die Werte für Harnstoff-N im Blutserum, Serumkreatinin und die Kreatinin-Clearance untersucht werden. Wenn es durchführbar ist, wird empfohlen, dass bei Patienten, die für die Untersuchung alt genug sind und besonders bei Hochrisikopatienten fortlaufend Audiogramme durchgeführt werden. Falls Symptome einer Nierenschädigung oder einer Schädigung der vestibulären oder auditorischen Funktion auftreten, muss das Medikament abgesetzt oder die Dosis angepasst werden.

Tobramycinsulfat USP sollte bei Frühgeborenen oder Neugeborenen aufgrund ihrer renalen Unreife und der daraus resultierenden Verlängerung der Serum-Halbwertszeit des Medikaments nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden.

Eine gleichzeitige oder nachfolgende Behandlung mit anderen neurotoxischen und/oder nephrotoxischen Antibiotika und besonders mit anderen Aminoglykosiden (z. B. Amikacin,

Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Gentamycin und Paromomycin), Cephaloridin, Viomycin, Polymyxin B, Colistin, Cisplatin und Vancomycin sollte unterbleiben. Andere Faktoren, die das Risiko für den Patienten erhöhen, sind fortgeschrittenes Lebensalter und Dehydratation.

Aminoglykoside sollten nicht gleichzeitig mit potenten Diuretika, wie zum Beispiel Etacrynsäure und Furosemid verwendet werden. Einige Diuretika besitzen selbst ototoxische Eigenschaften und intravenös verabreichte Diuretika verstärken die Aminoglykosidtoxizität dadurch, dass sie die Spiegel der Antibiotika im Serum und im Gewebe verändern.

Aminoglykoside können den Fötus schädigen, wenn sie einer Schwangeren verabreicht werden (siehe **Warnhinweise**).

BESCHREIBUNG

Tobramycinsulfat USP, ein wasserlösliches Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside, wird aus dem Strahlenpilz *Streptomyces tenebrarius* gewonnen. Bei der Herstellung wurden möglicherweise Schwefelsäure und/oder Natriumhydroxid hinzugefügt, um den pH-Wert zu korrigieren. Das Produkt enthält keine Konservierungsstoffe oder Natriumhydrogensulfat.

Bei Tobramycinsulfat USP handelt es sich um das 2,5-Sulfat (Salz) des O-3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(164)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(166)]-2-deoxy-L-Streptamin mit der chemischen Formel $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. Das Molekulargewicht beträgt 1425,45.

Klinische Pharmakologie

Man geht üblicherweise davon aus, dass die therapeutischen Serumspiegel von Tobramycinsulfat USP im Bereich von 4-6 μ g/mL liegen.

Bei Patienten mit erniedrigter Nierenfunktion und bei Neugeborenen liegen die Serumspiegel üblicherweise höher und das Medikament kann länger im Serum nachgewiesen werden als bei gesunden Erwachsenen. Die Dosierung muss bei diesen Patienten demnach entsprechend

angepasst werden. Nach parenteraler Verabreichung findet nur ein geringer, wenn überhaupt nachweisbarer metabolischer Abbau statt und Tobramycin wird praktisch ausschließlich über glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die renale Clearance-Rate entspricht dem Wert für endogenes Kreatinin. Ultrafiltrationsstudien haben gezeigt, dass praktisch keine Bindung an Serumproteine besteht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden bis zu 84% der zugeführten Menge innerhalb von acht Stunden im Urin ausgeschieden und bis zu 93% in 24 Stunden.

Es wurden Spitzenurinkonzentrationen von 75-100 µg/mL, nach einer intramuskulären Injektion einer einzelnen Dosis von 1 mg/kg, festgestellt. Nach einer mehrtägigen Behandlung erreicht die Menge an im Urin ausgeschiedenem Tobramycin den Wert, der täglich zugeführt wird. Wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist, wird die Ausscheidung von Tobramycin verlangsamt, und durch die Akkumulation des Medikaments kann es zu toxischen Blutspiegeln kommen.

Die Serum-Halbwertszeit bei Gesunden beträgt 2 Stunden. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der Serum-Halbwertszeit und der Kreatinin-Clearance und die Dosierung sollte an das Ausmaß der Nierenschädigung angepasst werden. Bei Dialysepatienten werden während der Dialyse 25% bis 70% der verabreichten Dosis herausgefiltert, abhängig von der Dauer und der Art der Dialyse.

Tobramycin kann nach parenteraler Verabreichung in den Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Die Konzentrationen in der Galle und in den Faeces sind üblicherweise niedrig, was auf eine minimale biliäre Ausscheidung schließen lässt. Tobramycin ist nach parenteraler Verabreichung in geringen Konzentrationen im Liquor gefunden worden. Die Konzentrationen waren abhängig von der Dosis, der Penetrationsrate und dem Ausmaß der meningealen Entzündung. Des Weiteren wurde es im Sputum, der peritonealen Flüssigkeit, der Synovialflüssigkeit und den Flüssigkeiten in Abszessen nachgewiesen, und es überwindet die Plazentaschranke. Die Konzentrationen in der Nierenrinde übertreffen die üblichen Serumspiegel um ein Mehrfaches.

Der renale tubuläre Transport von Tobramycin wird durch Probenecid nicht beeinflusst.

Mikrobiologie. Die Wirkung von Tobramycin beruht auf der Hemmung der Eiweißsynthese in Bakterienzellen. In *In-vitro*-Tests wurde nachgewiesen, dass Tobramycin über eine bakterizide Wirkung verfügt.

Es wurde gezeigt, dass Tobramycin sowohl *in vitro* als auch bei klinischen Infektionen gegen die meisten Stämme der folgenden Organismen wirksam ist, wie im Abschnitt **Indikationen** beschrieben:

Aerobe grampositive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus

Aerobe gramnegative Mikroorganismen

Citrobacter species

Enterobacter species

Escherichia coli

Klebsiella species

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia species

Serratia species

Aminoglykoside verfügen über eine geringere Aktivität gegen die meisten grampositiven Organismen, einschließlich *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* und Enterokokken.

Obwohl die meisten Enterokokkenstämme *in vitro* resistent erscheinen, sind doch einige Stämme in dieser Gruppe empfindlich. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Aminoglykoside in Kombination mit einem Antibiotikum, das an der Synthese von Zellwandstrukturen ansetzt, bei einigen Enterokokkenstämmen eine synergistische Wirkung haben. Die Kombination von Penicillin G und Tobramycin führt *in vitro* gegen bestimmte Stämme von *Enterococcus faecalis* zu einem synergistischen bakteriziden Effekt. Diese Kombination verfügt allerdings über keine synergistische Wirkung bei anderen eng verwandten Organismen wie z. B. *Enterococcus faecium*. Eine Bestimmung als Enterokokken reicht allein noch nicht aus, um eine Aussage über ihre Empfindlichkeit machen zu können. Resistenztestung und Tests auf Antibiotikasynergismen werden empfohlen.

Zwischen verschiedenen Aminoglykosiden können Kreuzresistenzen auftreten.

Resistenztests

Diffusionsmethoden: Quantitative Methoden, die auf der Messung des Durchmessers der Hemmzone beruhen, erlauben die beste Vorhersage über die Empfindlichkeit von Bakterien auf Antibiotika. Eines dieser Verfahren ist das durch das National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) zugelassene Verfahren.² Diese Methode wurde empfohlen, um mit Blättchen die Empfindlichkeit gegen Tobramycin zu testen. Die Beurteilung beinhaltet den Vergleich der Hemmzonen Durchmesser beim Blättchentest mit den minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für Tobramycin.

Die Laborergebnisse für den standardmäßigen Einzelblättchenresistenztest zur mit einem 10-µg-Tobramycinblättchen sollten nach den folgenden Kriterien beurteilt werden:

² National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test -5th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A5, Vol 13, No 24, NCCLS, Villanova, PA, 1993.

Hemmzonendurchmesser (mm)

≥15

13-14

12

Interpretation

(E) Empfindlich

(M) Mäßig empfindlich

(R) Resistent

Das Ergebnis „Empfindlich“ zeigt an, dass der Mikroorganismus wahrscheinlich durch die üblicherweise erreichten Blutspiegel gehemmt wird. Das Ergebnis „Mäßig empfindlich“ zeigt an, dass der Mikroorganismus mit einer hohen Dosierung gehemmt werden könnte oder falls die Infektion auf Gewebe und Flüssigkeiten begrenzt ist, in denen hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Das Ergebnis „Resistent“ zeigt an, dass es unwahrscheinlich ist, dass Konzentrationen erreicht werden können, die eine hemmende Wirkung haben und dass eine andere Therapie gewählt werden sollte.

Die standardisierten Verfahren erfordern den Einsatz von Labor-Kontroll-Mikroorganismen. Dabei sollten beim 10-µg-Tobramycinblättchen die folgenden Hemmzonendurchmesser erreicht werden:

Organismus*E. coli* ATCC 25922*P. aeruginosa* ATCC 27853*S. aureus* ATCC 25923Hemmzonendurchmesser (mm)

18-26

19-26

19-29

Verdünnungsmethoden: Verdünnungsverfahren in Nährlösung und Agar, wie sie von der NCCLS³ empfohlen werden, können eingesetzt werden, um die minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) für Tobramycin zu bestimmen. Die MHK-Testergebnisse sollten nach den folgenden Kriterien beurteilt werden:

³ National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically -3rd ed. Approved Standard NCCLS Document M7-A3, Vol 13, no 25, NCCLS, Villanova, PA, 1993.

MHK (µg/mL)

≤4

8

≥16

Interpretation

(E) Empfindlich

(M) Mäßig empfindlich

(R) Resistent

Wie die standardisierten Diffusionsmethoden erfordern auch Verdünnungsverfahren die Verwendung von Laborkontroll-Mikroorganismen. Das Tobramycin-Laborreagens sollte die folgenden MHK-Werte erreichen:

Organismus*E. faecalis* ATCC 29212*E. coli* ATCC 25922*P. aeruginosa* ATCC 27853*S. aureus* ATCC 29213MHK-Bereich (µg/mL)

8,0-32,0

0,25-1

0,12-1

0,12-1

Indikationen und Verwendung

Tobramycinsulfat USP ist indiziert zur Behandlung von schweren bakteriellen Infektionen, die bei den folgenden Krankheitsbildern durch empfindliche Stämme der bereits genannten Mikroorganismen verursacht werden:

Knocheninfektionen, die durch *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. (indol-positiv und indol-negativ), *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. und *S. aureus*

Tobramycin kann bei schweren Staphylokokkeninfektionen in Betracht gezogen werden, wenn Penicillin oder andere weniger toxische Medikamente kontraindiziert sind und wenn die bakterielle Resistenzprüfung und die klinische Einschätzung den Einsatz von Tobramycin rechtfertigen.

Vor und während der Behandlung sollten Proben für Bakterienkulturen entnommen und gezüchtet werden, um die verursachenden Organismen zu identifizieren und auf ihre Empfindlichkeit gegen Tobramycin zu testen. Falls die Resistenztests ergeben, dass die verursachenden Organismen resistent gegen Tobramycin sind, sollte eine andere geeignete Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten, bei denen eine ernsthafte lebensbedrohliche Infektion mit gramnegativen Erregern vermutet wird, kann, ebenso wie bei Patienten, bei denen eine gleichzeitige Therapie mit einem Penicillin oder Cephalosporin und einem Aminoglykosid indiziert ist, die Behandlung mit Tobramycinsulfat USP begonnen werden, bevor die Ergebnisse der Resistenzprüfung vorliegen. Die Entscheidung, die Therapie mit Tobramycin fortzusetzen, sollte an Hand der Ergebnisse der Resistenzuntersuchungen, der Schwere der Infektion und den anderen wichtigen Kriterien entschieden werden, die im Abschnitt Warnhinweise weiter oben besprochen wurden.

Kontraindikationen

Eine bestehende Überempfindlichkeit auf Aminoglykoside ist eine Kontraindikation für den Einsatz von Tobramycin. Eine bekannte Überempfindlichkeit oder eine schwere toxische Reaktion auf Aminoglykoside kann aufgrund der bekannten Kreuzreaktionen auch eine Kontraindikation für den Einsatz anderer Aminoglykoside darstellen.

Warnhinweise

Siehe Abschnitt Warnhinweise (weiter oben).

Vorsichtsmaßnahmen

Während der Therapie sollten, wie im Abschnitt Warnhinweise empfohlen, Serum- und Urinproben zur Untersuchung entnommen werden. Die Serumwerte für Calcium, Magnesium und Natrium sollten überwacht werden.

Während der Therapie sollten die Serumspitzen- und -talspiegel regelmäßig untersucht werden. Serumspiegel von über 12 µg/mL über einen längeren Zeitraum sollten vermieden werden.

Steigende Medikamentenspiegel (über 2 µg/mL) können auf Akkumulation im Gewebe hindeuten. Eine derartige Akkumulation, fortgeschrittenes Alter und kumulierende Dosen können zu Ototoxizität und Nephrotoxizität beitragen. Es ist besonders bei Patienten mit bekannter Einschränkung der Nierenfunktion wichtig, dass die Serumspiegel engmaschig kontrolliert werden.

Es ist wichtig, dass die Messung der Serumspiegel bei den einzelnen Patienten nach einem konsistenten Verfahren durchgeführt werden, sofern es kein computerisiertes pharmakokinetisches Dosierungsprogramm in der Einrichtung gibt. Die Untersuchungen des Serumspiegels sind besonders nützlich zur Überwachung der Behandlung von schwer kranken Patienten, bei denen sich die Nierenfunktion ändert oder bei solchen, die mit weniger empfindlichen Organismen infiziert sind oder Patienten, die die maximal empfohlene Dosis erhalten.

Bei Katzen, die sehr hohe Dosen Tobramycin (40 mg/kg) erhielten, traten neuromuskuläre Blockaden und Atemlähmungen auf. Die Möglichkeit einer verlängerten oder sekundären Apnoe sollte in Betracht gezogen werden, falls Tobramycin Patienten in Narkose verabreicht wird, die zusätzlich Muskelrelaxantien wie Succinylcholin, Tubocurarin oder Decamethonium erhalten oder bei Patienten, die massive Transfusionen von Citrat-Blut erhalten. Falls eine neuromuskuläre Blockade auftritt, kann sie durch die Gabe von Calciumsalzen rückgängig gemacht werden.

Es wurde gezeigt, dass zwischen verschiedenen Aminoglykosiden Kreuzallergien auftreten können.

Bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen kann es durch die veränderte Pharmakokinetik bei Aminoglykosiden zur einer Verringerung der Serumspiegel kommen. Wenn solche Patienten mit Tobramycinsulfat USP behandelt werden, ist die Messung der Serumspiegel besonders wichtig, um eine geeignete Dosierung festlegen zu können.

Ältere Patienten leiden häufig unter einer verringerten Nierenfunktion, die bei Routinebestimmungen wie etwa von Harnstoff oder Serumkreatinin nicht auffällt. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance

ist möglicherweise aussagekräftiger. Bei diesen Patienten ist die Überwachung der Nierenfunktion während der Behandlung mit Aminoglykosiden besonders wichtig.

Eine erhöhte Inzidenz an nephrotoxischen Befunden wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Aminoglykosidantibiotika und Cephalosporinen berichtet.

Aminoglykoside sollten bei Patienten mit Muskelerkrankungen, wie zum Beispiel Myasthenia gravis oder Parkinson, mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Medikamente die Muskelschwäche durch ihren kurareähnlichen Effekt auf die neuromuskuläre Funktion verstärken können.

Aminoglykoside können bei lokalen (Spül)-Anwendungen in erheblichen Mengen über Körperoberflächen aufgenommen werden, wodurch es zu neurotoxischen und nephrotoxischen Wirkungen kommen kann.

Die behandelnden Ärzte werden darauf hingewiesen, dass bei dieser Art der Anwendung von Aminoglykosiden, einschließlich Tobramycin, über Fälle von Makulanekrose berichtet wurde.

Im Abschnitt **Warnhinweise** gibt es weitere Informationen zur gleichzeitigen Behandlung mit starken Diuretika und zur gleichzeitigen und nachfolgenden Behandlung mit anderen neurotoxischen oder nephrotoxischen Medikamenten.

Die Inaktivierung von Tobramycin und anderen Aminoglykosiden durch β -Lactam-Antibiotika (Penicilline oder Cephalosporine) konnte sowohl *in vitro* als auch bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gezeigt werden. Diese Inaktivierung trat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen die Medikamente auf unterschiedliche Art verabreicht wurden, nicht auf.

Eine Therapie mit Tobramycin kann dazu führen, dass sich resistente Organismen stärker vermehren. Falls es zu einem vermehrten Wachstum von resistenten Organismen kommt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Schwangerschaft Kategorie D: Aminoglykoside können den Fötus schädigen, wenn sie einer Schwangeren verabreicht werden. Aminoglykosidantibiotika passieren die Plazentaschranke, und es gab mehrere Berichte von irreversibler bilateraler angeborener totaler Taubheit bei Kindern, deren

Mütter während der Schwangerschaft mit Streptomycin behandelt wurden. Bei der Behandlung von Schwangeren mit anderen Aminoglykosiden wurde weder bei den Müttern noch bei den Föten oder den Neugeborenen über ernsthafte Nebenwirkungen berichtet. Wenn Tobramycin während einer Schwangerschaft eingenommen wird oder eine Patientin schwanger wird, während sie mit Tobramycin behandelt wird, sollte sie über das mögliche Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

Nebenwirkungen

Neurotoxizität: Es wurden Nebenwirkungen auf die vestibulären und die auditorischen Äste des 8. Hirnnerven beschrieben, besonders bei Patienten, die hohe Dosen verabreicht bekamen, über einen längeren Zeitraum therapiert wurden, denen bereits vorher ototoxische Medikamente verabreicht wurden und in Fällen, in denen die Patienten dehydriert waren. Die Symptome umfassen Schwindelgefühle, Schwindelanfälle, Tinnitus, Rauschen in den Ohren und Hörverluste. Die Hörverluste sind üblicherweise irreversibel und beginnen mit einer Verminderung der Hochtonwahrnehmung. Tobramycin- und Gentamicinsulfat sind sich in Bezug auf ihr ototoxisches Potential sehr ähnlich.

Nephrotoxizität: Es wurde berichtet über Veränderungen der Nierenfunktion, wie sie durch ein Ansteigen der Harnstoff-, NPN- und Serumkreatininwerte und durch Oligurie, Ausscheiden von Zylindern und einer erhöhten Eiweißausscheidung angezeigt werden, besonders bei Patienten, bei denen eine Nierenfunktionsstörung bereits bekannt war oder die länger als empfohlen oder mit einer höheren Dosis behandelt wurden. Auch bei Patienten mit anfänglich normaler Nierenfunktion kann es zu renalen Nebenwirkungen kommen.

Es wurden experimentelle Tierstudien und klinische Studien durchgeführt, um das nephrotoxische Potential von Tobramycin und Gentamicin zu vergleichen. In einigen klinische Studien und in den Tierstudien war Tobramycin signifikant weniger nephrotoxisch als Gentamicin. In anderen klinische Studien wurde zwischen Tobramycin und Gentamicin kein Unterschied bezüglich der Nephrotoxizität gefunden.

Andere Berichte von Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Verabreichung von Tobramycinsulfat USP in Zusammenhang stehen, umfassen Anämie, Granulocytopenie und Thrombocytopenie; Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Lethargie, geistige oder seelische Verwirrung und Desorientiertheit. Abnorme Laborwerte, die möglicherweise mit der Verabreichung von Tobramycinsulfat USP in Verbindung stehen, beinhalten erhöhte Serumtransaminasen (GÖT, GPT), erhöhte Serum-LDH- und Bilirubin-Werte, erniedrigte Serum-Calcium-, Magnesium-, Natrium- und Kaliumwerte sowie Leukopenie, Leukocytose und Eosinophilie.

Überdosierung

Zeichen und Symptome: Die Schwere der Zeichen und Symptome nach einer Tobramycin Überdosis hängen von der aufgenommenen Menge, der Nierenfunktion des Patienten, dem Ausmaß der Hydrierung und dem Alter des Patienten ab. Außerdem spielt eine Rolle, ob weitere Medikamente mit ähnlicher Toxizität gleichzeitig eingenommen wurden. Bei Patienten, die länger als 10 Tage behandelt werden, bei Erwachsenen, die mehr als 5 mg/kg/Tag verabreicht bekommen, bei Kindern, die mehr als 7,5 mg/kg/Tag verabreicht bekommen oder bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, deren Dosierung nicht entsprechend angepasst wurde, können toxische Wirkungen auftreten.

Das Auftreten von nephrotoxischen Wirkungen nach parenteraler Verabreichung eines Aminoglykosids hat eine enge Beziehung zur Größe der Fläche unter der Kurve der Serumkonzentration über die Zeit. Die Häufigkeit nephrotoxischer Wirkungen ist höher, wenn die Talspiegelblutkonzentrationen nicht unter 2 µg/mL abfallen, und verläuft außerdem proportional zur Konzentration im Blut. Patienten, die bereits etwas älter sind, eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, andere nephrotoxische Medikamente einnehmen oder unter Flüssigkeitsmangel leiden, haben ein größeres Risiko, eine akute Nierentubulusnekrose zu entwickeln. Auditorische und vestibuläre toxische Schädigungen wurden im Zusammenhang mit Aminoglykosid-Überdosierung berichtet. Die toxischen Wirkungen treten bei Patienten auf, die länger als 10 Tage behandelt werden, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei

dehydrierten Patienten oder bei Patienten, die weitere Medikamente mit auditorisch toxischen Wirkungen einnehmen.. Diese Patienten haben möglicherweise keine Zeichen oder Symptome, oder sie leiden unter Schwindelgefühlen, Tinnitus, Schwindelanfällen und einem Verlust der Hochtonwahrnehmung, wenn der ototoxische Prozess anhält. Die Zeichen und Symptome der Ototoxizität treten möglicherweise erst lange, nachdem die Behandlung mit dem Medikament beendet wurde, auf.

Nach der Verabreichung von Aminoglykosiden kann es zu neuromuskulären Blockaden oder Atemlähmungen kommen. Bei Patienten, die an Myasthenia gravis oder M. Parkinson erkrankt sind, treten neuromuskuläre Blockaden, respiratorische Insuffizienz und länger anhaltende Atemlähmungen häufiger auf. Länger anhaltende Atemlähmungen können auch bei Patienten auftreten, die Decamethonium, Tubocurarin oder Succinylcholin erhalten. Falls eine neuromuskuläre Blockade auftritt, kann sie durch die Gabe von Calciumsalzen rückgängig gemacht werden, möglicherweise ist aber eine mechanische Unterstützung notwendig.

Falls Tobramycin oral aufgenommen wird, ist die Toxizität wesentlich geringer, da Aminoglykoside aus einem intakten Gastrointestinaltrakt nur schlecht aufgenommen werden.

Behandlung: In allen Fällen einer vermuteten Überdosierung sollte die regionale Giftnotrufzentrale kontaktiert werden, um die aktuellsten Informationen über die Behandlung der Überdosierung abzurufen. Dies wird empfohlen, da sich in der Zwischenzeit die Informationen zur Behandlung einer Überdosis geändert haben können und die Informationen in der Packungsbeilage möglicherweise nicht mehr aktuell sind. Bei der Behandlung einer Überdosierung sollten die Möglichkeiten der Überdosierung mit mehreren Medikamenten, der Interaktion zwischen verschiedenen Medikamenten und von ungewöhnlichen pharmakokinetischen Verhältnissen bei ihrem Patienten in Betracht gezogen werden.

Bei der Behandlung einer Überdosierung durch Tobramycin kommt es darauf an, zuerst die Atemwege zu sichern und die Sauerstoffversorgung und Ventilation zu gewährleisten. Falls es zu einer Atemlähmung kommt, müssen sofort Wiederbelebungsmaßnahmen eingeleitet werden.

Patienten, die eine Überdosis Tobramycin verabreicht bekamen und die über eine normale Nierenfunktion verfügen, sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, um eine Urinproduktion von 3-5 mL/kg/Stunde zu gewährleisten. Die Flüssigkeitsbilanz, die Kreatinin-Clearance und der Tobramycin-Plasmaspiegel sollten sorgfältig überwacht werden, bis der Tobramycin-Serumspiegel unter 2 µg/mL gesunken ist.

Patienten, bei denen die Ausscheidungshalbwertszeit zwei Stunden übersteigt oder deren Nierenfunktion beeinträchtigt ist, benötigen möglicherweise eine aggressivere Therapie. Bei diesen Patienten kann eine Hämodialyse hilfreich sein.

G. LAGERUNGSBEDINGUNGEN

OSTEOSET® T Bone Graft Substitute müssen in einer sauberen und trockenen Umgebung geschützt vor Sonneneinstrahlung und extremen Temperaturen aufbewahrt werden. Das **OSTEOSET® T Bone Graft Substitute** sollte bei 15 °C/25 °C – 59 °F/77 °F gelagert werden.