



OSTEOSET® T BONE GRAFT PRODUCTS

150826-1

The following languages are included in this packet:

English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

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

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



CE 0086*

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

EC REP

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

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



R ONLY

January 2017
Printed in U.S.A.



ES

OSTEOSET® T PRODUCTOS PARA INJERTO ÓSEO

150826-1

Los siguientes idiomas se incluyen en este paquete:

English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

Para otros idiomas, visite nuestro sitio web en www.wright.com
y haga clic en la opción **Prescribing Information** (Información para la prescripción).

Para información adicional y traducciones, póngase en contacto con el fabricante o con su distribuidor local.



CE 0086*

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

EC REP

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

* La marca de conformidad de la CE se aplica por cada número de catálogo y, si corresponde, aparece en la etiqueta exterior.

R ONLY

Enero de 2018 Impreso en EE.UU.

Atención: Cirujano

INFORMACIÓN MÉDICA IMPORTANTE

WRIGHT MEDICAL OSTEOSET® T PRODUCTOS PARA INJERTO ÓSEO (150826-1)

ESQUEMA:

- I. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO**
 - A. INDICACIONES
 - B. CONTRAINDICACIONES
 - C. POSIBLES COMPLICACIONES
 - D. PRECAUCIONES
 - E. REACCIONES ADVERSAS
 - F. MANIPULACIÓN Y ESTERILIZACIÓN
 - G. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

I. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

El sustituto del injerto óseo OSTEOSET® T está compuesto por sulfato de calcio de grado médico con aproximadamente un 4% de Sulfato de tobramicina y ácido esteárico.¹ Este producto se suministra estéril para uso exclusivo en un solo paciente. Los gránulos biodegradables radiopacos se usan para rellenar huecos óseos y son reabsorbidos en

¹ Según la carga nominal, -10%/+20%

aproximadamente 30 a 60 días cuando se usan de acuerdo con el prospecto. La acción del sulfato de tobramicina (reducción de la posibilidad de infección durante la cirugía) está subordinada a las propiedades del relleno del hueso óseo del granulado.

ADVERTENCIA: Antes de utilizar este producto, lea atentamente el apartado **SULFATO DE TOBRACIMINA, USP**, incluido en este paquete relativa a las **ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES**, así como a las **REACCIONES ADVERSAS** relacionadas con el Sulfato de tobramicina.

El inyector de granulado OSTEASET® es un dispositivo biocompatible y desechable de polipropileno que se suministra ya cargado y esterilizado para usar en un solo paciente. El inyector permite una colocación controlada, precisa y eficiente del Granulado sustituto del injerto óseo OSTEASET® T. El inyector desechable constituye el mecanismo ideal para la colocación precisa de cada granulado.

A. INDICACIONES

El sustituto del injerto óseo OSTEASET® T ha sido concebido para rellenar suavemente espacios óseos sin carga en huesos largos. Estos espacios óseos pueden ser defectos óseos creados quirúrgicamente, defectos óseos debidos a lesión traumática en el hueso u osteomielitis. Los granulados proporcionan un relleno del espacio óseo que se reabsorbe y es reemplazado con hueso durante el proceso de consolidación ósea.

El inyector de granulado OSTEASET® ha sido concebido para su uso con el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T. El inyector de granulado es suministrado ya cargado e introduce una dosis controlada de granulados sustitutos de injerto óseo OSTEASET® T directamente en las zonas concretas para el relleno de espacios o huecos óseos. El inyector de granulado ha sido diseñado para ser mínimamente invasivo ya que permite la introducción de material de injerto óseo a través de pequeñas aberturas en los espacios óseos.

B. CONTRAINDICACIONES

El sustituto del injerto óseo OSTEASET® T está contraindicado:

- Cuando se pretenda que el dispositivo actúe como soporte estructural en un hueso sometido a una carga
- Pacientes que no colaboran y que no podrán o no querrán seguir las instrucciones postoperatorias, incluidos los individuos que abusan de drogas y/o alcohol
- Hipercalcemia
- Cuando la cobertura intraoperatoria de los tejidos blandos no ha sido prevista o no es posible

De igual modo, el sustituto del injerto óseo OSTEASET® T está relativamente contraindicado en las enfermedades indicadas a continuación debido a la presencia del sulfato de tobramicina. Entre ellas:

- Hipersensibilidad a cualquier aminoglicósido
- Patología vascular periférica o neurológica grave
- Insuficiencia renal
- Diabetes no controlada
- Embarazo
- Recién nacidos prematuros o de término completo de una semana de vida o menos
- Madres lactantes
- Miastenia Gravis

- El sustituto de injerto óseo OSTEASET® T no debería administrarse simultáneamente con otros fármacos, entre ellos los fármacos potencialmente ototóxicos, neurotóxicos o nefrotóxicos
- Sordera preexistente del oído interno
- En pacientes con enfermedades óseas degenerativas graves

Véase el apartado **SULFATO DE TOBRAMICINA, USP** incluido en este paquete para más información.

C. POSIBLES COMPLICACIONES

Es el médico quien tiene que decidir las técnicas y los procedimientos quirúrgicos adecuados. Cada cirujano debe considerar la conveniencia del procedimiento utilizado según sus conocimientos médicos y su experiencia personal. Aunque Wright Medical no puede recomendar una técnica quirúrgica en particular adecuada para todos los pacientes, el cirujano tiene a su disposición una técnica quirúrgica detallada para su consulta.

D. PRECAUCIONES

Como en cualquier intervención quirúrgica, se debe tener cuidado al tratar sujetos con enfermedades preexistentes que pudieran afectar el éxito de la intervención quirúrgica. Esto incluye a individuos con alteraciones hemorrágicas de cualquier etiología, a un tratamiento prolongado con esteroides o a un tratamiento inmunosupresor. Deberán controlarse los niveles de calcio, magnesio y sodio en el período postoperatorio.

No se ha evaluado la seguridad ni la compatibilidad de este dispositivo en el entorno de RM. El dispositivo no ha sido probado para estudiar su calentamiento o migración en el entorno de RM.

Usar este dispositivo tal como se suministra y de acuerdo con la información sobre **MANIPULACIÓN Y USO** que se adjunta.

E. EFECTOS ADVERSOS

Los posibles efectos adversos incluyen, pero no se limitan a:

- Complicaciones de la herida que incluyen hematoma, drenado del sitio, fractura ósea, infección y otras complicaciones que pueden ocurrir con cualquier cirugía
- Rotura o extrusión del sustituto de injerto óseo OSTEOSET® T con o sin generación de restos de partículas
- Deformación del hueso en el sitio
- Falta de crecimiento interno óseo o crecimiento interno óseo incompleto en el espacio óseo
- Las pruebas in vitro sugieren que unas concentraciones locales elevadas y continuas de tobramicina pueden afectar a la velocidad de la formación del osteoblasto y de la regeneración ósea.
- Hipercalcemia transitoria

En el caso de una reacción adversa grave a la tobramicina, podrá requerirse una segunda cirugía para retirar cualquier resto de granulados.

Para más información sobre las reacciones adversas relacionadas con el sulfato de tobramicina, consulte las REACCIONES ADVERSAS que figuran en el apartado *SULFATO DE TOBRAMICINA, USP* incluido en este paquete.

USO MÁXIMO

El uso máximo recomendado del sustituto de injerto óseo OSTEOSET® T para un adulto con una función renal normal es de 4 granulados/kg si se usan los granulados de 4,8 mm. Un uso superior a esta cantidad puede elevar los niveles de tobramicina en suero por encima de los

máximos recomendados. (Véase el apartado Sulfato de tobramicina de este encarte del paquete.) Debería evitarse el tratamiento sistémico concurrente con el sulfato de tobramicina o con cualquier otro antibiótico neurotóxico y/o nefrotóxico, sobre todo con otros aminoglicósidos.

Tabla 1: Pautas para el uso máximo en adultos con una función renal normal.

Según el peso de los pacientes:		Número máximo de granulados de 4,8 mm
en kilos	en libras	
40	88	160
50	110	200
60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

Si el uso máximo del sustituto de injerto óseo OSTEASET® T no proporciona el volumen suficiente para rellenar el hueco óseo, deberá mezclarse el sustituto de injerto óseo OSTEASET® estándar con el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T para crear el volumen necesario de material para rellenar el hueco óseo.

F. MANIPULACIÓN Y ESTERILIZACIÓN

Usar este dispositivo tal como se suministra y de acuerdo con la información sobre **MANIPULACIÓN Y USO** que se adjunta.

MANIPULACIÓN Y USO

El sustituto de injerto óseo OSTEASET® T y el inyector de granulado OSTEASET® con el granulado sustituto de injerto óseo OSTEASET® T son suministrados estériles y deberán considerarse estériles salvo que el embalaje interior haya sido abierto o esté roto. Este producto no debe volverse a esterilizar. Este producto es para su uso exclusivo en un solo paciente y no debe volverse a utilizar. Los dispositivos etiquetados para un solo uso nunca deben ser reutilizados. La reutilización de estos dispositivos podría provocar lesiones graves al paciente. Los riesgos relacionados con la reutilización de estos dispositivos son, entre otros: degradación significativa del rendimiento del dispositivo, infección cruzada y contaminación. Utilice asépticamente el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T, según la técnica quirúrgica que se describe a continuación:

Introduzca suavemente el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T en el sitio de tratamiento. Evite sobrellenar el hueco óseo o comprimir el sitio de tratamiento. Cierre el sitio mediante las técnicas de cierre estándar. Deseche los sustitutos de injerto óseo OSTEASET® T no utilizados.

Utilice asépticamente el inyector de granulado OSTEASET® con el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T con arreglo a la siguiente técnica quirúrgica:

Coloque el inyector de granulado OSTEASET® en el hueco en el que desee colocar el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T. Empiece con el émbolo de longitud media para comenzar a dispensar los 25 primeros granulados en el hueco óseo. Dispense los granulados restantes con el émbolo de mayor longitud. Empuje suavemente los émbolos haciendo presión manual para dispensar el sustituto de injerto óseo OSTEASET® T en el sitio de tratamiento. Si

es necesario, doble la jeringa de 10° a 15° grados para facilitar su introducción en el hueso óseo. Introduzca suavemente los granulados del sustituto de injerto óseo OSTEASET® T en el sitio de tratamiento. Elimine el exceso de material del sitio de tratamiento. Cierre el sitio mediante las técnicas de cierre estándar. Deseche los sustitutos de injerto óseo OSTEASET® T y deseche el inyector de granulado OSTEASET® desechable.

Advertencia: No fuerce la introducción del inyector en ningún hueso ni intente doblar excesivamente el inyector.
No aplique una fuerza excesiva a la varilla ni la utilice como un trocar.

Advertencia: Lea atentamente el apartado adjunto *SULFATO DE TOBROMICINA* incluido en este paquete antes de utilizar el producto.

Advertencia: No utilice este dispositivo si la ampolla de vidrio está agrietada o rota.

SULFATO DE TOBROMICINA ESTÉRIL, USP

Advertencias

Los pacientes tratados con la inyección de sulfato de tobramicina, USP, y otros aminoglicósidos, deberán mantenerse bajo observación clínica ya que dichos fármacos pueden ser causa de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Puede causar neurotoxicidad, en forma de ototoxicidad auditiva y vestibular. Los cambios auditivos son irreversibles, normalmente bilaterales y pueden ser parciales o totales. Pueden producirse daños en el octavo nervio y nefrotoxicidad, sobre todo en los pacientes que sufren insuficiencia renal y en los que, aún teniendo una función renal normal, se les hayan administrado aminoglicósidos durante largos períodos o en unas dosis más elevadas de las recomendadas. Otras manifestaciones de la neurotoxicidad pueden ser adormecimiento, hormigueo en la piel, crispamiento muscular y convulsiones. El riesgo de la pérdida de audición inducida por los

aminoglicósidos aumenta con el grado de exposición a unas concentraciones máximas o mínimas en suero. Los pacientes que sufran daños en la cóclea pueden no experimentar síntomas durante el tratamiento que les adviertan de la toxicidad en el octavo nervio, y pueden seguir desarrollando una sordera bilateral irreversible tras el abandono del fármaco.

En raras ocasiones, puede que la nefrotoxicidad no se revele hasta los primeros días después del abandono del tratamiento. La nefrotoxicidad inducida por los aminoglicósidos es normalmente reversible.

La función renal y la del octavo nervio deberían ser controladas muy de cerca en los pacientes con una disfunción renal conocida o sospechosa, así como en aquellos pacientes cuya función renal sea inicialmente normal pero que desarrollen síntomas de disfunción renal durante el tratamiento. Durante el tratamiento deberían controlarse periódicamente las concentraciones máximas o mínimas de aminoglicósidos en suero con el objeto de garantizar los niveles adecuados y evitar unos niveles potencialmente tóxicos. Deberían evitarse unas concentraciones en suero prolongadas de 12 µg/mL. El aumento de la concentración mínima (por encima de 2 µg/mL) puede indicar acumulación tisular. Dicha acumulación, unas concentraciones máximas excesivas, una edad avanzada y una dosis acumulada pueden contribuir a la ototoxicidad y a la nefrotoxicidad (véase **Precauciones**). Debería analizarse la orina en busca de una menor gravedad específica y de una mayor excreción de proteínas, células y cilindros. Deberían medirse periódicamente el nitrógeno en la urea sanguínea, la creatinina en suero y el aclaramiento de creatinina. Siempre que sea posible, se recomienda realizar audiogramas consecutivos a los pacientes con la edad suficiente para hacérselos, sobre todo en los pacientes de alto riesgo. La evidencia de daños en la función renal, vestibular o auditiva exige la interrupción del fármaco o el ajuste de las dosis.

El Sulfato de tobramicina, USP, debería utilizarse con precaución en los recién nacidos o prematuros debido a su inmadurez renal y a la consabida prolongación de la vida media en suero del fármaco.

Debería evitarse el uso concurrente y secuencial de otros antibióticos neurotóxicos y/o nefrotóxicos, especialmente otros aminoglicósidos (amikacina, estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina y paromomicina), cefaloridina, viomicina polimixina B, colistina, cisplatina y vancomicina. Otros factores que pueden aumentar el riesgo en los pacientes son la edad avanzada y la deshidratación.

No deberían administrarse aminoglicósidos simultáneamente con diuréticos potentes tales como el ácido etacrínico y la furosemida. Algunos diuréticos producen por sí solos ototoxicidad, y los diuréticos administrados por vía intravenosa aumentan la toxicidad de los aminoglicósidos mediante la alteración de las concentraciones de antibióticos en suero y en tejidos.

Los aminoglicósidos pueden causar daños en el feto si se administran a una mujer embarazada (véase **Precauciones**).

Descripción

El sulfato de tobramicina, USP, un antibiótico soluble en agua del grupo de los aminoglicósidos, procede del actinomiceto *Streptomyces tenebrarius*. Durante la fabricación puede añadirse ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH. El producto no contiene conservantes ni bisulfato sódico.

El sulfato de tobramicina, USP, es un 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-streptamina, sulfato (2:5)(sal) y su fórmula química es $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. Su peso molecular es 1425,45.

Farmacología clínica

Los niveles terapéuticos en suero del sulfato de tobramicina, USP, están comprendidos normalmente entre 4 y 6 μ g/mL.

No obstante, en los pacientes con disfunción renal y en los recién nacidos, la concentración en suero del antibiótico es normalmente superior y deberá medirse durante unos períodos de

tiempo más largos que en los adultos normales. Por consiguiente, la dosificación para dichos pacientes deberá ajustarse pertinentemente. Tras la administración por vía parenteral, se observará, quizás, un ligero cambio metabólico y la tobramicina se eliminará prácticamente de manera exclusiva por filtración glomerular. El aclaramiento renal es similar al de la creatinina endógena. Los estudios de ultrafiltración demuestran que prácticamente no se observa la unión de las proteínas en suero. En pacientes con una función renal normal, el 84% de la dosis es eliminada por la orina al cabo de 8 horas y el 93% a las 24 horas.

Se han observado unas concentraciones máximas de orina comprendidas entre los 75 y los 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tras la inyección intramuscular de una única dosis de 1 mg/kg. Tras varios días de tratamiento, la cantidad de tobramicina eliminada por la orina se aproxima a la dosis diaria administrada. Cuando la función renal está afectada, la eliminación de la tobramicina es más lenta y la acumulación del fármaco puede inducir niveles tóxicos en la sangre.

La vida media en suero en individuos normales es de 2 horas. Existe una relación inversa entre la vida media en suero y el aclaramiento de creatinina, y deberá ajustarse el programa de dosificación con arreglo al grado de disfunción renal. Los pacientes sometidos a diálisis eliminan del 25% al 70% de la dosis administrada, según la duración y el tipo de diálisis.

Tras la administración por vía parenteral puede detectarse tobramicina en los tejidos y en los fluidos corporales. Normalmente las concentraciones en la bilis y en las deposiciones son bajas, lo que sugiere una excreción biliar mínima. Tras la administración por vía parenteral, se ha detectado una baja concentración de tobramicina en el líquido cefalorraquídeo, y las concentraciones dependen de las dosis, del índice de penetración y del grado de inflamación meníngea. También se ha detectado en el esputo, en el líquido peritoneal, en el líquido sinovial y en los líquidos de abscesos, y pasa por las membranas de la placenta. Las concentraciones en la corteza renal son varias veces superiores a los niveles en suero habituales.

El probenecid no afecta al transporte tubular renal de la tobramicina.

Microbiología. La tobramicina actúa mediante la inhibición de la síntesis de las proteínas en las células bacterianas. *Los ensayos in vitro* demuestran que la tobramicina es un bactericida.

La tobramicina ha demostrado su eficacia contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos, tanto *in vitro* como en las infecciones clínicas descritas en el apartado

Indicaciones:

Microorganismos aeróbicos grampositivos

Staphylococcus aureus

Microorganismo aeróbicos gramnegativos

Especies *Citrobacter*

Especies *Enterobacter*

Escherichia coli

Especies *Klebsiella*

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Especies *Providencia*

Especies *Serratia*

Los aminoglicósidos son escasamente eficaces contra la mayoría de los organismos grampositivos, entre ellos el *Streptococcus pyogenes*, el *Streptococcus pneumoniae* y los enterococci.

Aunque la mayoría de las cepas de los enterococci son resistentes *in vitro*, algunas cepas de este grupo se muestran sensibles. Los estudios *in vitro* han demostrado que un aminoglicósido combinado con un antibiótico que interfiera con la síntesis de las paredes celulares afecta con carácter sinérgico a algunas cepas de enterococos. La combinación de penicilina G y tobramicina produce un efecto bactericida sinérgico *in vitro* contra determinadas cepas de *Enterococcus faecalis*. No obstante, esta combinación no es sinérgica contra otros organismos estrechamente relacionados como, por ejemplo, el *Enterococcus faecium*. No puede utilizarse únicamente la especie de enterococci para predecir la sensibilidad. Cabe insistir en las pruebas y en los ensayos de sensibilidad para la sinergia con los antibióticos.

Puede producirse la resistencia cruzada entre aminoglicósidos.

Pruebas de susceptibilidad

Técnicas de difusión: Los métodos cuantitativos que exigen la medición de los diámetros de las zonas, ofrecen las estimaciones más precisas de la sensibilidad de la bacteria a los agentes antimicrobianos. Uno de estos procedimientos es el aprobado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).² Se ha recomendado el uso de este método con discos con el objeto de probar la sensibilidad a la tobramicina. La interpretación incluye la correlación de los diámetros obtenidos en la prueba de discos con unas concentraciones inhibitorias mínimas (MIC, por sus siglas en inglés) para la tobramicina.

Los informes de los resultados obtenidos en el laboratorio en la prueba estándar de sensibilidad de disco único con un disco de tobramicina de 10- μ g deberían interpretarse con arreglo a los siguientes criterios:

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. (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Resultados de la prueba de sensibilidad antimicrobiana con discos - 5ª ed. Documento estándar aprobado por el NCCLS M2-A5, Vol 13, Nº 24, NCCLS, Villanova, PA, 1993.)

<u>Diámetro de la zona (mm)</u>	<u>Interpretación</u>
≥15	(S) Susceptible
13-14	(I) Intermedio
12	(R) Resistente

«Susceptible» indica que es probable que el patógeno sea inhibido por unos niveles en sangre normalmente alcanzables. «Intermedio» sugiere que el organismo se mostraría susceptible si se utiliza una dosis elevada o si la infección se limita a los tejidos y a los fluidos en los que se obtienen unos altos niveles antimicrobianos. «Resistente» indica que no es probable que se consiga la inhibición con las concentraciones alcanzadas y que debería elegirse otro tratamiento.

Los procedimientos estandarizados exigen el uso de unos organismos de control de los laboratorios. El disco de tobramicina de 10-µg debería ofrecer los siguientes diámetros de zona:

<u>Organismo</u>	<u>Diámetro 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 dilución: Pueden utilizarse los métodos de dilución en caldo de cultivo y en agar recomendados por el NCCLS,³ para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC, por sus siglas en inglés) de tobramicina. Los resultados de las pruebas de las MIC deberían interpretarse con arreglo a los siguientes criterios:

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. (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Métodos para las pruebas de dilución de sensibilidad antimicrobiana para bacterias con crecimiento aeróbico -3ª ed. Documento estándar aprobado por el NCCLS M7-A3, Vol 13, nº 25, NCCLS, Villanova, PA, 1993.)

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

Al igual que los métodos estándar de difusión, los procedimientos de dilución exigen el uso de unos organismos de control de los laboratorios. El reactivo de la tobramicina en laboratorio debería ofrecer los siguientes valores MIC:

<u>Organismo</u>	<u>Límites MIC (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

Indicaciones y Uso

El sulfato de tobramicina, USP, está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas graves causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados en las enfermedades indicadas a continuación:

Infecciones óseas causadas por *P. aeruginosa*, *Proteus* spp (indol-positivo e indol-negativo), *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, y *S. aureus*

Puede considerarse la tobramicina en infecciones estafilococicas graves cuando estén contraindicados la penicilina u otros fármacos potencialmente menos tóxicos y cuando la prueba de sensibilidad bacteriana y el criterio clínico aconsejen su uso.

Deberían obtenerse cultivos bacterianos con anterioridad y durante el tratamiento para aislar e identificar los organismos etiológicos y para probar su sensibilidad a la tobramicina. Si las pruebas de sensibilidad demuestran que los organismos causantes de la infección son resistentes a la tobramicina, debería establecerse otro tratamiento adecuado. En los pacientes en los que se sospeche una infección gramnegativa con grave riesgo para sus vidas, incluidos aquellos a los que pueda indicarse un tratamiento concurrente con penicilina o cefalosporina y un aminoglicósido, debería iniciarse el tratamiento con sulfato de tobramicina, USP, antes de obtener los resultados de los estudios de sensibilidad. La decisión de continuar con el tratamiento de tobramicina debería basarse en los resultados de los estudios de sensibilidad, en la gravedad de la infección y en los conceptos adicionales señalados en las Advertencias antes mencionadas.

Contraindicaciones

La hipersensibilidad a los aminoglicósidos es una contraindicación para el uso de la tobramicina. Un historial de hipersensibilidad o de reacciones tóxicas graves a los aminoglicósidos pueden también contraindicar el uso de los aminoglicósidos debido a la conocida sensibilidad cruzada de los pacientes a los fármacos de esta clase.

Advertencias

Véase las anteriores Advertencias.

Precauciones

Deberían recogerse muestras de suero y orina para su análisis durante el tratamiento, tal como se recomienda en el apartado Advertencias. Debería controlarse el calcio, el magnesio y el sodio.

Deberían medirse periódicamente durante el tratamiento los niveles máximos y mínimos en suero. Deberían evitarse unas concentraciones prolongadas superiores a 12 µg/mL.

El aumento de la concentración mínima (por encima de 2 µg/mL) puede indicar acumulación tisular. Dicha acumulación, una edad avanzada, y una dosis acumulada pueden producir ototoxicidad y nefrotoxicidad. Es fundamental controlar atentamente los niveles en suero en los pacientes con una disfunción renal conocida.

Es importante que exista una coherencia en el control del nivel en suero en el ámbito del programa individual del paciente, salvo que el centro disponga de unos programas de dosificación farmacocinética informatizados. Estos ensayos del nivel en suero pueden resultar de gran utilidad para el control del tratamiento en pacientes gravemente enfermos con una función renal variable, en pacientes infectados con menos organismos sensibles o en pacientes que reciban la dosis máxima.

Se han observado casos de bloqueo neuromuscular y de parálisis respiratoria en gatos que han recibido dosis muy elevadas de tobramicina (40 mg/kg). Debería considerarse la posibilidad de una apnea prolongada o secundaria si se administra tobramicina a pacientes anestesiados que estén recibiendo también agentes bloqueadores neuromusculares como succinilcolina, tubocurarina o decametonio, o a pacientes que reciban transfusiones masivas de sangre citrada. Si se produce un bloqueo neuromuscular, puede subsanarse con la administración de sales de calcio.

Se ha demostrado la alergia cruzada con los aminoglicósidos.

En pacientes con graves quemaduras, la farmacocinética modificada puede inducir unas menores concentraciones en suero de los aminoglicósidos. En dichos pacientes tratados con sulfato de tobramicina, USP, resulta especialmente importante medir la concentración en suero como base para la determinación de la dosis pertinente.

Los pacientes de más edad pueden ver reducida su función renal, que no se verá reflejada en los resultados de pruebas de exploración rutinaria tales como el BUN o la creatinina en suero. Será más útil una medición del aclaramiento de creatinina. El control de la función renal durante el tratamiento con aminoglicósidos es de suma importancia en estos pacientes.

Se ha observado una mayor incidencia de la nefrotoxicidad tras la administración concomitante de antibióticos aminoglicósidos y cefalosporinas.

En los pacientes con enfermedades musculares tales como miastenia gravis o la enfermedad de Parkinson, deberían utilizarse con precaución los aminoglicósidos ya que estos fármacos pueden agravar su debilidad muscular debido a sus posibles efectos parecidos al curare en la función neuromuscular.

Los aminoglicósidos pueden ser absorbidos en grandes cantidades por las superficies corporales tras una irrigación o una aplicación local y pueden producir neurotoxicidad y nefrotoxicidad.

Se advierte a los médicos que se ha observado necrosis macular tras la administración de aminoglicósidos, incluida la tobramicina, por estas vías.

Véase las **Advertencias** relacionadas con el uso concurrente de potentes diuréticos y el uso concurrente y consecutivo de otros fármacos neurotóxicos o nefrotóxicos.

Se ha demostrado la inactivación de la tobramicina y de otros aminoglicósidos por antibióticos del tipo β -lactam (penicilinas o cefalosporinas) *in vitro* y en pacientes con disfunción renal grave. Dicha inactivación no se ha observado en pacientes con una función renal normal a los que se les hayan administrado fármacos por otras vías de administración.

El tratamiento con tobramicina puede inducir el excesivo crecimiento de organismos no sensibles. Si esto sucede, deberá iniciarse un tratamiento adecuado para contrarrestarlo.

Embarazo Categoría D: Los aminoglicósidos pueden causar daños en el feto cuando se administran a mujeres embarazadas. Los antibióticos con aminoglicósidos atraviesan la placenta, y existen varios informes de sordera congénita bilateral irreversible en niños cuyas madres recibieron estreptomina durante el embarazo. Se han observado graves efectos secundarios en las madres, en los fetos o en los recién nacidos en el tratamiento de mujeres

embarazadas con otros aminoglicósidos. Si se utiliza la tobramicina durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con tobramicina, deberá advertírsele del posible peligro para el feto.

Reacciones adversas

Neurotoxicidad: Se han observado efectos adversos tanto en las ramas vestibular como auditiva del octavo nervio, sobre todo en los pacientes que han recibido dosis altas o un tratamiento prolongado, en los que han recibido anteriores tratamientos con una ototoxina, y en casos de deshidratación. Los síntomas incluyen vértigo, zumbido de oídos, estruendos en los oídos y pérdida de audición. Normalmente, la pérdida de audición es irreversible y se manifiesta inicialmente por la disminución de la agudeza de los tonos altos. Los sulfatos de tobramicina y de gentamicina corren paralelos con el potencial ototóxico.

Nefrotoxicidad: Se han observado cambios en la función renal, demostrados por el aumento del BUN, del NPN y de la creatinina en suero, así como por la oliguria, la cilindruria y una mayor proteinuria, sobre todo en pacientes con un historial de disfunción renal que han sido sometidos a un tratamiento prolongado o a unas dosis superiores a las recomendadas. Los pacientes con una función renal normal en la fase inicial pueden sufrir efectos adversos renales.

Se han llevado a cabo estudios clínicos y estudios experimentales en animales para comparar el potencial nefrotóxico de la tobramicina y de la gentamicina. En algunos estudios clínicos y de animales, la tobramicina produjo una nefrotoxicidad considerablemente menos frecuente que la gentamicina. En algunos otros estudios clínicos, no se observó una diferencia significativa en la incidencia de la nefrotoxicidad entre la tobramicina y la gentamicina.

Otras reacciones adversas observadas posiblemente relacionadas con el sulfato de tobramicina, USP, son anemia, granucitopenia y trombocitopenia; y fiebre, sarpullidos, pruritos, urticaria, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, letargo, confusión mental y

desorientación. Las anomalías detectadas en el laboratorio y posiblemente relacionadas con el sulfato de tobramicina USP son un aumento de las transaminasas en suero (AST, ALT); un mayor LDH en suero y bilirrubina; un descenso en el calcio en suero, magnesio, sodio y potasio; y leucopenia, leucocitosis y eosinofilia.

Sobredosis

Signos y síntomas: La gravedad de los signos y de los síntomas tras una sobredosis de tobramicina dependen de la dosis administrada, de la función renal del paciente, del estado de hidratación, de la edad y de si se le han administrado o no concurrentemente otros medicamentos con toxicidades similares. La toxicidad puede producirse en pacientes tratados por un período superior a los 10 días, en adultos a los que se les haya administrado más de 5 mg/kg/día, en niños a los que se les haya administrado más de 7,5 mg/kg/día, o en pacientes con una función renal limitada cuya dosis no haya sido debidamente ajustada.

La nefrotoxicidad, tras la administración parenteral de un aminoglicósido, está más relacionada con la zona bajo la curva de la concentración en suero que con el gráfico del tiempo. Existen más probabilidades de nefrotoxicidad si las concentraciones mínimas en sangre son inferiores a 2 µg/mL y también es proporcional a la concentración media en sangre. Los pacientes de más edad con una función renal anómala que estén recibiendo otros fármacos nefrotóxicos, tienen mayor riesgo de desarrollar una necrosis tubular aguda. Las toxicidades auditivas y vestibulares han sido relacionadas con la sobredosis de aminoglicósidos. Estas toxicidades se producen en pacientes tratados por un período superior a 10 días, en pacientes con una función renal anómala, en pacientes deshidratados, o en pacientes que reciben una medicación con toxicidades auditivas adicionales. Puede que estos pacientes no muestren signos o síntomas, o puede que sufran vértigos, zumbidos en el oído y una pérdida de agudeza de los tonos altos a medida que avanza la ototoxicidad. Los signos y los síntomas de la ototoxicidad puede que no empiecen a aparecer hasta tiempo después de abandonar el fármaco.

Tras la administración de aminoglicósidos puede producirse bloqueo neuromuscular o

parálisis respiratoria. El bloqueo neuromuscular, la insuficiencia respiratoria la parálisis respiratoria prolongada puede producirse con mayor frecuencia en pacientes con miastenia gravis o con la enfermedad de Parkinson. También puede producirse una parálisis respiratoria prolongada en pacientes que reciban decametonio, tubocurarina o succinilcolina. En caso de que se produzca un bloqueo neuromuscular, puede subsanarse con la administración de sales de calcio, aunque puede que sea necesaria también la asistencia mecánica.

Si la tobramicina se ingirirera, habría menos probabilidad de toxicidad debido a que los aminoglicósidos son escasamente absorbidos por un tracto gastrointestinal intacto.

Tratamiento: En caso de sobredosis, llame a su Servicio médico de información toxicológica local para obtener la información más actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis. Dicha recomendación se debe al hecho de que, en general, la información relacionada con el tratamiento de la sobredosis puede cambiar con mayor rapidez que el encarte del paquete. En el tratamiento de la sobredosis, contemple la posibilidad de sobredosis de varios fármacos, de interacción entre fármacos y de una cinética farmacológica inusual en su paciente.

La intervención inicial en una sobredosis de tobramicina es crear una vía respiratoria y garantizar la oxigenación y la ventilación. Deberán iniciarse rápidamente medidas de reanimación en caso de producirse una parálisis respiratoria.

Los pacientes que hayan recibido una sobredosis de tobramicina y que tengan una función renal normal deberán ser debidamente hidratados para mantener una salida de orina de 3 a 5 mL/kg/hr. Deberán controlarse atentamente el equilibrio de los fluidos, el aclaramiento de creatinina y los niveles de tobramicina en plasma hasta que el nivel de tobramicina sea inferior a 2 µg/mL.

Los pacientes en los que la eliminación de la vida media sea superior a 2 horas o cuya función renal sea anómala necesitarán una terapia más agresiva. En dichos pacientes puede resultar beneficiosa la hemodiálisis.

G. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Los productos del sustituto de injerto óseo OSTEASET® T pueden almacenarse en un lugar limpio y seco y deben estar protegidos de la luz solar y de las temperaturas extremas. El **sustituto de injerto óseo OSTEASET® T** debería guardarse a 15 °C/25 °C – 59 °F/77 °F.