



OSTEOSET™ T BONE GRAFT PRODUCTS

150826-2

The following languages are included in this packet:

English (en)
Español (es)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)
Türkçe (tk)

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

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



0086*

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

EC REP

Tornier SAS
161 Rue Lavoisier
38330 Montbonnot Saint Martin
France

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



PRODOTTI PER INNESTO OSSEO OSTEOSET™ T

150826-2

Le seguenti lingue sono incluse in questa confezione:

English (en)
Español (es)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)
Türkçe (tk)

Per altre lingue, visitare il sito web www.wright.com
Quindi fare clic sull'opzione **Prescribing Use** (Foglietti illustrative).

Per ulteriori informazioni e traduzioni, contattare il fabbricante o il distributore locale.



CE 0086*

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

EC REP

Tornier S.A.S
161 Rue Lavoisier
38330 Montbonnot Saint Martin
France

* Il marchio di conformità CE è applicato per numero di catalogo e compare sull'etichetta esterna, se pertinente.

Rx ONLY

Giugno 2018
Stampato negli USA

Alla c.a. del chirurgo

INFORMAZIONI MEDICHE IMPORTANTI

WRIGHT MEDICAL
PRODOTTI PER INNESTO OSSEO OSTEOSSET™ T
(150826-2)

PROSPETTO:

- I. INFORMAZIONI GENERALI SUL PRODOTTO
 - A. INDICAZIONI
 - B. CONTROINDICAZIONI
 - C. POSSIBILI COMPLICANZE
 - D. PRECAUZIONI
 - E. REAZIONI AVVERSE
 - F. MANIPOLAZIONE E STERILIZZAZIONE
 - G. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

I. INFORMAZIONI GENERALI SUL PRODOTTO

L'innesto osseo sostitutivo OSTEOSSET™ T è composto da solfato di calcio di grado medico contenente approssimativamente un 4% di tobramicina solfato e acido stearico come eccipienti.¹ Questo prodotto è fornito sterile ed è esclusivamente monopaziente. I pellet

¹ In base a caricamento nominale, -10%/+20%

biodegradabili e radiopachi vengono utilizzati per il riempimento di cavità ossee e si riassorbono in approssimativamente 30-60 giorni, se usati attenendosi alle indicazioni riportate in etichetta. L'azione della tobramicina solfato (ossia, ridurre la possibilità di infezione durante intervento chirurgico) è collaterale alle proprietà di riempimento del vuoto osseo del pellet.

AVVERTENZA: Prima di usare questo prodotto, leggere attentamente la sezione **TOBRAMICINA SOLFATO (USP)** inclusa nell'inserito contenuto in questa confezione relativamente a informazioni riguardanti **AVVERTENZE, PRECAUZIONI, CONTROINDICAZIONI e REAZIONI AVVERSE** a tobramicina solfato.

L'iniettore di pellet OSTEASET™ è un dispositivo monouso biocompatibile realizzato in polipropilene, fornito pre-caricato e pre-sterilizzato per uso monopaziente. L'iniettore rende possibile il posizionamento dei pellet per impianto osseo sostitutivo OSTEASET™ T in maniera controllata, precisa ed efficiente. L'iniettore monouso costituisce il dispositivo ideale per il posizionamento oculato di ciascun pellet.

A. INDICAZIONI

L'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T va delicatamente introdotto nelle cavità ossee non portanti di ossa lunghe. Tali cavità ossee potrebbero essere difetti ossei imputabili a un intervento chirurgico o difetti ossei riconducibili a una lesione traumatica dell'osso interessato oppure a osteomielite. Gli innesti fungono da riempitivo della cavità ossea che si riassorbe per poi essere sostituito da materiale osseo durante il processo di guarigione.

L'iniettore di pellet OSTEASET™ va usato con l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T. L'iniettore di pellet viene fornito già caricato e somministra una dose controllata di pellet per innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T direttamente nelle zone specifiche, riempiendo cavità o spazi vuoti ossei. L'iniettore di pellet è ideato per essere minimamente invasivo, somministrando materiale per innesto osseo attraverso le piccole aperture delle cavità ossee.

B. CONTROINDICAZIONI

Controindicazioni per l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T:

- Quando si intende usare il dispositivo come supporto strutturale in ossa portanti
- Pazienti non collaboranti che non si attengono o non sono in grado di attenersi alle istruzioni post-operatorie, compresi soggetti alcolizzati e/o tossicodipendenti
- Ipercalcemia
- Casi in cui la copertura con tessuto molle in fase intraoperatoria sia non pianificata o impossibile

Inoltre, l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T è relativamente controindicato per le seguenti condizioni, a causa dell'aggiunta di tobramicina solfato. Tra queste condizioni vi sono:

- Ipersensibilità a qualsiasi aminoglicoside
- Gravi disturbi vascolari periferici o neurologici
- Insufficienza renale
- Diabete non controllato
- Gravidanza
- Neonati prematuri o neonati che abbiano massimo una settimana d'età
- Madri che allattano
- Miastenia grave
- L'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T non dovrebbe essere somministrato insieme ad alcuni farmaci, tra i quali farmaci potenzialmente ototossici, neurotossici o nefrotossici

- Preesistente sordità dell'orecchio interno
- Per pazienti con gravi patologie ossee degenerative

Per informazioni più dettagliate, vedere la sezione **TOBRAMICINA SOLFATO (USP)** contenuta nell'inserito in dotazione con questa confezione.

C. POSSIBILI COMPLICANZE

La responsabilità relativa all'uso di procedure e tecniche chirurgiche adeguate ricade sull'operatore sanitario. Il chirurgo deve valutare l'adeguatezza della procedura da usarsi attingendo alla propria esperienza e alle proprie competenze mediche. Sebbene la Wright Medical non possa raccomandare l'uso di una specifica tecnica chirurgica indicata per tutti i pazienti, si fornisce qui di seguito la descrizione particolareggiata di una tecnica chirurgica quale riferimento per il chirurgo.

D. PRECAUZIONI

Come per qualsiasi intervento chirurgico, si deve esercitare la debita cautela nel trattare soggetti con preesistenti condizioni che potrebbero minare l'esito soddisfacente della procedura chirurgica. In tale categoria rientrano soggetti affetti da disturbi emorragici di qualsiasi eziologia, nonché pazienti sottoposti a terapia steroidale a lungo termine o a terapia immunosoppressiva. Durante il periodo postoperatorio, i livelli di calcio, magnesio e sodio devono essere monitorati.

La sicurezza e la compatibilità di questo dispositivo nell'ambito dell'imaging a risonanza magnetica non sono state valutate. Il dispositivo non è stato testato per quanto riguarda il riscaldamento o la migrazione nell'ambito dell'imaging a risonanza magnetica.

Usare il presente dispositivo nelle condizioni in cui esso viene fornito e conformemente alle istruzioni fornite in dotazione per la **MANIPOLAZIONE E USO**.

E. EFFETTI AVVERSI

I potenziali effetti avversi comprendono, ma non si limitano a:

- Complicazioni da ferite, compresi ematoma, drenaggi in situ, fratture ossee, infezione e ulteriori complicazioni associate a un qualsiasi intervento chirurgico
- Rottura o estrusione dell'impianto osseo sostitutivo OSTEASET™ T con o senza produzione di detriti particellari.
- Deformità dell'osso presso il sito
- Mancata ricrescita o crescita incompleta del materiale osseo entro la cavità ossea.
- Test in vitro suggeriscono che alte concentrazioni locali prolungate di tobramicina possono influire sulla velocità di formazione osteoblastica e di rigenerazione ossea.
- Ipercalcemia transitoria

In caso di insorgenza di una grave reazione avversa alla tobramicina, potrebbe rendersi necessaria l'esecuzione di un secondo intervento chirurgico per la rimozione di qualsiasi pellet residuo.

Per possibili reazioni avverse causate dalla tobramicina solfato, leggere la sezione *REAZIONI AVVERSE* inclusa nella sezione *TOBRAMICINA SOLFATO* contenuta nell'inserito in dotazione.

USO MASSIMO

L'uso massimo raccomandato di innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T per un adulto con funzioni renali normali è di 4 pellet/kg in caso di utilizzo di pellet da 4,8 mm. Un uso superiore a questa quantità può causare un aumento dei livelli sierici di tobramicina al di sopra dei valori massimi raccomandati. (Consultare la sezione Tobramicina Solfato contenuta

nell'inserto in dotazione con questa confezione). Devono essere evitati trattamenti sistemici simultanei con uso di tobramicina solfato o qualsiasi altro antibiotico neurotossico e/o nefrotossico e, in particolare, l'uso di altri aminoglicosidi.

Tabella 1: Linee guida sull'uso massimo per adulti con funzione renale normale

Per pazienti che pesano:		Numero massimo di pellet da 4,8 mm
in chili	in libbre	
40	88	160
50	110	200
60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

Se l'uso massimo di innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T risulta insufficiente in volume e non riempie la cavità ossea, può essere miscelato l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T standard con l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T al fine di creare il necessario volume di materiale necessario a riempire la cavità.

F. MANIPOLAZIONE E STERILIZZAZIONE

Usare il presente dispositivo nelle condizioni in cui esso viene fornito e conformemente alle istruzioni fornite in dotazione per la **manipolazione e l'uso**.

MANIPOLAZIONE E USO

L'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T e l'iniettore di pellet OSTEASET™ con i pellet per innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T vengono forniti sterili e sono da considerarsi sterili salvo che l'imballaggio interno sia stato aperto o danneggiato. Non sottoporre questo prodotto a risterilizzazione. Questo prodotto è esclusivamente monopaziente e non deve essere riutilizzato. I dispositivi classificati come esclusivamente monouso non devono mai essere riutilizzati. Il riutilizzo di questi dispositivi può avere gravi conseguenze per il paziente. Esempi di pericoli correlati al riutilizzo di questi dispositivi includono, senza limitazioni: un notevole degrado delle prestazioni del dispositivo, l'infezione crociata e la contaminazione. Usare l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T in maniera asettica, in conformità alle seguenti tecniche chirurgiche.

Introdurre delicatamente l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T nel sito da trattare. Evitare di riempire eccessivamente la cavità ossea e prestare attenzione a non comprimere il sito di trattamento. Chiudere il sito ricorrendo alle consuete tecniche di sutura. Smaltire l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T non utilizzato.

Usare l'iniettore per pellet OSTEASET™ con l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T in condizioni asettiche in conformità con le seguenti tecniche chirurgiche:

Posizionare l'iniettore per pellet OSTEASET™ nella cavità, nel punto in cui deve essere posizionato l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T. Usare dapprima lo stantuffo a metà lunghezza per cominciare a erogare i primi 25 pellet nella cavità ossea. Erogare i pellet rimanenti usando lo stantuffo per l'intera lunghezza. Spingere delicatamente gli stantuffi usando la pressione della mano per erogare l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T nel sito

da trattare. Se necessario, è possibile flettere la punta della siringa da 10° a 15° gradi per facilitare l'erogazione in una cavità ossea. Introdurre gentilmente l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T nel sito da trattare. Rimuovere il materiale in eccesso dal sito di trattamento. Chiudere il sito ricorrendo alle consuete tecniche di sutura. Smaltire l'innesto osseo sostitutivo OSTEASET™ T non utilizzato e l'iniettore monouso per pellet OSTEASET™.

Avvertenza: non forzare l'iniettore in nessuna cavità e non cercare di flettere in eccesso l'iniettore.

Non esercitare una forza eccessiva sull'asta né usarla come trequarti.

Avvertenza: prima di usare questo prodotto, leggere attentamente la sezione *TOBRAMICINA SOLFATO* contenuta nell'inserito in dotazione con questa confezione.

Avvertenza: non usare il presente dispositivo se la fiala in vetro è incrinata o rotta.

TOBRAMICINA SOLFATO STERILE (USP)

Avvertenze

Pazienti trattati con iniezione di tobramicina solfato (USP) e altri aminoglicosidi devono essere tenuti sotto osservazione clinica, poiché questi farmaci possiedono una tossicità potenziale che potrebbe causare ototossicità e nefrotossicità.

Si può verificare neurotossicità che si manifesta come ototossicità sia uditoria che vestibolare. I cambiamenti a livello uditivo sono irreversibili, generalmente bilaterali e possono essere parziali o totali. Si possono verificare deterioramento dell'ottavo nervo e nefrotossicità, principalmente in pazienti che già in precedenza presentavano danno renale e in coloro affetti da funzione renale normale ma ai quali vengono somministrati aminoglicosidi per periodi più lunghi o in dosi più elevate di quelle consigliate. Tra le altre manifestazioni di neurotossicità si può avere intorpidimento, formicolio cutaneo, contrazioni muscolari e

convulsioni. Il rischio di sordità causata da aminoglicoside aumenta con il grado di esposizione sia a picchi alti che alte depressioni nelle concentrazioni sieriche. Quei pazienti che sviluppano danno cocleare potrebbero non presentare nessun sintomo durante la terapia, che li avverta della tossicità per l'ottavo nervo. Parziale o totale sordità bilaterale irreversibile potrebbe in tale caso continuare a svilupparsi dopo la sospensione del farmaco.

In casi rari, la nefrotossicità potrebbe non divenire apparente fino ai primi giorni dopo la fine della terapia. La nefrotossicità indotta da aminoglicoside è normalmente reversibile.

Nei pazienti con disfunzione renale nota o sospetta e in coloro la cui funzione renale è inizialmente normale ma che mostrano segni di disfunzione renale durante la terapia, la funzione renale e quella dell'ottavo nervo devono essere attentamente monitorate. Picchi e depressioni nelle concentrazioni sieriche di aminoglicosidi dovrebbero essere monitorati periodicamente durante la terapia per accertarsi che vengano mantenuti livelli adeguati e quindi evitare potenziali livelli tossici. Evitare concentrazioni sieriche prolungate al di sopra di 12 µg/mL. L'innalzamento del livello di depressione (al di sopra di 2 µg/mL) potrebbe indicare un accumulo di tessuto. Tale accumulo, picchi di eccessiva concentrazione, età avanzata e dosi cumulative potrebbero contribuire a ototossicità e nefrotossicità. (Vedere **Precauzioni**) L'urina deve essere esaminata per controllare che non vi sia una diminuzione della gravità specifica e un aumento di escrezione di proteine, cellule e cilindri. Urea e nitrogeno nel sangue, creatinina nel siero ed eliminazione della creatinina dovrebbero essere misurati periodicamente. Quando possibile, si raccomanda di eseguire audiogrammi seriali sui pazienti che abbiano raggiunto un'età adatta per questo test, in particolar modo se si tratta di pazienti ad alto rischio. Qualora si noti un deterioramento delle funzioni renale, vestibolare o uditiva, interrompere la somministrazione del farmaco o regolarne il dosaggio.

La tobramicina solfato (convenzione di farmacopea degli Stati Uniti (USP) deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in età infantile neonatale e prematura a causa dell'immaturità del sistema renale e del conseguente prolungamento dell'emivita del siero del farmaco.

Si raccomanda di evitare l'uso concomitante e sequenziale di altri antibiotici neurotossici e/o nefrotossici, e in particolare di altri aminoglicosidi (per es. amicacina, streptomina, neomicina, canamicina, gentamicina e paromomicina), cefaloridine, viomicina, polimixina B, colistina, cisplatina e vancomicina. Ulteriori fattori che possono aumentare il rischio del paziente sono età avanzata e disidratazione.

Gli aminoglicosidi non devono essere somministrati in concomitanza con diuretici forti, quali l'acido etacrinico e la furosemide. Alcuni diuretici possono anch'essi causare ototossicità, mentre i diuretici somministrati per via endovenosa aumentano la tossicità dell'aminoglicoside in quanto alterano le concentrazioni antibiotiche nel siero e nel tessuto.

Gli aminoglicosidi possono causare danni al feto se somministrati a donne in gravidanza (fare riferimento alle **Precauzioni**).

Descrizione

La tobramicina solfato (USP), un antibiotico idrosolubile del gruppo degli aminoglicosidi, è un derivato dell'actinomicete *Streptomyces tenebrarius*. Per regolare il pH, durante la produzione possono essere aggiunti acido solforico e/o idrossido di sodio. Il prodotto non contiene conservanti o bisolfato di sodio.

La tobramicina solfato (USP) è un O-3-amino-3-deossi- α -D-glucopiranosil-(164)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideossi- α -D-ribo-esopiranosil-(166)]-2-deossi-L-streptamina, solfato (2:5) (sale) e ha la formula chimica $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. Il peso molecolare è 1425,45.

Farmacologia clinica

Generalmente si considera che i livelli sierici terapeutici di tobramicina solfato (USP) varino da 4 a 6 $\mu\text{g/mL}$.

Tuttavia, in pazienti con funzione renale ridotta e nei neonati, la concentrazione sierica dell'antibiotico è generalmente più alta e può essere misurata per periodi più lunghi che in

adulti normali. Quindi, il dosaggio per tali pazienti deve essere regolato di conseguenza. In seguito a somministrazione parenterale, si verifica eventualmente una piccola trasformazione metabolica. La tobramicina viene eliminata quasi esclusivamente tramite filtrazione glomerulare. L'eliminazione renale è simile a quella della creatinina endogena. Gli studi di ultrafiltrazione dimostrano che non si verifica praticamente alcuna combinazione della sieroproteina. In pazienti con funzione renale normale, fino all'84% della dose è rintracciabile nell'urina dopo 8 ore e fino al 93% dopo 24 ore.

Sono state osservate concentrazioni di picco nelle urine comprese tra 75 e 100 µg/mL dopo iniezione intramuscolare di una singola dose di 1 mg/kg. Dopo vari giorni di trattamento, la quantità di tobramicina eliminata nell'urina si avvicina alla dose giornaliera somministrata. Con il deterioramento della funzione renale, rallenta l'eliminazione della tobramicina e l'accumulo del farmaco può giungere a causare il raggiungimento di livelli tossici nel sangue.

In individui normali, l'emivita del siero è di 2 ore. Esiste un rapporto inverso tra l'emivita del siero e l'eliminazione della creatina e la programmazione del dosaggio deve essere regolata secondo il grado di deterioramento renale. In pazienti sottoposti a dialisi, deve essere rimosso dal 25% al 70% della dose somministrata a seconda della durata e dal tipo di dialisi.

In seguito a somministrazione parenterale, la tobramicina può essere individuata in tessuti e fluidi corporali. Le concentrazioni individuate nella bile e nelle feci sono state normalmente basse, il che suggerisce una escrezione biliare minima. In seguito a somministrazione parenterale, la tobramicina è comparsa in bassa concentrazione nel fluido cerebrospinale. Tali concentrazioni dipendono dal dosaggio, dalla velocità di penetrazione e dal grado di infiammazione meningea. Inoltre, è stata riscontrata nello sputo, nel fluido peritoneale, nel fluido sinoviale, nei fluidi ascessuali e attraverso le membrane placentali. Le concentrazioni presenti nella corteccia renale sono di molte volte maggiori dei livelli sierici normali.

Il probenecid non influisce sul trasporto tubolare renale della tobramicina.

Microbiologia. La tobramicina agisce inibendo la sintesi della proteina nelle cellule batteriche. *Test in vitro* dimostrano che la tobramicina è un battericida.

Come descritto nella sezione **Indicazioni**, la tobramicina ha mostrato, sia *in vitro* che in infezioni cliniche di essere attiva contro la maggior parte delle specie dei seguenti organismi:

Microrganismi aerobi gram-positivi

Stafilococco aureo

Microrganismi aerobi gram-negativi

Specie *Citrobacter*

Specie *Enterobacter*

Escherichia coli

Specie *Klebsiella*

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Specie *Providencia*

Specie *Serratia*

Gli aminoglicosidi hanno un ordine ridotto di attività contro la maggior parte degli organismi gram-positivi, inclusi *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e gli enterococchi.

Sebbene la maggior parte dei ceppi di enterococchi dimostri una certa resistenza *in vitro*, alcuni ceppi in questo gruppo sono sensibili. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'aminoglicoside combinato con un antibiotico che interferisca sulla sintesi della parete cellulare influisce in modo sinergico su alcuni ceppi di enterococchi. La combinazione di penicillina G e tobramicina crea un

effetto sinergico battericida *in vitro* a danno di alcuni ceppi di *Enterococcus faecalis*. Tuttavia questa combinazione non è sinergica a danno di altri organismi strettamente correlati, quali per es. *Enterococcus faecium*. La speciazione dei soli enterococchi non può essere utilizzata per prevedere la sensibilità. Si sottolinea l'importanza dei test di sensibilità e sinergismo antibiotico.

Può verificarsi la resistenza crociata tra aminoglicosidi.

Test di sensibilità

Tecniche di diffusione: i metodi quantitativi che richiedono la misurazione dei diametri delle zone offrono le migliori stime della sensibilità dei batteri agli agenti antimicrobici. Una procedura di questo tipo è quella approvata dal Comitato nazionale statunitense per gli standard di laboratorio clinico (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS).² Questo metodo è stato raccomandato per l'uso con i dischi per testare la sensibilità alla tobramicina. L'interpretazione prevede la correlazione dei diametri ottenuti nel test a dischi con concentrazioni inibitorie minime (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) per la tobramicina.

Le analisi di laboratorio che riportino risultati del test di sensibilità a singolo disco con un disco di tobramicina da 10- μ g devono essere interpretati secondo i criteri seguenti:

<u>Diametro zona (mm)</u>	<u>Interpretazione</u>
≥ 15	(S) Sensibile
13-14	(I) Intermedio
12	(R) Resistente

Il risultato "Sensibile" indica che è probabile che il patogeno venga inibito da livelli ematici generalmente conseguibili. Il risultato "Intermedio" indica che l'organismo sarebbe sensibile in caso di somministrazione di un dosaggio elevato o se l'infezione è confinata ai tessuti e ai fluidi in cui si

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.

ottengono livelli antimicrobici elevati. Il risultato "Resistente" indica l'improbabilità che le concentrazioni conseguibili siano inibitorie, e per tanto è consigliabile la selezione di una terapia alternativa.

Le procedure standardizzate richiedono l'uso di organismi di controllo di laboratorio. Il disco di tobramicina da 10- μ g deve dare i seguenti diametri di zona:

<u>Organismo</u>	<u>Diametro zona (mm)</u>
<i>E. coli</i> ATCC 25922	18-26
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	19-26
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19-29

Tecniche di diluizione: i metodi di diluizione in terreno di coltura e agar, come quelli raccomandati dal NCCLS³ possono essere utilizzati per determinare le concentrazioni inibitorie minime (MIC) di tobramicina. I risultati del test MIC devono essere interpretati secondo i criteri seguenti:

<u>MIC (μg/mL)</u>	<u>Interpretazione</u>
≤ 4	(S) Sensibile
8	(I) Intermedio
≥ 16	(R) Resistente

Come nel caso dei metodi di diffusione standard, le procedure di diluizione richiedono l'uso di organismi di controllo di laboratorio. Il reagente di laboratorio della tobramicina deve fornire i seguenti valori MIC:

<u>Organismo</u>	<u>Gamma MIC (μg/mL)</u>
------------------	---

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.

<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8,0-32,0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25-1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0,12-1
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12-1

Indicazioni e uso

La tobramicina solfato (USP) è indicata per il trattamento di infezioni batteriche gravi causate da ceppi sensibili dei microrganismi designati nelle malattie seguenti:

Infezioni ossee causate da *P. aeruginosa*, *Proteus* spp (di indole positiva e negativa), *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp e *S. aureus*

La tobramicina può essere presa in considerazione in caso di gravi infezioni da stafilococco su soggetti per i quali la penicillina o altri farmaci potenzialmente meno tossici sono controindicati e se il test di sensibilità batterica e il giudizio clinico ne indicano l'uso.

Le colture batteriche devono essere ottenute prima e durante il trattamento per isolare e identificare gli organismi eziologici e testarne la sensibilità alla tobramicina. Se i test di sensibilità dimostrano che gli organismi causativi sono resistenti alla tobramicina, si raccomanda di intraprendere una terapia alternativa appropriata. Nei pazienti per i quali si sospetta un'infezione gram-negativa grave e potenzialmente letale, inclusi i pazienti per i quali potrebbe essere indicata la terapia concomitante con penicillina o cefalosporina e un aminoglicoside, il trattamento con tobramicina solfato (USP) può essere iniziato anche prima dell'ottenimento dei risultati del test di sensibilità. La decisione in merito alla continuazione della terapia con tobramicina deve essere basata sui risultati degli studi di sensibilità sulla gravità dell'infezione e sugli importanti concetti aggiuntivi discussi in precedenza nella sezione Avvertenze.

Controindicazioni

L'ipersensibilità a qualsiasi aminoglicoside costituisce una controindicazione all'uso della tobramicina. Un'anamnesi di ipersensibilità o reazioni tossiche gravi agli aminoglicosidi può costituire una controindicazione all'uso di altri aminoglicosidi a causa della sensibilità crociata nota di pazienti ai farmaci di questa classe.

Avvertenze

Fare riferimento alla sezione Avvertenze nelle pagine precedenti.

Precauzioni

I campioni di siero e urina per l'esame devono essere raccolti durante la terapia, secondo quanto raccomandato nella sezione Avvertenze. È necessario monitorare le concentrazioni di calcio, magnesio e sodio nel siero.

Durante la terapia è necessario misurare periodicamente i livelli di picco e di depressione nel siero. Evitare concentrazioni sieriche prolungate superiori a 12 µg/mL.

L'innalzamento del livello di depressione (al di sopra di 2 µg/mL) potrebbe indicare un accumulo di tessuto. Tali accumuli, l'età avanzata e il dosaggio cumulativo possono contribuire all'ototossicità e alla nefrotossicità. È particolarmente importante monitorare accuratamente i livelli nel siero nei pazienti che presentano insufficienza renale nota.

Se la struttura non è dotata di programmi di dosaggio farmacocinetico computerizzati, è importante che i livelli monitorati nel siero siano costanti per il singolo paziente. I dosaggi del livello nel siero possono essere particolarmente utili per il monitoraggio di pazienti gravemente malati che presentino funzione renale mutevole o la cui infezione sia causata da organismi meno sensibili o ai quali sia stato somministrato il dosaggio massimo.

Sono stati riportati casi di blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria su gatti ai quali era stato somministrato un dosaggio molto elevato di tobramicina (40 mg/kg). La possibilità

dell'occorrenza di casi di apnea prolungata o secondaria deve essere presa in considerazione se la tobramicina viene somministrata a pazienti sottoposti ad anestesia ai quali siano inoltre somministrati agenti di blocco neuromuscolare quali la succinilcolina, tubocurarina o decametonio, oppure a pazienti sottoposti a ingenti trasfusioni di sangue con citrato. Qualora si verifichi un blocco neuromuscolare, è possibile risolverlo tramite la somministrazione di sali di calcio.

È stata dimostrata l'allergenicità crociata tra gli aminoglicosidi.

Nei pazienti che presentino ustioni estese potrebbero verificarsi farmacocinetiche alterate che potrebbero causare concentrazioni ridotte di aminoglicosidi nel siero. In tali pazienti trattati con tobramicina solfato (USP), la misurazione della concentrazione nel siero è particolarmente importante quale base per la determinazione del dosaggio appropriato.

I pazienti anziani possono presentare una funzione renale ridotta che potrebbe non essere evidente nei risultati dei test di routine, quali BUN o creatinina sierica. La determinazione del tasso di smaltimento della creatinina potrebbe essere più utile. In tali pazienti è particolarmente importante il monitoraggio della funzione renale durante il trattamento con aminoglicosidi.

Una maggiore incidenza di nefrotossicità è stata riportata a seguito della somministrazione concomitante di antibiotici aminoglicosidici e cefalosporine.

Gli aminoglicosidi devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che presentino disfunzioni muscolari, quali miastenia grave o parkinsonismo, in quanto tali farmaci possono aggravare la debolezza dei muscoli a causa degli effetti potenziali analoghi al curaro sulla funzione neuromuscolare.

Gli aminoglicosidi possono essere assorbiti in quantità significative dalle superfici corporee dopo l'irrigazione e l'applicazione topica e possono causare neurotossicità e nefrotossicità.

Si avvisano i medici che sono stati riportati casi di necrosi maculare a seguito della somministrazione di aminoglicosidi, inclusa la tobramicina, tramite tali vie.

Fare riferimento alla sezione **Avvertenze** in merito all'uso concomitante di diuretici forti e all'uso concomitante e sequenziale di altri farmaci neurotossici o nefrotossici.

L'inattivazione della tobramicina e di altri aminoglicosidi da parte di antibiotici di tipo β -lattamico (penicilline o cefalosporine) è stata dimostrata *in vitro* e nei pazienti con insufficienza renale grave. Tale inattivazione non è stata rilevata nei pazienti con funzione renale normale ai quali sono stati somministrati i farmaci per vie di somministrazione separate.

La terapia con tobramicina può causare una sovracrescita di organismi non sensibili. In tal caso si consiglia di iniziare una terapia appropriata.

Gravidanza - categoria D: gli aminoglicosidi possono causare danni al feto se somministrati a donne in gravidanza. Gli antibiotici aminoglicosidici attraversano la placenta; sono stati riportati diversi casi di sordità congenita bilaterale irreversibile totale nei bambini alle cui madri è stata somministrata streptomina durante la gravidanza. Non sono stati riportati effetti collaterali gravi per la madre, il feto o il neonato nel trattamento di donne in gravidanza con altri aminoglicosidi. Se la tobramicina viene somministrata a una donna in gravidanza o se la paziente scopre di esser in stato di gravidanza durante il trattamento con tobramicina, è necessario informare la paziente dei potenziali rischi per il feto.

Reazioni avverse

Neurotossicità: sono state notate reazioni avverse sia sul ramo vestibolare dell'ottavo nervo, che su quello uditivo, particolarmente in pazienti che ricevono dosaggi alti oppure terapia prolungata, in coloro ai quali sono stati precedentemente somministrati corsi di terapia con un farmaco ototossico e in casi di disidratazione. I sintomi includono capogiri, vertigini, tinnito, rombo nelle orecchie e perdita di udito. La perdita di udito è solitamente irreversibile e si manifesta inizialmente con la diminuzione dell'acutezza dei toni alti. La tobramicina e la gentamicina solfati presentano potenziali ototossici strettamente analoghi.

Nefrotossicità: sono stati riportati mutamenti della funzione renale, come dimostrato dall'aumento dei valori BUN, NPN e creatinina sierica, nonché dall'oliguria, cilindruria e proteinuria aumentata, specialmente nei pazienti con anamnesi di disfunzione renale trattati per periodi più lunghi o con dosaggi più elevati rispetto a quanto raccomandato. Si possono verificare effetti renali avversi in pazienti che presentano, all'inizio del trattamento, una normale funzione renale.

Studi clinici e studi su animali da laboratorio hanno condotto a comparare il potenziale nefrotossico della tobramicina e quello della gentamicina. In alcuni degli studi clinici e negli studi su animali, la tobramicina ha causato nefrotossicità significativamente meno frequente della gentamicina. In altri studi clinici, non è stata riscontrata una differenza significativa nell'incidenza di nefrotossicità tra la tobramicina e la gentamicina.

Altri effetti avversi riportati che potrebbero essere causati dalla tobramicina solfato (USP) includono anemia, granulocitopenia e trombocitopenia, così come febbre, irritazione cutanea, prurito, orticaria, nausea, vomito, diarrea, cefalea, letargia, confusione mentale e disorientamento. Le anomalie di laboratorio potenzialmente correlate alla tobramicina solfato (USP) includono l'aumento della transaminasi sierica (AST, ALT), l'aumento di LDH e bilirubina, la diminuzione di calcio, sodio e potassio nel siero nonché leucopenia, leucocitosi ed eosinofilia.

Dosaggio eccessivo

Segni e sintomi: la gravità dei segni e dei sintomi in seguito a un dosaggio eccessivo di tobramicina dipendono dalla dose somministrata, dalla funzione renale del paziente, dallo stato di idratazione, dall'età e dalla possibilità o meno che siano stati somministrati allo stesso tempo altri farmaci con tossicità simili. La tossicità può verificarsi in pazienti trattati per più di 10 giorni, con una somministrazione superiore a 5 mg/kg al giorno per pazienti adulti e superiore a 7,5 mg/kg al giorno o nei pazienti con funzione renale ridotta il cui dosaggio non sia stato regolato in modo adeguato.

La nefrotossicità a seguito di somministrazione parenterale di un aminoglicoside è più strettamente correlata all'area inferiore alla curva della concentrazione del siero rispetto al grafico temporale. La nefrotossicità è più probabile se le concentrazioni di depressione nel sangue scendono al di sotto di 2 µg/mL ed è inoltre proporzionale alla concentrazione media nel sangue. I pazienti anziani, con funzione renale anormale e sottoposti a terapia con altri farmaci nefrotossici o il cui volume ematico sia scarso sono soggetti a un maggiore rischio di sviluppare una necrosi tubolare acuta. Tossicità uditive e vestibolari sono state associate al sovradosaggio di aminoglicoside. Tali tossicità si verificano in pazienti trattati per oltre 10 giorni, in pazienti con funzione renale anormale, in pazienti disidratati o in pazienti sottoposti a medicazioni con tossicità uditive aggiuntive. Con il procedere dell'ototossicità, tali pazienti possono non presentare segnali o sintomi o possono sperimentare capogiri, tinnito, vertigini e perdita dell'acutezza dei toni alti. I segnali e i sintomi dell'ototossicità possono non verificarsi fino a un periodo prolungato anche oltre l'interruzione della somministrazione del farmaco.

A seguito della somministrazione di aminoglicosidi possono verificarsi blocchi neuromuscolari e paralisi respiratoria. Il blocco neuromuscolare, l'insufficienza respiratoria e la paralisi respiratoria prolungata possono verificarsi più frequentemente nei pazienti che presentano miastenia grave o morbo di Parkinson. La paralisi respiratoria prolungata può inoltre verificarsi nei pazienti sottoposti alla somministrazione di decametonio, tubocurarina o succinilcolina. In caso di blocco neuromuscolare, per risolvere il problema è sufficiente somministrare sali di calcio, ma potrebbe essere necessaria l'assistenza meccanica.

In caso di ingestione di tobramicina, la tossicità è meno probabile in quanto gli aminoglicosidi non vengono assorbiti in grandi quantità se il tratto gastrointestinale è intatto.

Trattamento: In tutti i casi di sospetto dosaggio eccessivo, contattare il Centro anti-veleni di zona, che potrà fornire le informazioni più aggiornate sul trattamento di dosaggio eccessivo. Questa raccomandazione viene fatta perché, generalmente, le informazioni riguardanti il trattamento di overdose possono cambiare più rapidamente dei foglietti informativi contenuti nella confezione.

Nel gestire un dosaggio eccessivo, considerare la possibilità di dosaggio eccessivo multiplo di farmaci, interazione tra farmaci e cinetica insolita del farmaco nel paziente.

L'intervento iniziale per una dose eccessiva di tobramicina consiste nello stabilire un passaggio d'aria e di assicurare ossigenazione e ventilazione. In caso di paralisi respiratoria devono essere iniziate immediatamente manovre di resuscitazione.

I pazienti che abbiano ricevuto una dose eccessiva di tobramicina e che abbiano una funzione renale normale devono essere adeguatamente idratati per mantenere un'uscita di urina dai 3 ai 5 mL/kg/hr. Equilibrio dei fluidi, clearance della creatina e livelli plasmatici della tobramicina devono essere monitorati attentamente fin quando i livelli sierici di tobramicina non scendono al di sotto di 2 µg/mL.

In pazienti nei quali l'emivita di eliminazione sia maggiore di 2 ore o nei quali la funzione renale sia anormale, potrebbe essere necessaria una terapia più aggressiva. In tali pazienti, l'emodialisi può essere di giovamento.

G. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

I prodotti per l'**innesto osseo sostitutivo OSTEOSET™ T** devono essere conservati in un ambiente pulito e asciutto e devono essere protetti dalla luce solare e da temperature estreme. L'innesto osseo sostitutivo 15 °C/25 °C – 59 °F/77 °F. **OSTEOSET™ T** deve essere conservato a 15 °C/25 °C-59 °F/77 °F.