

**PRODUTOS DE ENXERTO ÓSSEO OSTEOSET™ T**

150826-2

Os seguintes idiomas estão incluídos nesta embalagem:English (en)
Español (es)Deutsch (de)
Italiano (it)Nederlands (nl)
Português (pt)Français (fr)
Türkçe (tk)Visite o nosso website www.wright.com para outros idiomas.Em seguida, clique na opção **Prescribing Use** (informações de prescrição).**Para informações adicionais e traduções contacte o fabricante ou o distribuidor local.**

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

* A marcação de conformidade CE é aplicada por número de catálogo e aparece no rótulo exterior, se aplicável.

Rx ONLY

2

Junho de 2018
Impresso nos EUA

Aviso ao cirurgião principal
INFORMAÇÃO CLÍNICA IMPORTANTE
WRIGHT MEDICAL
PRODUTOS DE ENXERTO ÓSSEO OSTEOSET™ T
(150826-2))

SÍNTESE:

- I. INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE O PRODUTO**
 - A. INDICAÇÕES**
 - B. CONTRA-INDICAÇÕES**
 - C. POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES**
 - D. PRECAUÇÕES**
 - E. REACÇÕES ADVERSAS**
 - F. MANUSEAMENTO E ESTERILIZAÇÃO**
 - G. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO**

I. INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE O PRODUTO

O substituto de enxerto ósseo OSTEOSET™ T é produzido a partir de sulfato de cálcio de classe médica, incluindo cerca de 4% de sulfato de tobramicina e ácido esteárico como um auxiliar para a preparação de comprimidos.¹ Este produto é fornecido esterilizado

¹ ~~para~~ Baseado na carga nominal, -10%/+20%

utilização num único paciente. As pastilhas biodegradáveis e radiopacas são utilizadas para preencher cavidades ósseas e são reabsorvidas em cerca de 30 a 60 dias, quando utilizadas de acordo com a etiquetagem. A acção do sulfato de tobramicina (ou seja, reduzir a possibilidade de infecção durante a intervenção cirúrgica) é auxiliar às propriedades de preenchimento de cavidades ósseas da pastilha.

ADVERTÊNCIA: antes de utilizar este produto, leia atentamente a secção sobre **SULFATO DE TOBRAMICINA, USP** deste folheto informativo para obter informações importantes relativas a **ADVERTÊNCIAS, PRECAUÇÕES, CONTRA-INDICAÇÕES e REACÇÕES ADVERSAS** ao sulfato de tobramicina.

O injector de pastilhas OSTEASET™ é um aparelho biocompatível e descartável em polipropileno fornecido pré-carregado e pré-esterilizado para utilização num único paciente. O injector permite um posicionamento controlado, preciso e eficiente das pastilhas de substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T. O injector descartável proporciona o mecanismo ideal para o posicionamento cuidadoso de cada pastilha.

A. INDICAÇÕES

O substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T destina-se a ser acondicionado cuidadosamente em cavidades que não sejam sujeitas a apoio de cargas em ossos longos. Estas cavidades ósseas podem ser defeitos ósseos cirurgicamente criados, defeitos ósseos criados na sequência de lesões traumáticas do osso ou osteomielite. As pastilhas proporcionam um produto de preenchimento de cavidades ósseas que é reabsorvido e é substituído por osso durante o processo de regeneração.

O injector de pastilhas OSTEASET™ está indicado para utilização com o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T. O injector de pastilhas é fornecido pré-carregado e distribuído uma dose controlada de pastilhas de substituição de enxerto ósseo OSTEASET™ T directamente em regiões específicas para preencher cavidades ou fendas ósseas. O injector de pastilhas foi concebido para ser minimamente invasivo, podendo distribuir material de enxerto ósseo através de aberturas para cavidades ósseas de pequena dimensão.

B. CONTRA-INDICAÇÕES

O substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T está contra-indicado:

- Quando o dispositivo se destina a ser utilizado como apoio estrutural em osso com apoio de carga;
- Pacientes não cooperativos que não sigam ou não sejam capazes de seguir as instruções do pós-operatório, incluindo pessoas toxicodependentes e/ou alcoólatras;
- Hipercalcemia;
- Situações em que a cobertura intra-operatória de tecidos moles não esteja planeada ou não seja possível.

Além disso, o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T está relativamente contra-indicado para as seguintes situações, devido à adição de sulfato de tobramicina. As situações incluem:

- Hipersensibilidade a qualquer aminoglicosídeo;
- Doença vascular ou neurológica periférica grave;
- Deficiência renal;
- Diabetes incontrolada;
- Gravidez;
- Bebés prematuros ou recém-nascidos a termo com uma semana ou menos de idade;
- Lactantes;
- Miastenia grave;

- O substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T não deve ser administrado em simultâneo com determinados fármacos, incluindo fármacos potencialmente fármacos ototóxicos, neurotóxicos ou nefrotóxicos;
- Surdez pré-existente do ouvido interno;
- Para pacientes com doença óssea degenerativa grave.

Consultar a secção **SULFATO DE TOBRAMICINA, USP** deste folheto informativo para obter informações mais pormenorizadas.

C. POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES

Procedimentos e técnicas cirúrgicos apropriados são a responsabilidade do profissional médico. Cada cirurgião tem de avaliar a adequação do procedimento utilizado, com base na formação e experiência médicas pessoais. Embora a Wright Medical não possa recomendar uma técnica cirúrgica em particular para todos os pacientes, uma técnica cirúrgica pormenorizada está disponível para consulta do cirurgião.

D. PRECAUÇÕES

À semelhança do que acontece com qualquer intervenção cirúrgica, deve usar-se de cuidado ao tratar pessoas com doenças pré-existentes susceptíveis de afectar o êxito da intervenção cirúrgica. Isto inclui pessoas com problemas hemorrágicos de qualquer etiologia, sujeitas a terapêutica com esteróides a longo prazo ou terapêutica com imunossuppressores. Os níveis de cálcio, magnésio e sódio devem ser monitorizados no período pós-operatório.

A segurança e a compatibilidade deste dispositivo em ambiente de RMN não foram avaliadas. Este dispositivo não foi testado em ambiente de RMN em relação ao seu aquecimento ou migração.

Utilizar este aparelho conforme fornecido e em conformidade com as informações de **MANUSEAMENTO E UTILIZAÇÃO** disponibilizadas.

E. EFEITOS ADVERSOS

Os possíveis efeitos adversos incluem, mas não se limitam a:

- Complicações de lesões incluindo hematoma, escoamento do local, fractura óssea, infecção e outras complicações que sejam possíveis com qualquer intervenção cirúrgica;
- Fractura ou extrusão do substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T, com ou sem produção de resíduos de partículas;
- Deformação do osso no local;
- Desenvolvimento biológico ósseo interno incompleto, ou a ausência do mesmo, nas cavidades ósseas;
- Ensaios in vitro sugerem que elevadas concentrações locais sustentadas de tobramicina podem afectar a taxa de formação de osteoblastos e a regeneração óssea;
- Hipercalcemia transitória.

Na eventualidade de uma reacção adversa grave à tobramicina, pode ser necessária uma segunda intervenção cirúrgica para retirar quaisquer pastilhas remanescentes.

Para possíveis reacções adversas relacionadas com o sulfato de tobramicina, consultar REACÇÕES ADVERSAS na secção SULFATO DE TOBRAMICINA, USP deste folheto informativo.

UTILIZAÇÃO MÁXIMA

A utilização máxima recomendada de substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T para um adulto com uma função renal normal é de 4 pastilhas/kg ao utilizar as pastilhas de 4,8 mm. Uma utilização superior a este valor pode dar origem a uma elevação dos níveis de tobramicina no soro acima dos níveis máximos recomendados. (Consulte a secção sobre

sulfato de tobramicina deste folheto informativo.) Um tratamento sistémico simultâneo com sulfato de tobramicina ou quaisquer outros antibióticos neurotóxicos e/ou nefrotóxicos, particularmente aminoglicosídeos, deve ser evitado.

Quadro 1: Directrizes de utilização máxima para adultos com uma função renal normal

Para pacientes com um peso de:		Quantidade máxima de pastilhas de 4,8 mm
em quilogramas	em libras	
40	88	160
50	110	200
60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

Se a utilização máxima de substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T for insuficiente em volume para preencher a cavidade óssea, o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ normal pode ser misturado com o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T para criar o volume necessário de material para preencher a cavidade.

F. MANUSEAMENTO E ESTERILIZAÇÃO

Utilizar este aparelho conforme fornecido e em conformidade com as informações de **MANUSEAMENTO E UTILIZAÇÃO** disponibilizadas.

MANUSEAMENTO E UTILIZAÇÃO

O substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T e o injector de pastilhas OSTEASET™ com pastilhas de substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T são fornecidos esterilizados e devem ser considerados estéreis, salvo se o acondicionamento interno tiver sido aberto ou estiver danificado. Este produto não deve ser reesterilizado. Este produto destina-se a ser utilizado num único paciente e nunca deve ser reutilizado. Os dispositivos identificados como “exclusivamente para utilização única” nunca deverão ser utilizados. A reutilização destes dispositivos poderá causar lesões graves no doente. Exemplos dos perigos relacionados com a reutilização destes dispositivos incluem, entre outros: degradação significativa do desempenho do dispositivo, infecção cruzada e contaminação. Utilize os produtos de substituição óssea OSTEASET™ T assepticamente de acordo com a seguinte técnica cirúrgica:

Acondicionar cuidadosamente o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T no local de tratamento. Evitar o preenchimento em excesso de cavidades ósseas ou a compressão do local de tratamento. Suturar o local ao utilizar técnicas normalizadas de suturação. Descartar qualquer substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T não utilizado.

Utilizar o injector de pastilhas OSTEASET™ com o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T de forma asséptica, de acordo com a seguinte técnica cirúrgica:

Colocar o injector de pastilhas OSTEASET™ na cavidade onde pretende que seja colocado o substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T. Começar com o êmbolo de semi-comprimento para dar início à distribuição das primeiras 25 pastilhas na cavidade óssea. Distribuir as pastilhas restantes com o êmbolo de comprimento integral. Pressionar cuidadosamente os êmbolos utilizando a pressão da mão para distribuir o substituto de enxerto ósseo

OSTEOSET™ T no local de tratamento. Se necessário, a ponta da seringa pode flectir 10° a 15°, para facilitar a administração numa cavidade óssea. Acondicionar cuidadosamente as pastilhas de substituto de enxerto ósseo OSTEOSET™ T no local de tratamento. Retirar o material em excesso do local de tratamento. Suturar o local ao utilizar técnicas normalizadas de suturação. Descartar qualquer substituto de enxerto ósseo OSTEOSET™ T não utilizado e descartar o injectador de pastilhas OSTEOSET™ descartável.

Advertência: Não forçar o injectador para dentro de qualquer cavidade nem tentar flectir em demasia o injectador.

Não usar de força excessiva sobre a haste nem utilizar como um trocater.

Advertência: Ler atentamente a secção de *SULFATO DE TOBRAMICINA* do folheto informativo fornecido antes de utilizar este produto.

Advertência: Não utilizar este dispositivo se a ampola de vidro apresentar fendas ou estiver quebrada.

SULFATO DE TOBRAMICINA ESTERILIZADO, USP

Advertências

Pacientes tratados com injeção de sulfato de tobramicina, USP, e outros aminoglicosídeos devem estar sob estreita observação clínica, porque estes fármacos têm um potencial inerente de causar ototoxicidade e nefrotoxicidade.

É possível ocorrer neurotoxicidade, manifestada como ototoxicidade auditiva e vestibular. As alterações auditivas são irreversíveis, geralmente bilaterais e podem ser parciais ou totais. Uma debilitação do oitavo nervo e nefrotoxicidade podem desenvolver-se, principalmente em pacientes com lesões renais pré-existentes e naqueles com uma função renal normal aos quais são administrados aminoglicosídeos durante períodos de tempo mais prolongados ou

em doses mais elevadas do que os recomendados. Entre outras manifestações de neurotoxicidade podem estar entorpecimento, formigueiro, espasmos musculares e convulsões. O risco de perda de audição derivada a aminoglicosídeos aumenta com o nível de exposição a concentrações elevadas, tanto máximas como mínimas, no soro. Pacientes que desenvolvem lesões no coclear podem não apresentar sintomas durante a terapêutica para os advertir de toxicidade do oitavo nervo, e uma surdez bilateral parcial ou total irreversível pode continuar a desenvolver-se após a interrupção da toma do fármaco.

Raramente, a nefrotoxicidade pode não tornar-se aparente senão nos primeiros dias após a interrupção da terapêutica. A nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos costuma ser reversível.

As funções renal e do oitavo nervo devem ser estreitamente vigiadas em pacientes com deficiência renal conhecida ou suspeitada e também naqueles cuja função renal seja inicialmente normal, mas que desenvolvam sinais de disfunção renal durante a terapêutica. As concentrações máximas e mínimas de aminoglicosídeos no soro devem ser controladas periodicamente durante a terapêutica para garantir níveis adequados e evitar níveis potencialmente tóxicos. Devem ser evitadas concentrações prolongadas no soro superiores a 12 µg/mL. Níveis mínimos crescentes (superiores a 2 µg/mL) podem indicar acumulação nos tecidos. Este tipo de acumulação, concentrações máximas excessivas, idade avançada e doses cumulativas podem contribuir para ototoxicidade e nefrotoxicidade (consultar **Precauções**). A urina deve ser analisada em relação a gravidade específica reduzida e a um aumento da excreção de proteínas, células e cilindros granulosos. O azoto ureico no sangue, a creatinina no soro e a excreção de creatinina devem ser medidos periodicamente. Quando possível, recomenda-se a obtenção de audiogramas em série em pacientes com idade suficiente para serem testados, nomeadamente pacientes de alto risco. Provas de debilitação da função renal, vestibular ou auditiva requerem a interrupção do fármaco ou um ajuste da dosagem.

O sulfato de tobramicina, USP, deve ser utilizado com cuidado em bebés prematuros e

recém-nascidos devido à sua imaturidade renal e ao prolongamento resultante da semivida no soro do fármaco.

Uma utilização simultânea e sequencial de outros antibióticos neurotóxicos e/ou nefrotóxicos, particularmente outros aminoglicosídeos (por ex.: amicacina, estreptomicina, neomicina, canamicina, gentamicina e paromomicina), cefaloridina, viomicina, polimixina B, colistina, cisplatina e vancomicina, deve ser evitada. Outros factores que podem aumentar o risco para o paciente são idade avançada e desidratação.

Não devem ser administrados aminoglicosídeos em simultâneo com diuréticos fortes, como ácido etacrínico e furosemida. Determinados diuréticos, por si só, causam ototoxicidade, e diuréticos administrados por via intravenosa aumentam a toxicidade dos aminoglicosídeos, ao alterar as concentrações de antibióticos no soro e nos tecidos.

Os aminoglicosídeos podem causar lesões no feto quando administrados a mulheres grávidas (consultar **Precauções**).

Descrição

O sulfato de tobramicina, USP, um antibiótico solúvel em água do grupo dos aminoglicosídeos, é derivado do actinomicete *Streptomyces tenebrarius*. Ácido sulfúrico e/ou hidróxido de sódio podem ter sido acrescentados durante o fabrico para ajustar o pH. O produto não contém conservantes nem bissulfato de sódio.

O sulfato de tobramicina, USP, é O-3-amino-3-deoxi- α -D-glucopiranosil-(164)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxi- α -D-ribo-hexopiranosil-(166)]-2-deoxi-L-estreptamina, sulfato (2:5) (sal) e apresenta a fórmula química $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. O peso molecular é 1425,45.

Farmacologia clínica

Os níveis terapêuticos no soro de sulfato de tobramicina, USP, são geralmente considerados como se situando entre 4 e 6 $\mu\text{g/mL}$.

Contudo, em pacientes com uma função renal reduzida e em recém-nascidos, a concentração

do antibiótico no soro é geralmente mais elevada e pode ser medida durante períodos de tempo mais longos do que em adultos normais. Portanto, a dosagem para estes pacientes tem de ser ajustada em conformidade. Após a administração parentérica, verifica-se pouca, se mesmo alguma, transformação metabólica, e a tobramicina é eliminada quase exclusivamente por filtração glomerular. A excreção renal é semelhante à da creatinina endógena. Estudos de ultrafiltração demonstram que praticamente não ocorre qualquer ligação de proteínas do soro. Em pacientes com uma função renal normal, até 84% da dose é recuperável na urina em 8 horas e até 93% em 24 horas.

Foram observadas concentrações máximas na urina compreendidas entre 75 e 100 µg/mL após a injeção intramuscular de uma dose única de 1 mg/kg. Após vários dias de tratamento, a quantidade de tobramicina excretada na urina aproxima-se da dose diária administrada. Quando a função renal está debilitada, a excreção de tobramicina é reduzida, e a acumulação do fármaco pode causar níveis tóxicos no sangue.

A semivida no soro em pessoas normais é de 2 horas. Existe uma relação inversa entre a semivida no soro e a excreção de creatinina, e o plano de dosagem deve ser ajustado de acordo com o nível de deficiência renal. Em pacientes sujeitos a diálise, 25% a 70% da dose administrada pode ser eliminada, dependendo da duração e do tipo de diálise.

A tobramicina pode ser detectada em tecidos e fluidos corporais após administração parentérica. As concentrações na bÍlis e nas fezes têm sido habitualmente baixas, o que sugere uma excreção biliar mínima. A tobramicina foi detectada em concentrações baixas no fluido cérebro-espinal após administração parentérica, e as concentrações estão dependentes da dose, da taxa de penetração e do nível de inflamação das meninges. Também foi detectada em expectoração, fluido peritoneal, fluido sinovial e fluidos de abscessos, e atravessa as membranas placentárias. As concentrações no córtex renal são várias vezes superiores aos níveis normais no soro.

A probenecida não afecta o transporte tubular renal da tobramicina.

Microbiologia. A tobramicina actua ao inibir a síntese de proteínas em células bacterianas.

Testes *in vitro* demonstram que a tobramicina é bactericida.

A tobramicina demonstrou ser activa contra a maioria de estirpes dos seguintes organismos tanto *in vitro* como em infecções clínicas, conforme descrito na secção **Indicações**:

Microorganismos aeróbios gram-positivos

Staphylococcus aureus

Microorganismos aeróbios gram-negativos

Espécies de *Citrobacter*

Espécies de *Enterobacter*

Escherichia coli

Espécies de *Klebsiella*

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Espécies de *Providencia*

Espécies de *Serratia*

Os aminoglicosídeos têm uma actividade reduzida contra a maioria dos organismos gram-positivos, incluindo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e enterococos.

Embora a maioria das estirpes de enterococos evidencie resistência *in vitro*, algumas estirpes neste grupo são susceptíveis. Estudos *in vitro* demonstraram que um aminoglicosídeo combinado com um antibiótico que interfere com a síntese da parede celular afecta sinergisticamente algumas estirpes de enterococos. A combinação de penicilina G e de tobramicina resulta num efeito bactericida sinérgico *in vitro* contra determinadas estirpes

de *Enterococcus faecalis*. No entanto, esta combinação não é sinérgica contra outros organismos estreitamente relacionados, por ex. *Enterococcus faecium*. A especificação de enterococos, por si própria, não pode ser utilizada para prever a susceptibilidade. Análises de susceptibilidade e testes de sinergismo antibiótico são realçados.

Pode verificar-se uma resistência cruzada entre aminoglicosídeos.

Teste de susceptibilidade

Técnicas de difusão: os métodos quantitativos que exijam a medição de diâmetros de zona proporcionam as estimativas mais precisas de susceptibilidade de bactérias a agentes antimicrobianos. Este tipo de procedimento é o procedimento aprovado pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, comité norte-americano de normas laboratoriais clínicas).² Este método foi recomendado para utilização com discos para testar a susceptibilidade à tobramicina. A interpretação envolve uma correlação dos diâmetros obtidos no teste de discos com concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a tobramicina.

Relatórios do laboratório apresentando resultados do teste normalizado de susceptibilidade em disco único com um disco de tobramicina de 10- μ g devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

<u>Diâmetro da zona (mm)</u>	<u>Interpretação</u>
≥ 15	(S) Susceptível
13-14	(I) Intermédio
12	(R) Resistente

² National Committee for Clinical Laboratory Standards, "Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test" (normas de desempenho para o teste de susceptibilidade antimicrobiana em discos) – 5th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A5, Vol 13, No 24, NCCLS, Villanova, PA, 1993.

Um relatório de “Susceptível” indica que o agente patogénico tem probabilidades de ser inibido por níveis no sangue normalmente viáveis. Um relatório de “Intermédio” sugere que o organismo seria susceptível se fosse utilizada uma dosagem elevada ou se a infecção estiver confinada aos tecidos e fluidos nos quais são obtidos níveis antimicrobianos elevados. Um relatório de “Resistência” indica que as concentrações viáveis têm poucas probabilidades de ser inibitórias e que deve ser eleita outra terapêutica.

Procedimentos normalizados requerem a utilização de organismos de controlo em laboratório. O disco de tobramicina de 10- μ g deve apresentar os seguintes diâmetros de zona:

<u>Organismo</u>	<u>Diâmetro de 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

Técnicas de diluição: métodos de diluição em caldo e ágar, como os recomendados pelo NCCLS,³ podem ser utilizados para determinar as concentrações inibitórias mínimas (CIM) de tobramicina. Os resultados do teste de CIM deve ser interpretado de acordo com os seguintes critérios:

<u>CIM (μg/mL)</u>	<u>Interpretação</u>
≤ 4	(S) Susceptível
8	(I) Intermédio
≥ 16	(R) Resistente

3 National Committee for Clinical Laboratory Standards, “Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically” (métodos para a diluição de testes de susceptibilidade antimicrobiana para bactérias que se desenvolvem em meios aeróbios) – 3rd ed. Approved Standard NCCLS Document M7-A3, Vol 13, no 25, NCCLS, Villanova, PA, 1993.

Tal como acontece com métodos normalizados de difusão, os procedimentos de diluição requerem a utilização de organismos de controlo em laboratório. Um reagente de laboratório à tobramicina deve apresentar os seguintes valores de CIM:

<u>Organismo</u>	<u>Varição de CIM (µg/mL)</u>
<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

Indicações e utilização

O sulfato de tobramicina, USP, está indicado para o tratamento de infecções bacterianas graves causadas por estirpes susceptíveis dos microorganismos designados nas doenças abaixo:

Infecções ósseas causadas por espécies de *P. aeruginosa*, *Proteus* (índole positiva e índole negativa), espécies de *E. coli*, *Klebsiella*, espécies de *Enterobacter* e *S. aureus*

A tobramicina pode ser considerada em infecções estafilocócicas graves, quando a penicilina ou outros fármacos potencialmente menos tóxicos estão contra-indicados e quando os testes de susceptibilidade bacteriana e a consideração clínica indicam a sua utilização.

Devem ser obtidas culturas bacterianas antes e durante o tratamento, no sentido de isolar e identificar organismos etiológicos e de testar a respectiva susceptibilidade à tobramicina. Se os testes de susceptibilidade demonstrarem que os organismos causadores são resistentes à tobramicina, deve ser instituída outra terapêutica apropriada. Em pacientes nos quais se suspeita uma infecção por organismos gram-negativos grave e potencialmente fatal, incluindo aqueles em que uma terapêutica simultânea com uma penicilina ou cefalosporina e um aminoglicosídeo possa estar indicada, o tratamento com sulfato de tobramicina, USP,

pode ser iniciado antes de serem obtidos os resultados dos estudos de susceptibilidade. A decisão para continuar a terapêutica com tobramicina deve basear-se nos resultados dos estudos de susceptibilidade, na gravidade da infecção e nos conceitos importantes adicionais debatidos na secção "Advertências" acima.

Contra-indicações

Uma hipersensibilidade a qualquer aminoglicosídeo constitui uma contra-indicação à utilização de tobramicina. Antecedentes clínicos de hipersensibilidade ou reacções tóxicas graves a aminoglicosídeos podem igualmente contra-indicar a utilização de quaisquer outros aminoglicosídeos, devido à sensibilidade cruzada conhecida de pacientes a fármacos desta classe.

Advertências

Consultar "Advertências" acima.

Precauções

Devem ser colhidas amostras de soro e urina para análise durante a terapêutica, conforme recomendado na secção "Advertências". Os níveis de cálcio, magnésio e sódio no soro devem ser controlados.

Os níveis máximos e mínimos no soro devem ser medidos periodicamente durante a terapêutica. Devem ser evitadas concentrações prolongadas superiores a 12 µg/mL.

Níveis mínimos crescentes (superiores a 2 µg/mL) podem indicar acumulação nos tecidos. Este tipo de acumulação, idade avançada e doses cumulativas podem contribuir para ototoxicidade e nefrotoxicidade. É particularmente importante controlar estreitamente os níveis no soro em pacientes com deficiência renal conhecida.

É importante que exista consistência de acompanhamento dos níveis no soro no programa individual do paciente, salvo se estiverem disponíveis programas de dosagem farmacocinética computadorizada na instituição. Estes ensaios dos níveis no soro podem ser especialmente úteis para controlar o tratamento de pacientes gravemente doentes com uma função renal alterada ou daqueles infectados com organismos menos susceptíveis ou que estão a receber a dosagem máxima.

Bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória foram relatados em gatos a receber doses muito elevadas de tobramicina (40 mg/kg). A possibilidade de apneia prolongada ou secundária deve ser considerada se a tobramicina for administrada a pacientes anestesiados que estão também a receber agentes de bloqueio neuromuscular, como succinilcolina, tubocurarina ou decametônio, ou a pacientes que recebem transfusões maciças de sangue citrado. Se ocorrer um bloqueio neuromuscular, o mesmo pode ser revertido através da administração de sais de cálcio.

Foi demonstrada uma alergenicidade cruzada entre amnioglicosídeos.

Em pacientes com queimaduras extensas, farmacocinéticos alterados podem levar a concentrações reduzidas de aminoglicosídeos no soro. Em tais pacientes tratados com sulfato de tobramicina, USP, a medição da concentração no soro é especialmente importante como base para a determinação da dosagem apropriada.

Pacientes de idade mais avançada podem apresentar uma função renal reduzida, que pode não ser evidente nos resultados de testes de rastreio de rotina, como azoto ureico no sangue ou creatinina no soro. Uma determinação da excreção de creatinina pode revelar-se mais útil. A monitorização da função renal durante o tratamento com aminoglicosídeos é particularmente importante em tais pacientes.

Foi observada uma incidência acrescida de nefrotoxicidade na sequência da administração simultânea de antibióticos aminoglicosídeos e cefalosporinas.

Os aminoglicosídeos devem ser utilizados com cuidado em pacientes com distúrbios musculares, como miastenia grave ou parkinsonismo, dado que estes fármacos podem agravar a debilidade muscular devido aos seus potenciais efeitos semelhantes ao curare sobre a função neuromuscular.

Os aminoglicosídeos podem ser absorvidos em quantidades significativas de superfícies corporais após irrigação ou aplicação local e podem causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade.

Os médicos são advertidos de que foi observada necrose macular na sequência da administração de aminoglicosídeos, incluindo tobramicina, por estas vias.

Consultar **Advertências** em relação à utilização simultânea de diuréticos fortes e à utilização simultânea e sequencial de outros fármacos neurotóxicos ou nefrotóxicos.

A inactivação de tobramicina e outros aminoglicosídeos por antibióticos do tipo β -lactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) foi demonstrada *in vitro* e em pacientes com deficiência renal grave. Tal inactivação não foi observada em pacientes com uma função renal normal aos quais foram administrados os fármacos por vias separadas de administração.

A terapêutica com tobramicina pode resultar em superdesenvolvimento de organismos não susceptíveis. Caso se verifique o superdesenvolvimento de organismos não susceptíveis, deve ser iniciada uma terapêutica apropriada.

Categoria D de gravidez: os aminoglicosídeos podem causar lesões no feto quando administrados a uma mulher grávida. Os antibióticos aminoglicosídeos atravessam a placenta, e existem vários relatos de surdez congénita bilateral total irreversível em crianças cujas mães receberam estreptomina durante a gravidez. Não foram observados quaisquer efeitos colaterais graves em mães, fetos ou recém-nascidos no tratamento de mulheres grávidas com outros aminoglicosídeos. Se a tobramicina for utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a toma de tobramicina, a mesma deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Reações adversas

Neurotoxicidade: efeitos adversos tanto sobre o ramo vestibular como auditivo do oitavo nervo foram observados, especialmente em pacientes a receber doses elevadas ou uma terapêutica prolongada, naqueles a quem foram administradas doses anteriores de terapêutica com uma ototoxina, e em casos de desidratação. Os sintomas incluem tonturas, vertigens, zumbidos nos ouvidos e perda de audição. A perda de audição é geralmente irreversível e manifesta-se inicialmente pela diminuição da percepção de tons agudos. Os sulfatos de tobramicina e gentamicina correspondem-se estreitamente no que respeita a potencial ototóxico.

Nefrotoxicidade: foram observadas alterações da função renal, conforme demonstrado por níveis crescentes de azoto ureico no sangue, azoto não proteico e creatinina no soro e por oligúria, cilindrúria e proteinúria acrescida, especialmente em pacientes com antecedentes de deficiência renal que são tratados durante períodos mais prolongados de tempo ou com doses mais elevadas do que os recomendados. Podem ocorrer efeitos renais adversos em pacientes com uma função renal inicial normal.

Estudos clínicos e estudos em animais experimentais foram levados a cabo para comparar o potencial nefrotóxico da tobramicina e gentamicina. Em alguns dos estudos clínicos e nos estudos em animais, a tobramicina causou nefrotoxicidade com uma frequência significativamente menor do que a gentamicina. Em alguns outros estudos clínicos, não foi encontrada qualquer diferença significativa na incidência de nefrotoxicidade entre a tobramicina e a gentamicina.

Outras reações adversas observadas possivelmente relacionadas com o sulfato de tobramicina, USP, incluem anemia, granulocitopenia e trombocitopenia; e febre, erupção cutânea, prurido, urticária, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, letargia, confusão mental e desorientação. As anomalias laboratoriais possivelmente relacionadas com o sulfato de tobramicina, USP, incluem transaminases aumentadas no soro (AST, ALT); níveis aumentados

de LDH e bilirrubina no soro; níveis reduzidos de cálcio, magnésio, sódio e potássio no soro; e leucopenia, leucocitose e eosinofilia.

Sobredosagem

Sinais e sintomas: a gravidade dos sinais e sintomas na sequência de uma sobredosagem de tobramicina dependem da dose administrada, da função renal, estado de hidratação e idade do paciente, e se estão ou não a ser administradas medicações com toxicidades semelhantes. Pode acontecer toxicidade em pacientes tratados durante mais de 10 dias, em adultos que recebem mais de 5 mg/kg/dia, em crianças que recebem mais de 7,5 mg/kg/dia ou em pacientes com uma função renal reduzida cuja dose não tenha sido ajustada de forma apropriada.

A nefrotoxicidade após a administração parentérica de um aminoglicosídeo está mais estreitamente relacionada com a área por baixo da curva de concentração no soro em relação ao gráfico de tempo. A nefrotoxicidade é mais provável se as concentrações mínimas no sangue não caírem abaixo de 2 µg/mL e também é proporcional à concentração média no sangue. Os pacientes de idade mais avançada, que apresentem uma função renal anormal, que estejam a receber outros fármacos nefrotóxicos ou que apresentem uma depleção de volume apresentam um maior risco de desenvolver necrose tubular aguda. As toxicidades auditiva e vestibular foram associadas a sobredosagem de aminoglicosídeos. Estas toxicidades ocorrem em pacientes tratados durante mais de 10 dias, em pacientes com uma função renal anormal, em pacientes desidratados ou em pacientes que recebem medicações com toxicidades auditivas aditivas. Estes pacientes podem não apresentar sinais ou sintomas, ou podem sentir tonturas, zumbidos nos ouvidos, vertigens e uma perda de percepção dos tons agudos à medida que a ototoxicidade evolui. Os sinais e sintomas de ototoxicidade podem não começar a surgir senão muito tempo após a interrupção do fármaco.

Bloqueio neuromuscular ou paralisia respiratória podem ocorrer na sequência da administração de aminoglicosídeos. Bloqueio neuromuscular, insuficiência respiratória e paralisia respiratória prolongada podem ocorrer mais frequentemente em pacientes com miastenia grave ou doença de Parkinson. Uma paralisia respiratória prolongada também pode ocorrer em pacientes que estejam a receber decametónio, tubocurarina ou succinilcolina. Se ocorrer um bloqueio neuromuscular, o mesmo pode ser revertido através da administração de sais de cálcio, mas pode ser necessária assistência mecânica.

Se a tobramicina for ingerida, a toxicidade será menos provável, porque os aminoglicosídeos são fracamente absorvidos a partir de um tracto gastrointestinal intacto.

Tratamento: em todos os casos de sobredosagem suspeitada, contactar o centro antivenenos da sua região para obter informações mais actualizadas sobre o tratamento da sobredosagem. Esta recomendação é apresentada porque, de um modo geral, as informações relativas ao tratamento da sobredosagem podem variar mais rapidamente do que o folheto informativo do fármaco. Na gestão da sobredosagem, considerar a possibilidade de sobredosagens de vários fármacos, a interacção entre fármacos e uma cinética de fármacos pouco habitual no seu paciente.

A intervenção inicial numa sobredosagem de tobramicina é estabelecer uma via aérea e garantir a oxigenação e a ventilação. Medidas de ressuscitação devem ser iniciadas de imediato se ocorrer uma paralisia respiratória.

Pacientes que tiverem uma sobredosagem de tobramicina e que apresentarem uma função renal normal devem ser hidratados adequadamente para manter um débito de urina de 3 a 5 mL/kg/hora. O equilíbrio de fluidos, a excreção de creatinina e os níveis de tobramicina no plasma devem ser controlados atentamente até que o nível de tobramicina no soro caia abaixo de 2 µg/mL.

Os pacientes nos quais a semivida de eliminação seja superior a 2 horas ou cuja função renal seja anormal podem requerer uma terapêutica mais agressiva. Nestes pacientes, a hemodiálise pode ser benéfica.

G. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Os produtos de substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T têm de ser armazenados num ambiente limpo e seco e protegidos da luz solar e de condições extremas de temperatura. O **substituto de enxerto ósseo OSTEASET™ T** deve ser armazenado a uma temperatura de 15 °C/25 °C.