



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.



CE 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.

B&B ONLY

June 2018

Printed in U.S.A.

TK



OSTEOSET™ T KEMİK GREFTİ ÜRÜNLERİ

150826-2

Bu paketde aşağıda belirtilen diller mevcuttur:

English (en)
Español (es)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)
Türkçe (tk)

Ek diller için web sitemizi ziyaret edin www.wright.com
Sonra **Prescribing Use** (Reçeteleme Bilgisi) seçeneğine tıklayın.

Ek bilgi ve tercüme için lütfen üretici veya yerel distribütör ile irtibat kurun.



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

*** CE-Uyumluluk İşareti katalog numarası başına uygulanır ve ilgili olduğu durumlarda dıştaki etikette görülür.**

R ONLY

Haziran 2018
A.B.D.'de basılmıştır

Ameliyatı Yapan Cerrahın Dikkatine

ÖNEMLİ TIBBİ BİLGİLER

WRIGHT MEDICAL OSTEOSET™ T KEMİK GREFTİ ÜRÜNLERİ (150826-2)

İÇİNDEKİLER:

- I. ÜRÜNE AİT GENEL BİLGİLER
 - A. ENDİKASYONLAR
 - B. KONTRAENDİKASYONLAR
 - C. OLASI KOMPLİKASYONLAR
 - D. ÖNLEMLER
 - E. ADVERS ETKİLER
 - F. KULLANIMI VE STERİLİZASYONU
 - G. SAKLAMA KOŞULLARI

I. ÜRÜNE AİT GENEL BİLGİLER

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi, tabletleme yardımcısı olarak yaklaşık % 4 Tobramisin Sülfat ve stearik asit içeren medikal sınıf kalsiyum sülfattan yapılmıştır¹. Bu ürün, tek hastanın kullanımı için

¹ Nominal yükleme bazında, % -10/% +20

steril olarak temin edilir. Kemik boşluklarını doldurmakta biyodegradable ve radyopak pelletler kullanılır, bu malzeme etiket talimatlarına uygun kullanımlarda 30-60 gün arasında dokuya absorbe olur. Tobramisin sülfatın hareketi (örn, cerrahi işlem sırasında enfeksiyon olasılığını azaltmak), peletin kemik boşluk dolgusu özelliklerine yardımcıdır.

UYARI: Bu ürünü kullanmadan önce Tobramisin Sülfata ilişkin UYARILAR, ÖNLEMLER, KONTRAENDİKASYONLAR ve OLUMSUZ ETKİLERİ öğrenmek için bu paket içeriğinin TOBRAMİSİN SÜLFAT, USP bölümünü dikkatlice okuyun.

OSTEOSET™ Pellet Enjektörü biyolojik açıdan uyumlu ve polipropilen kullanılıp atılan bir malzeme olup, tek bir hastada kullanım için önceden doldurulmuş ve sterilize edilmiş olarak gelir. Enjektör, OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkame Peletlerini kontrollü, tam ve etkin şekilde verir. Kullanılıp atılabilen bu enjektör her bir pelletin dikkatli bir şekilde yerleştirilmesi için ideal bir mekanizma sağlar.

A. ENDİKASYONLAR

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi, uzun kemiklerdeki yük taşımayan boşluklara hafifçe yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır. Bu kemik boşlukları, ameliyatla yaratılmış kemik bozuklukları, kemik üzerindeki travma sonucu ortaya çıkan kemik bozuklukları veya osteomyelit olabilir. Peletler, yeniden emilerek iyileşme sürecinde kemikle yer değiştiren bir kemik boşluk dolgusu sağlamaktadır.

OSTEOSET™ Pelet Enjektörü, OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi ile birlikte kullanım için endikedir. Pelet enjektörü önceden yüklenmiş olarak temin edilir ve kontrollü bir OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkame Peletleri dozunu kemik boşlukları veya yarıklarını dolduracak şekilde doğrudan belirli bölgelere gönderir. Pelet enjektörü, kemik grefti malzemesini küçük kemik boşluğu açıklıkları yoluyla yayabileceği yerlerde minimum invazif olacak şekilde tasarlanmıştır.

B. KONTRAENDİKASYONLAR

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi aşağıdaki durumlarda kontraendikedir:

- Cihazın yük taşıyan kemikte yapısal destek olarak düşünülmesi
- Ameliyat sonrası talimatları izlemeyen veya izleyemeyen ve zorluk çıkaran hastalar, ilaç/uyu turucu ve/veya alkol alan hastalar
- Hiperkalsemia
- Intra-operatif yumuk doku kaplaması planlanmayan veya mümkün olmayan durumlar

Ayrıca, OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi Tobramisin Sülfat ilavesi nedeniyle aşağıdaki durumlarda nispeten kontraendikedir. Bu durumlar:

- Herhangi bir aminoglikosite karşı duyarlılık
- Alkol düzeyde periferik vasküler veya nörolojik hastalık
- Renal bozukluk
- Kontrol edilemeyen diyabet
- Hamilelik
- Prematüre veya normal doğum bir haftalık veya daha az bebekler
- Emziren anneler
- Miyasteni Gravis
- OSTEOSET™ T Kemik Grefti ikamesi, potansiyel olarak ototoksik, nörotoksik veya nefrotoksik ilaçlar dahil olmak üzere belirli ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.
- İç kulakta önceden mevcut olan işitme kaybı
- Alkol dejeneratif kemik hastalığı olan hastalar için

Daha ayrıntılı bilgi için bu paket içeriğinin **TOBRAMİSİN SÜLFAT, USP** bölümüne bakın.

C. OLASI KOMPLİKASYONLAR

Uygun ameliyat işlemlerinin ve yöntemlerinin kullanılması sağlık yetkilisinin sorumluluğundadır. Her cerrah kullanılan işlemlerin uygunluğunu kişisel tıp eğitimi ve deneyimler doğrultusunda değerlendirmelidir. Wright Medical herhangi bir cerrahi yöntemin tüm hastalar için uygun olacağını tavsiye etmemekle beraber, cerrahların referans olarak kullanması amacıyla detaylı bir ameliyat yöntemi sunulmaktadır.

D. ÖNLEMLER

Her cerrahi işlemde olduğu gibi, bu işlemin başarılı olmasını etkileyebilecek bir durumun önceden var olduğu hastaların tedavisinde aşırı özen ve dikkat gösterilmelidir. Bu hastalar arasında herhangi bir etiyoloji durumunda kanama bozuklukları olanlar, uzun dönem steroid terapi görenler veya immünosupresif terapi görenler sayılabilir. Ameliyat sonrası dönemde kalsiyum, magnezyum ve sodyum seviyeleri izlenmelidir.

Bu cihaz MR ortamında güvenlik ve uyumluluk açısından değerlendirilmemiştir. Bu cihaz MR ortamında ısınma veya göçme açısından test edilmemiştir.

Bu cihazı verilen şekilde ve beraberinde gelen **TUTMA VE KULLANIM** bilgilerine göre kullanın.

E. ADVERS ETKİLER

Olası advers arasında, ancak bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, şunlar gösterilebilir:

- Hematom, ameliyat yerinde akıntı, kemik fraktürü/çatlaması, enfeksiyon ve bir ameliyatta ortaya çıkabilecek di er komplikasyonlar da dahil olmak üzere yara yerinde olu an komplikasyonlar
- OSTEASET™ T Kemik Grefti kamesinin toz parçacıkları çıkararak veya çıkarmayarak kırılması veya dışarı çıkması

- Ameliyat yerindeki kemikte deformite
- Kemik bo lu unda kemik büyümesinin yetersiz veya tamamen eksik olması.
- n vitro testlerde, uzun süreli, yüksek lokal tobramisin konsantrasyonlarının osteoblast olumu ve kemik rejenerasyon oranını etkiledi i görülmektedir.
- Transient hiperkalsemia

Tobramisine karşı şiddetli bir olumsuz tepki olması halinde, kalan peletleri çıkarmak üzere ikinci bir cerrahi işlem gerekli olabilir.

Tobramisin Sülfatla ilgili olası olumsuz etkiler için, bu paket içeriğinin TOBRAMİSİN SÜLFAT, USP bölümündeki OLUMSUZ ETKİLER başlığına bakın.

MAKSİMUM KULLANIM

OSTEOSET™ T Kemik Grefti ikamesinin normal renal işlevi olan bir yetişkin için tavsiye edilen maksimum kullanımı, 4,8 mm peletleri kullanırken 4 pelet/kg'dir. Bu miktarın üzerindeki kullanım, Tobramisin serum seviyelerinin tavsiye edilen maksimum seviyelerin üzerine çıkarılmasına sebep olabilir. (Bu paket içeriğinin Tobramisin Sülfat bölümüne bakın.) Tobramisin sülfat ve başka bir nörotoksik ve/veya nefrotoksik antibiyotiklerle ve özellikle başka aminoglikositlerle eş zamanlı sistemik tedaviden kaçınılmalıdır.

Tablo 1: Normal Renal İşlevli Yetişkinlerde Maksimum Kullanım Yönergeleri

Hasta ağırlığı:		Maksimum 4,8 mm Pelet sayısı
kg olarak	pound olarak	
40	88	160
50	110	200

60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesinin maksimum oranda kullanımı hacim olarak kemik boşluğu doldurmaya yeterli değilse, standart OSTEOSET™ Kemik Grefti İkamesi boşluğu dolduracak gerekli malzeme hacmini üretmek üzere OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi ile karıştırılabilir.

F. KULLANIMI VE STERİLİZASYONU

Bu cihazı verilen şekilde ve beraberinde gelen **TAŞIMA VE KULLANIM** bilgilerine göre kullanın.

TAŞIMA VE KULLANIMI

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi ve OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkame Peletlerine sahip OSTEOSET™ Pelet Enjektörü steril olarak temin edilir ve iç ambalaj açık veya hasarlı olmadıkça steril olarak kabul edilmelidir. Bu ürün yeniden sterilize edilmemelidir. Bu ürün tek bir hastada kullanım içindir ve yeniden kullanılmaması gerekir. Sadece tek kullanımlık olarak etiketlenmiş cihazlar asla tekrar kullanılmamalıdır. Bu cihazların tekrar kullanılması hastanın ciddi şekilde zarar görmesiyle sonuçlanabilir. Bu cihazların tekrar kullanılmasıyla ilişkili tehlikeler arasında verilenlerle sınırlı olmamak üzere şunlar vardır: cihaz performansında önemli ölçüde bozulma, çapraz enfeksiyon ve kontaminasyon. OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesini aseptik olarak aşağıdaki cerrahi tekniğe göre kullanın:

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesini tedavi bölgesine hafifçe yerleştirin. Kemik boşluğunu fazla doldurmayın veya tedavi bölgesine bastırmayın. Tedavi yerini standart kapama yöntemleri kullanarak kapatın. Kullanılmamış OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesini atın:

OSTEOSET™ Pelet Enjektörünü OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi ile birlikte aseptik olarak aşağıdaki cerrahi tekniğe uygun olarak kullanın:

OSTEOSET™ Pelet Enjektörünü, OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesini yerleştirmek istediğiniz boşluğa getirin. İlk 25 peleti kemik boşluğuna koymak için plenserin uzunluğunun yarısıyla başlayın. Plenserin tamamını kullanarak kalan peletleri de yerleştirin. OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesini tedavi bölgesine doğru yaydırmak üzere el basıncı kullanarak plenserleri hafifçe ittirin. Gerekirse, şırınganın ucu kemik boşluğuna girecek şekilde 10° - 15° derece esneyebilir. OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesi Peletlerini tedavi bölgesine hafifçe yerleştirin. Tedavi alanında kalan fazladan malzemeleri temizleyin. Tedavi yerini standart kapama yöntemleri kullanarak kapatın. Kullanılmamış OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamesini atın ve kullanıldıktan sonra atılabilen OSTEOSET™ Pelet Enjektörünü de atın.

Uyarı: Enjektörü herhangi bir boşluğa doğru zorlamayın veya enjektörü fazla esnetmeye çalışmayın. Çubuk üzerine fazla güçle bastırmayın veya trokar gibi kullanmayın.

Uyarı: Bu ürünü kullanmadan önce bu paket içeriğinin TOBRAMİSİN SÜLFAT bölümünü dikkatlice okuyun.

Uyarı: Cam şişe çatlaksa veya kırılmışsa bu cihazı kullanmayın.

STERİL TOBRAMİSİN SÜLFAT, USP

Uyarılar

Tobramsin Sülfat Enjeksiyonu, USP ve başka amino glikositlerle tedavi edilen hastalar yakın klinik

gözlem altında tutulmalıdır, çünkü bu ilaçlar doğal olarak ototoksisite ve nefrotoksisiteye yol açma potansiyeline sahiptir.

Hem işitsel hem de vestibüler ototoksisite olarak açıklanan nörotoksisite ortaya çıkabilir. İşitsel değişiklikler geri dönülemezdir, genellikle çift taraflıdır ve kısmi ya da total olabilir. Özellikle önceden renal hasarı olan ve normal renal işlevi olan ancak uzun süreler boyunca veya tavsiye edilenin üzerinde dozlarla aminoglikositlerin uygulandığı hastalarda olmak üzere, sekizinci sinir bozukluğu ve nefrotoksisite gelişebilir. Nörotoksisitenin diğer belirtileri, hissizlik, derinin karıncalanması, kas çekilmesi ve kasılmalarıdır. Aminoglikositlerin tetiklediği duyma kaybı riski, yüksek tepe noktası veya yüksek dip değer serum konsantrasyonlarına maruz kalma derecesine göre artar. Koklear hasar geliştirilen hastalar, terapi sırasında sekizinci sinir toksisitesi konusunda kendilerini uyaracak belirtileri göstermeyebilir ve ilacın kesilmesinden sonra dahi total geri dönülemez çift taraflı sağırlık devam edebilir.

Nadiren, nefrotoksisite terapinin bırakılmasından sonraki birkaç güne kadar belirgin olmayabilir. Aminoglikositlerin tetiklediği nefrotoksisite genellikle eski haline dönebilir bir durumdur.

Renal ve sekizinci sinir işlevi, renal bozukluk olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda ve ayrıca renal işlevi başta normal seyreden ancak terapi sırasında renal uyumsuzluk belirtileri geliştiren hastalarda yakından izlenmelidir. Aminoglikositlerin tepe ve dip serum konsantrasyonları, yeterli seviyelerin sağlanması ve potansiyel olarak zehirli seviyelerin önlenmesi amacıyla terapi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. 12 µg/mL üzerindeki uzun süreli serum konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır. Yükselen dip değer seviyeleri (2 µg/mL üzerinde) doku birikiminin belirtisi olabilir. Bu birikme, aşırı tepe konsantrasyonları, ilerleyen yaş ve kümülatif doz, ototoksisite ve nefrotoksisiteye katkı sağlayabilir (bkz **Önlemler**). Azalan spesifik yerçekimi ve artan protein, hücre ve kast çıkarımı konusunda idrarda tahlil yapılmalıdır. Kan üre nitrojeni, serum kreatinin ve kreatinin klirensi periyodik olarak ölçülmelidir. Uygulanabilir olması halinde, özellikle yüksek riskli hastalarda olmak üzere, test için yeterince yaşlı olan hastalarda dizisel odiogramların alınması tavsiye edilir. Renal, vestibüler veya işitsel işlevin bozukluğuna ilişkin kanıt, ilacın bırakılmasını veya dozajın ayarlanmasını gerektirir.

Tobramisin Sülfat, USP, renal olarak olgun olmamaları ve ilacın serum yarılanma süresinin uzaması nedeniyle prematüre ve yeni doğan bebeklerde dikkatli kullanılmalıdır.

Başka nerotoksik ve/veya nefrotoksik antibiyotiklerin ve özellikle başka aminoglikositler (örn, amikasin, streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin ve paromisin), sefaloridin, viomisin, polimiksin B, kolistin, sisplatin ve vankomisinin eş zamanlı ve sırayla kullanımından kaçınılmalıdır. Hasta riskini artıracabilecek diğer faktörler, ilerleyen yaş ve dehidrasyondur.

Aminoglikositler, etakrinik asit ve furosemit gibi kuvvetli diüretiklerle eş zamanlı olarak verilmemelidir. Bazı diüretikler kendileri ototoksisiteye sebep olur ve entrevenöz olarak uygulanan diüretikler serum ve dokudaki antibiyotik konsantrasyonları değiştirerek aminoglikosit toksisiteyi artırır.

Aminoglikositler bir hamile kadına uygulandığında hayati tehlikeye yol açabilir (bkz **Önlemler**).

Tanımı

Aminoglikosit grubundan suda çözünebilen bir antibiyotik olan Tobramisin Sülfat, USP, aktinomiset *Streptomyces tenebrarius*'tan elde edilmektedir. Sülfürik asit ve/veya sodyum hidrokisit, pH değerini ayarlamak üzere imalat sırasında ilave edilebilir. Ürün herhangi bir koruyucu veya sodyum bisülfat içermez.

Tobramisin Sülfat, USP: 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-streptamine, sulfate (2:5)(tuz) ve kimyasal formülü $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. Molekül ağırlığı 1425,45.

Klinik Farmakoloji

Tobramisin Sülfat'ın terapötik serum seviyeleri genel olarak 4 - 6 μ g/mL arasında kabul edilmektedir.

Ancak, azalmış renal işlevi olan hastalar ve yeni doğanlarda, antibiyotiğin serum konsantrasyonu genellikle daha yüksektir ve normal yetişkinlere göre daha uzun süreler için ölçülebilir. Bu hastalar

için dozaj da buna göre ayarlanmalıdır. Parenteral uygulamadan sonra, çok az metabolik transformasyon olabilir ve tobramisin hemen hemen sadece glomerular filtrasyon ile ortadan kaldırılır. Renal klirens, endojen kreatininki ile aynıdır. Ultrafiltrasyon çalışmaları, uygulamada serum protein bağlamasının oluşmadığını göstermektedir. Normal renal işlevi olan hastalarda, dozun en fazla % 84 kadarı 8 saat içinde ve % 93'ü 24 saat içinde idrardan geri alınabilir.

1 mg/kg'lık tek bir dozun entramüsküler olarak enjekte edilmesinden sonra 75 - 100 µg/mL arasında tepe idrar konsantrasyonları gözlenmiştir. Bir kaç günlük tedaviden sonra, idrarda boşaltılan tobramisin miktarı uygulanan günlük doza yaklaşmaktadır. Renal işlev bozulduğunda, Tobramisin boşaltımı yavaşlamaktadır ve ilacın birikmesi toksik kan seviyelerine yol açabilmektedir.

Normal bireylerde serum yarılanma süresi 2 saattir. Serum yarılanma süresi ve kreatinin klirensi arasında bir ters ilişki mevcuttur ve dozaj çizelgesi renal bozulma derecesine göre ayarlanmalıdır. Diyaliz uygulanan hastalarda, diyalizin süresi ve türüne bağlı olarak uygulanan dozun % 25 - % 70'i çıkarılabilir.

Tobramisin, parenteral uygulamadan sonra dokularda ve vücut sıvılarında tespit edilebilir. Safra ve dışkılarda bulunan konsantrasyonlar normalde düşüktür ve minimum biliyer boşaltımı göstermektedir. Tobramisin, parenteral uygulamadan sonra serebrospinal sıvının içindeki düşük konsantrasyonda bulunmuştur ve konsantrasyonlar doz, penetrasyon oranı ve meninjeal enflamasyon derecesine bağlıdır. Ayrıca balgam, peritoneal sıvı, sinoviyal sıvı ve apse sıvıları içinde bulunmuştur ve plasental zarlar içinden geçmektedir. Renal korteks içindeki konsantrasyonlar, normal serum seviyelerinden pek çok kat daha yüksektir.

Probenesid, tobramisinin renal tübül taşımasını etkilememektedir.

Mikrobiyoloji. Tobramisin, bakteri hücrelerindeki protein sentezini önleyerek etki yapar. İn vitro testler, tobramisinin bakterileri yok edici olduğunu göstermiştir.

Tobramisinin, **Endikasyonlar** bölümünde açıklandığı şekilde hem in vitro hem de klinik enfeksiyonlarda aşağıdaki organizmaların çoğu zorlamalarına karşı aktif olduğu gösterilmiştir:

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Stafilokok aureus

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Sitrobacter türleri

Enterobakter türleri

Escherichia coli

Klebsiella türleri

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia türleri

Serratia türleri

Aminoglikositler *Streptokok pyogenes*, *Streptokok pneumoniae* ve enterococci dahil olmak üzere çoğu gram-pozitif organizmalara karşı düşük bir hareket konumuna sahiptir.

Çoğu enterococci belirtileri in vitro direnç gösterse de, bu gruptaki bazı belirtiler hassastır. İn vitro çalışmalar, hücre çeperi sentezine müdahale eden bir antibiyotik ile karıştırılan bir aminoglikosidin bazı enterococcal belirtileri sinerjik olarak etkilediğini göstermiştir. Penisilin G ile tobramisin kombinasyonu, *Enterococcus faecalis*'in belirli belirtilerine karşı bir *in vitro* sinerjik bakteri yok edici etkiye sebep olmaktadır. Ancak, bu kombinasyon diğer yakından ilgili organizmalara karşı, örn., *Enterococcus faecium*, sinerjik değildir. Tek başına enterococci'nin türsel gelişimi hassasiyetin

tahmin edilmesi için kullanılmaz. Hassasiyet testi ve antibiyotik sinerjisine ilişkin testler vurgulanmaktadır.

Aminoglikositler arasında çapraz direnç görülebilir.

Hassasiyet Testleri

Difüzyon teknikleri: Bölge çaplarının ölçümüne ihtiyaç duyan nicel yöntemler, bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı hassasiyeti konusunda en doğru tahminleri vermektedir. Bu prosedürlerden birisi Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS) tarafından onaylanan prosedürdür². Bu yöntem, Tobramisin hassasiyetini test etmek üzere disklerle kullanım için tavsiye edilmektedir. Yorumlama, disk testinde elde edilen çapların tobramisin için minimum menedici konsantrasyon (MIC) ile korelasyonunu içermektedir.

Laboratuardan alınan 10-µg'lık tobramisin ile yapılan standart tek diskli hassasiyet testinin sonuçlarını veren raporlar, aşağıdaki kriterlere göre yorumlanmalıdır:

<u>Bölge Çapı (mm)</u>	<u>Yorumlama</u>
≥15	(S) Hassas
13-14	(I) Orta
12	(R) Dirençli

Bir "Hassas" raporu, patojenin genel olarak başarılabilir kan seviyeleri tarafından engellenebileceğini göstermektedir. Bir "Orta" raporu, yüksek dozaj kullanılması veya enfeksiyonun yüksek antimikrobiyal seviyelerin elde edildiği dokular ve sıvılarla sınırlı tutulması halinde organizmanın

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. (Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi, antimikrobiyal disk hassasiyeti testi için performans standartları -5. ed. Onaylanan Standart NCCLS Belgesi M2-A5, Cilt 13, No 24, NCCLS, Villanova, PA, 1993.)

hassas olduğunu ileri sürmektedir. Bir "Direnç" raporu, başarılılabir konsantrasyonların menedici olabileceğini ve diğer terapinin seçilmesi gerektiğini göstermektedir.

Standart prosedürler, laboratuvar kontrol organizmalarının kullanılmasını gerektirir. 10-µg'lık tobramisin diski, aşağıdaki bölge çaplarını vermelidir:

<u>Organizma</u>	<u>Bölge Çapı (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

Seyreltme teknikleri: NCCLS tarafından tavsiye edilenler gibi et suyu ve agar seyreltme yöntemleri,³ tobramisin minimum menedici konsantrasyonlarını (MIC) belirlemek üzere kullanılabilir. MIC test sonuçları, aşağıdaki kriterlere uygun olarak yorumlanmalıdır:

<u>MIC (µg/mL)</u>	<u>Yorumlama</u>
≤4	(S) Hassas
8	(I) Orta
≥16	(R) Dirençli

Standart seyreltme yöntemlerinde olduğu gibi, seyreltme prosedürleri laboratuvar kontrol organizmalarının kullanılmasını gerektirir. Tobramisin laboratuvar miyarı aşağıdaki MIC değerlerini vermelidir:

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. (Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi, Aerobik olarak büyüyen bakteriler için seyreltme antimikrobiyal hassasiyet testleri -3. ed. Onaylanan Standart NCCLS Belgesi M7-A3, Cilt 13, no 25, NCCLS, Villanova, PA, 1993.)

<u>Organizma</u>	<u>MIC Aralığı (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

Endikasyonlar ve Kullanım

Tobramisin Sülfat, USP, aşağıdaki hastalıklarda belirlenmiş mikroorganizmaların hassas belirtilerinden kaynaklanan ciddi bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için endikedir:

P. aeruginosa, *Proteus* spp (indol-pozitif ve indol-negatif), *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, ve *S. aureus*'tan kaynaklanan kemik enfeksiyonları.

Tobramisin, penisilin veya başka potansiyel olarak daha az toksik ilaçların kontraendike olduğu ve bakteriyel hassasiyet testi ve klinik değerlendirmede kullanımına onay verilen durumlarda ciddi stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılabilir.

Etiyolojik organizmaların izole edilmesi ve tanımlanması ve tobramisine karşı hassasiyetlerinin ölçülmesi amacıyla tedavi öncesinde ve tedavi sırasında bakteri kültürleri alınmalıdır. Hassasiyet testleri nedensel organizmaların tobramisine dirençli olduğunu gösterirse, başka bir uygun terapi oluşturulmalıdır. Bir penisilin veya sefalosporin ve bir aminoglikosid ile eş zamanlı terapinin endike olabileceği hastalar dahil olmak üzere, ciddi bir hayati tehdit teşkil eden gram-negatif enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda, hassasiyet çalışmalarının sonuçları alınmadan önce Tobramisin Sülfat, USP ile tedavi başlatılabilir. Terapiye tobramisine ile devam etme kararı, hassasiyet çalışmalarının sonuçları, enfeksiyon şiddeti ve yukarıdaki Uyarılar bölümünde açıklanan önemli ilave kavramlara bağlı olmalıdır.

Kontraendikasyonlar

Herhangi bir aminoglikosite karşı aşırı hassasiyet, tobramisin kullanımı için bir kontraendikasyondur. Bir aşırı hassasiyet geçmişi veya aminoglikositlere karşı ciddi toksik reaksiyonlar, hastaların bu sınıftaki ilaçlara çapraz hassasiyeti nedeniyle başka herhangi bir aminoglikositin kullanımını da kontraendike hale getirebilir.

Uyarılar

Yukarıdaki Uyarılara bakınız.

Önlemler

Uyarılar bölümünde tavsiye edildiği üzere, terapi sırasında tahlil için serum ve idrar örnekleri alınmalıdır. Serum kalsiyum, magnezyum ve sodyum izlenmelidir.

Terapi sırasında periyodik olarak tepe ve dip serum seviyeleri ölçülmelidir. 12 µg/mL üzerindeki uzun süreli konsantrasyonlardan kaçınılmalıdır.

Yükselen dip değer seviyeleri (2 µg/mL) doku birikiminin belirtisi olabilir. Bu birikme, ilerleyen yaş ve kümülatif dozaj, ototoksisite ve nefrotoksisiteye katkı sağlayabilir. Özellikle renal bozukluğu olduğu bilinen hastalarda serum seviyelerinin yakından izlenmesi önemlidir.

Kurumda bilgisayarlı farmakokinetik dozlama programları mevcut değilse, bireysel hasta programı dahilinde serum seviyesi izlemesi tutarlı olmalıdır. Bu serum seviyesi incelemeleri, özellikle değişen renal işlevi olan hastalar veya daha az hassas organizmalarla enfekte olan veya maksimum dozaj alan ciddi hastaların tedavisinin izlenmesinde kullanılabilir.

Çok yüksek dozda Tobramisin alan kedilerde (40 mg/kg) nöromüsküler tıkanma ve solunum felci bildirilmiştir. Tobramisinin aynı zamanda succinylcholine, tubocurarine veya decamethonium gibi nöromüsküler tıkama ajanları alan uyutulmuş hastalar ya da masif sitratlı kan transfüzyonu alan hastalara uygulanması halinde, uzun süreli veya ikincil apne olasılığı düşünülmelidir. Nöromüsküler tıkanmanın oluşması durumunda, kalsiyum tuzlarının uygulanması yoluyla tersine çevrilebilir.

Aminoglikositler arasında çapraz alerjinesite tespit edilmiştir.

Aşırı yanıkları olan hastalarda, değiştirilen farmakokinetiks aminoglikositlerin azalan serum konsantrasyonlarına sebep olabilir. Tobramisin Sulfat, USP ile tedavi edilen hastalarda, serum konsantrasyonunun ölçümü uygun dozajın bulunması için bir temel olarak özellikle önemlidir.

Daha yaşlı hastalar BUN veya serum kreatinin gibi rutin tarama testlerinde belirgin olmayan, azalmış renal işleve sahip olabilir. Bir kreatinin klirens tespiti daha faydalı olabilir. Bu hastalarda aminoglikositler ile tedavi sırasında renal işlevin izlenmesi özellikle önemlidir.

Aminoglikosit antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin birbirine bağlı uygulamasından sonra artan derecede nefrotoksisite vakası bildirilmiştir.

Nöromüsküler işlev üzerindeki potansiyel kurare-benzer etki nedeniyle bu ilaçların kas zayıflığını artırabilmesi sebebiyle, miyasteni gravis veya Parkinson hastalığı gibi kas rahatsızlıklarının olduğu hastalarda aminoglikositler dikkatli kullanılmalıdır.

Aminoglikositler lokal irigasyon veya uygulama sonrasında vücut yüzeylelerinden önemli miktarlarda emilebilir ve nörotoksisite ve nefrotoksisiteye sebep olabilir.

Hekimlere, Tobramisin dahil aminoglikositlerin bu yollardan uygulanmasının ardından maküler nekroz bildirildiği rapor edilmektedir.

Kuvvetli diüretiklerin eş zamanlı kullanımı ve başka nörotoksik veya nefrotoksik ilaçların eş zamanlı ve sıralı kullanımı hakkındaki **Uyarılara** bakınız.

Tobramisin ve bağka aminoglikositlerin β -laktam-tóro antibiyotikler (penisilinler veya sefalosporin) yoluyla inaktivasyonu *in vitro* koşullarda ve şiddetli renal bozulmanın olduğu hastalarda gösterilmiştir. Bu inaktivasyon, ilaçların ayrı uygulama yollarından verildiği normal renal işlevi olan hastalarda bulunmamıştır.

Tobramisin terapisi, hassas olmayan organizmaların aşırı büyümesine yol açabilir. Hassas olmayan organizmaların aşırı büyümesi söz konusu olduğunda, uygun terapi başlatılmalıdır.

Hamilelik Kategori D: Aminoglikositler bir hamile kadına uygulandığında hayati tehlikeye yol açabilir. Aminoglikosit antibiyotikler plasentadan geçer ve annesi hamilelik sırasında streptomisin almış olan çocuklarda total geri dönülemez çift taraflı konjenital sağırılık görüldüğüne dahil pek çok bildirim vardır. Hamile kadınların başka aminoglikositlerle tedavisinde anneye, fetüse veya yeni doğana ciddi yan etkiler olduğu bildirilmemiştir. Tobramisin'in halilelik sırasında alınması veya hastanın Tobramisin kullanırken hamile kalması halinde, fetüse gelebilecek potansiyel tehlike hakkında gerekli bilgi verilmelidir.

Advers Etkiler

Nörotoksisite: Özellikle yüksek dozlar veya uzun süreli terapi alan hastalar, ototoksin ile önceden terapi almış hastalar ve dehidrasyon vakalarında sekizinci sinirin vestibüler ve işitsel dallarında advers etkiler belirlenmiştir. Belirtiler arasında sersemlik, baş dönmesi, kulak çınlaması, kulakta hırıltı ve işitme kaybı vardır. İşitme kaybı genellikle geri dönülmezdir ve ilk olarak yüksek ton keskinliğinin azalması ile hissedilmektedir. Tobramisin ve gentamisin sülfatlar, ototoksik potansiyel bakımından birbirine paralellik gösterir.

Nefrotoksisite: Özellikle daha uzun süreler tedavi edilen veya normal tavsiye edilenden daha yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda, yükselen BUN, NPN ve serum kreatinin yoluyla ve oligüri, cylindruria ve artan proteinüri yoluyla gösterilen renal işlev değişiklikleri bildirilmiştir. Advers renal etkiler, renal işlevi başta normal olan hastalarda ortaya çıkabilir.

Tobramisin ve gentamisin'in nefrotoksik potansiyelini karşılaştırmak üzere klinik çalışmalar ve deney hayvanları üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Klinik çalışmaların bazılarında ve hayvanlarla yapılan çalışmalarda, Tobramisin gentamisine oranla çok daha düşük seviyede nefrotoksisiteye sebep olmuştur. Diğer bazı klinik çalışmalarda, Tobramisin ve gentamisin arasında nefrotoksisite sıklığı konusunda anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tobramisin Sülfat, USP ile ilgili olarak bildirilen diğer advers etkiler arasında anemi, granülositopeni ve trombositopeni ve ateş, döküntü, kaşıntı, ürtiker, mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı, letarji,

zihin bulanıklığı ve dezoryantasyon vardır. Tobramisin Sülfat, USP ile ilgili laboratuvar anormallikleri arasında artan serum transaminazları (AST, ALT); artan serum LDH ve bilirubin; azalan serum kalsiyum, magnezyum, sodyum ve potasyum; ve lökopeni, lökositoz ve özinoфиli vardır.

Aşırı Doz

İşaretler ve Belirtiler: Bir Tobramisin aşırı doz vakasının ardından görülen işaretler ve belirtiler, uygulanan dozun miktarı, hastanın renal işlevi, hidrasyon durumu ve yaş ile eş zamanlı olarak benzer toksisitedeki ilaçların uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Toksikite, 10 günden fazla süredir tedavi gören hastalarda, 5 mg/kg/gün dozundan fazla verilen yetişkinlerde veya 7,5 mg/kg/gün dozundan fazla verilen çocuklarda ya da azalan renal işlevi olan hastalarda dozun uygun biçimde ayarlanmaması halinde görülebilir.

Bir aminoglikositin parenteral uygulamasından sonra görülen nefrotoksikite, serum konsantrasyonu ve zaman grafiği eğrisi altındaki bölge ile çok yakından ilgilidir. Nefrotoksikite, dip değer kan konsantrasyonlarının 2 µg/mL altına düşmemesi halinde olasıdır ve ortalama kan konsantrasyonu ile orantılıdır. Daha yaşlı olan, anormal renal işlevi olan, başka nefrotoksik ilaçlar alan veya hacim olarak tükenmiş hastalar, akut tübüler nekroz gelişimi konusunda daha fazla risk altındadır. İşitsel ve vestibüler toksisiteler aminoglikosit aşırı dozu ile ilişkilendirilmiştir. Bu toksisiteler, 10 günden fazla tedavi altında olan hastalarda, anormal renal işlevi olan hastalarda, dehidrate hastalarda veya ilave işitsel toksisitelere sahip ilaçlar alan hastalarda görülebilir. Bu hastalarda işaret veya belirti olmayabilir veya ototoksikite ilerledikçe sersemlik, kulak çınlaması, baş dönmesi ve yüksek ton keskinliği kaybı yaşanabilir. Ototoksikite işaretleri ve belirtileri, ilacın bırakılmasından sonra uzun bir süre görülmeyebilir.

Aminoglikositlerin uygulanmasından sonra nöromüsküler tıkanma veya solunum felci ortaya çıkabilir. Nöromüsküler tıkanma, solunum başarısızlığı ve uzun süreli solunum felci miyasteni gravis veya Parkinson hastalığı olan hastalarda daha yaygın olarak görülebilir. Uzun süreli solunum felci aynı zamanda, decamethonium, tubocurarine veya succinylcholine alan hastalarda ortaya çıkabilir. Nöromüsküler tıkanmanın oluşması durumunda, kalsiyum tuzlarının uygulanması yoluyla tersine çevrilebilir, fakat mekanik yardım gerekli olabilir.

Tobramisinin yutulması durumunda, toksisite olasılığı daha azdır çünkü aminoglikositler sağlam bir gastrointestinal yoldan yetersiz derece emilmiştir.

Tedavi: Şüphe edilen aşırı doz durumlarında, aşırı dozun en güncel tedavisi hakkında bilgi almak üzere Bölgesel Zehir Kontrol Merkezinizi arayın. Böyle bir tavsiyede bulunulmasının amacı, genel olarak aşırı doz tedavisi hakkındaki bilgilerin paket içeriğine göre daha hızlı değişebilir olmasıdır. Aşırı doz alımını yönetirken, birden fazla ilacın aşırı dozda alınma olasılığını, ilaçlar arasındaki etkileşimi ve hastanızdaki normal olmayan ilaç kinetiğini göz önünde bulundurun.

Bir Tobramisin aşırı doz alımı durumunda yapılacak ilk müdahale bir hava yolu açarak oksijen ve hava alınmasını sağlamaktır. Solunum felci görülürse derhal resüsitatif önlemler alınmalıdır. Aşırı dozda Tobramisin almış olan ve renal işlevi normal olan hastalar, 3 - 5 mL/kg/sa arasında idrar çıkışı sağlayacak şekilde yeterince hidratlanmalıdır. Serum Tobramisin seviyesi 2 µg/mL altına düşene kadar sıvı dengesi, kreatinin klirensi ve Tobramisin plazma seviyeleri dikkatlice izlenmelidir.

Yarılma ömrü 2 saatten fazla olan veya renal işlevi anormal olan hastalar, daha agresif bir terapi yöntemine ihtiyaç duyabilir. Bu hastalarda, hemodiyaliz faydalı olabilir.

G. SAKLAMA KOŞULLARI

OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamisi ürünleri temiz ve kuru bir ortamda saklanmalı ve güneş ışığından ve aşırı sıcaklıklardan uzak tutulmalıdır. **OSTEOSET™ T Kemik Grefti İkamisi**, 15 °C/25 -59 °F/77 °F sıcaklık derecelerinde saklanmalıdır.