



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.



NL

OSTEOSET® T BOTTRANSPLANTATIEPRODUCTEN

150826-1

Dit pakket wordt in de volgende talen geleverd:English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)Deutsch (de)
Italiano (it)Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

Ga voor andere talen naar onze website: www.wright.comKlik vervolgens op de optie **Prescribing Information** (Voorschrijfinformatie).**Neem voor aanvullende informatie en vertalingen contact op met de fabrikant of de lokale distributeur.**

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

* De CE-conformiteitsmarkering is per catalogusnummer aangevraagd en staat, waar van toepassing, op het buitenste etiket.

Ter attentie van de opererende chirurg
BELANGRIJKE MEDISCHE INFORMATIE

WRIGHT MEDICAL
OSTEOSET® T BOTTRANSPLANTATIEPRODUCTEN
(150826-1)

OVERZICHT:

- I. ALGEMENE PRODUCTINFORMATIE
 - A. INDICATIES
 - B. CONTRA-INDICATIES
 - C. MOGELIJKE COMPLICATIES
 - D. VOORZORGSMAATREGELEN
 - E. BIJWERKINGEN
 - F. HANTERING EN STERILISATIE
 - G. OPSLAGCONDITIES

I. ALGEMENE PRODUCTINFORMATIE

OSTEOSET® T Bottransplantatievervanging is vervaardigd uit calciumsulfaat van chirurgische kwaliteit, dat ongeveer 4% tobramycinesulfaat en stearinezuur bevat als hulp bij de tabletvorming.¹ Dit product wordt steriel geleverd voor gebruik bij één patiënt. De biologisch

¹ Gebaseerd op de nominale lading, -10%/+20%

afbreekbare, radiopake korrels worden gebruikt voor het vullen van botleemtes en worden na ongeveer 30 à 60 dagen geresorbeerd, indien gebruikt volgens de op het etiket vermelde instructies. De werking van de tobramycinesulfaat (d.w.z. om de kans op infectie tijdens de operatie te verlagen) is een nevenfunctie van de botvullingseigenschappen van de korrel.

WAARSCHUWING: Alvorens dit product te gebruiken moet de bijgesloten sectie *TOBRAMYCINESULFAAT, USP* van deze pakketbijsluiter zorgvuldig worden gelezen voor belangrijke informatie over de *WAARSCHUWINGEN, VOORZORGSMAATREGELEN, CONTRA-INDICATIES* en *BIJWERKINGEN* voor tobramycinesulfaat.

De OSTEASET® korrelinspuiters is een biocompatibel, polypropyleen, wegwerpbaar instrument dat vooraf gesteriliseerd en vooraf geladen wordt geleverd voor gebruik bij één patiënt. De inspuiters biedt gecontroleerde, nauwkeurige en efficiënte plaatsing van de OSTEASET® T Bottransplantatievervangingskorrels. De wegwerpbare inspuiters biedt het ideale mechanisme voor de zorgvuldige plaatsing van elke korrel.

A. INDICATIES

De OSTEASET® T Bottransplantatievervanging is bedoeld om voorzichtig in de niet-lastdragende leemtes van lange botten te worden geperst. Deze botleemtes kunnen botdefecten zijn die door (een) operatie(s) werden gecreëerd, of die veroorzaakt werden door traumatische verwondingen van het bot of door osteomyelitis. De korrels bieden een botleemtevervulling die resorberend is en tijdens het genezingsproces door bot worden vervangen.

De OSTEASET® korrelinspuiters is geïndiceerd voor gebruik met de OSTEASET® T Bottransplantatievervanging. De korrelinspuiters wordt met een voorbelasting geleverd, en levert een gecontroleerde dosis OSTEASET® T Bottransplantatievervangingskorrels rechtstreeks naar de specifieke gebieden voor het vullen van botleemtes of -openingen. De korrelinspuiters is ontworpen om minimaal invasief te zijn op plaatsen waar het apparaat bottransplantatiemateriaal door kleine botleemteopeningen kan toedienen.

B. CONTRA-INDICATIES

De OSTEASET® T Bottransplantatievervanging is gecontra-indiceerd:

- Wanneer de implantatie als structurele ondersteuning in lastdragend bot bedoeld is
- Niet meewerkende patiënten die de postoperatieve instructies niet willen of kunnen opvolgen, waaronder personen die verslaafd zijn aan drugs en/of alcohol
- Hypercalcemie
- Wanneer intra-operatieve bedekking van zacht weefsel niet gepland of niet mogelijk is

Ook is OSTEASET® T Bottransplantatievervanging vanwege de toevoeging van tobramycinesulfaat relatief gecontra-indiceerd voor de volgende condities. De condities omvatten:

- Hypersensitiviteit voor alle aminoglycosiden
- Ernstige vasculaire of neurologische aandoening
- Verminderde nierfunctie
- Ongecontroleerde diabetes
- Zwangerschap
- Voortijdig geboren of voldragen pasgeborenen van één week oud of jonger
- Zogende moeders
- Myasthenia Gravis
- De OSTEASET® T Bottransplantatievervanging wordt best niet tegelijk met bepaalde medicijnen toegediend, inclusief mogelijks ototoxische, neurotoxische of nefrotoxische medicijnen

- Reeds bestaande doofheid in het inwendige oor
- Voor patiënten met een ernstig degeneratieve botziekte

Zie de bijgevoegde sectie **TOBRAMYCINESULFAAT, USP** in deze pakketbijsluiters voor meer gedetailleerde informatie.

C. MOGELIJKE COMPLICATIES

De medische specialist is verantwoordelijk voor de juiste chirurgische procedures en technieken. Elke chirurg moet een beoordeling maken met betrekking tot de toepasselijkheid van de procedure, gebaseerd op zijn/haar persoonlijke medische opleiding en ervaring. Ofschoon Wright Medical geen bepaalde chirurgische techniek kan aanbevelen die geschikt is voor alle patiënten, is/zijn (een) gedetailleerde chirurgische techniek(en) voor referentie van de chirurg beschikbaar.

D. VOORZORGSMAATREGELEN

Zoals bij elke chirurgische procedure het geval is, moet voorzichtigheid worden betracht bij de behandeling van personen met reeds bestaande aandoeningen, die op het succes van de chirurgische procedure van invloed kunnen zijn. Dit omvat personen met bloedingstoornissen van eender welke etiologie, langdurige steroïdentherapie of immunosuppressieve therapie. De calcium-, magnesium- en natriumniveaus moeten tijdens de postoperatieve periode opgevolgd worden.

Dit hulpmiddel is niet geëvalueerd voor veiligheid en compatibiliteit in een MRI-omgeving. Dit hulpmiddel is niet getest op verwarming of migratie in een MRI-omgeving.

Gebruik dit instrument zoals geleverd en volgens de verstrekte **HANTERINGS- EN GEBRUIKSFORMATIE**.

E. BIJWERKINGEN

Mogelijke bijwerkingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Wondcomplicaties waaronder hematoom, drainage op de operatieplaats, botfractuur, infectie en andere complicaties die zich bij elke operatie kunnen voordoen
- Fractuur of extrusie van de OSTEASET® T Bottransplantatievervanging met of zonder vorming van door deeltjes veroorzaakt vuil
- Plaatselijke vervorming van het bot
- Onvolledige, of gebrek aan botingroei in de botleemte
- In-vitrotests geven aan dat aanhoudende en plaatselijk hoge concentraties van tobramycine op het vermogen van osteoblastvorming en botregeneratie van invloed kunnen zijn.
- Voorbijgaande hypercalciëmie

Ingeval van een ernstige bijwerkingen van het product, kan een tweede operatie vereist zijn om alle resterende korrels te verwijderen.

Voor mogelijke met tobramycinesulfaat in verband staande bijwerkingen raadpleegt u de *BIJWERKINGEN* in de bijgesloten sectie *TOBRAMYCINESULFAAT, USP* in deze pakketbijsluiter.

MAXIMAAL GEBRUIK

Het maximaal aanbevolen gebruik van OSTEASET® T Bottransplantatievervanging voor een volwassene met normale nierfunctie bedraagt 4 korrels/kg bij gebruik van de korrels van 4,8 mm. Hoger gebruik van dit aantal korrels kan de tobramycine-serumniveaus boven de aanbevolen maxima doen oplopen. (Zie de tobramycinesulfaatsectie van deze pakketbijsluiter.) Daarmee

samenvallende systemische behandeling met tobramycinesulfaat of andere neurotoxische en/of nefrotoxische antibiotica moet worden vermeden, vooral die met andere aminoglycosiden.

Tabel 1: Maximale gebruiksrichtlijnen voor volwassenen met normale nierfunctie

Voor patiënten met een gewicht van:		Maximum aantal korrels van 4,8 mm
in kilogrammen	in Amerikaanse ponden	
40	88	160
50	110	200
60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

Indien het maximumgebruik van OSTEASET® T Bottransplantatievervanging qua volume onvoldoende is om de botleemte te vullen, kan de standaard-OSTEASET® Bottransplantatievervanging worden vermengd met de OSTEASET® T Bottransplantatievervanging om het noodzakelijke volume aan materiaal te maken voor het

vullen van de leemte.

F. HANTERING EN STERILISATIE

Gebruik dit instrument zoals geleverd en volgens de verstrekte **HANTERINGS- EN GEBRUIKSFORMATIE**.

HANTERING EN GEBRUIK

De OSTEASET® T Bottransplantatievervanging en OSTEASET® korrelinspuiter met OSTEASET® T Bottransplantatievervangingskorrels worden steriel geleverd en moeten als steriel worden beschouwd, tenzij de binnenverpakking geopend of beschadigd is. Dit product mag niet opnieuw worden gesteriliseerd. Dit product is voor gebruik bij één patiënt en mag nooit opnieuw worden gebruikt. Voor eenmalig gebruik gelabelde hulpmiddelen mogen nooit opnieuw worden gebruikt. Hergebruik van deze hulpmiddelen kan mogelijk leiden tot ernstig letsel aan de patiënt. Voorbeelden van met het opnieuw gebruiken van deze hulpmiddelen verbonden gevaren omvatten, maar zijn niet beperkt tot: aanzienlijke verslechtering van de werking van het hulpmiddel, kruisbesmetting en contaminatie. Gebruik het OSTEASET® T-bottransplantatiesubstituut op aseptische wijze en volgens de volgende chirurgische techniek:

Pers de OSTEASET® T Bottransplantatievervanging voorzichtig samen in de plaats van behandeling. Vermijd overmatig vullen van de botleemte of het samendrukken van de plaats van behandeling. Sluit de operatieplaats met gebruikmaking van standaardsluittechnieken. Gooi alle niet-gebruikte OSTEASET® T Bottransplantatievervanging weg.

Gebruik de OSTEASET® Korrelinspuiter bij de OSTEASET® T Bottransplantatievervanging op aseptische wijze volgens de volgende chirurgische techniek:

Plaats de OSTEASET® Korrelinspuiter in de leemte waar u OSTEASET® T Bottransplantatievervanging wilt plaatsen. Begin met de halflange plunjer om te starten met het toedienen van de eerste 25 korrels in de botleemte. Dien de overige korrels toe met de

plunjer van de volledige lengte. Duw de plunjer onder druk van uw hand voorzichtig omlaag voor het toedienen van de OSTEASET® T Bottransplantatievervanging in de plaats van behandeling. Indien dit noodzakelijk is, kan de inspuitertip 10° tot 15° graden gebogen worden om het toedoenen in een botleemte te vergemakkelijken. Pers de OSTEASET® T Bottransplantatievervangingskorrels voorzichtig in de plaats van behandeling. Verwijder overtollig materiaal uit de plaats van behandeling. Sluit de operatieplaats met gebruikmaking van standaardsluittechnieken. Gooi alle niet-gebruikte OSTEASET® T Bottransplantatievervanging en de wegwerpbare OSTEASET® Korrelinspuitter weg.

Waarschuwing: De inspuitter niet in een leemte forceren of proberen de inspuitter te ver te buigen.
Gebruik geen overmatige kracht op de staaf, en gebruik hem niet als een trocar.

Waarschuwing: Lees de bijgesloten sectie *TOBRAMYCINESULFAAT* in deze pakketbijsluiter zorgvuldig, voordat dit product gebruikt wordt.

Waarschuwing: Dit implantaat niet gebruiken wanneer de glazen ampul gebarsten of gebroken is.

STERIEL TOBRAMYCINESULFAAT, USP

Waarschuwingen

Patiënten die met een tobramycinesulfaatinjectie, USP en andere aminoglycosiden behandeld zijn, moeten onder klinische observatie worden gehouden, aangezien deze geneesmiddelen een intrinsiek potentieel bezitten ototoxiciteit en nefrotoxiciteit te veroorzaken.

Er kan neurotoxiciteit optreden, die zich zowel als auditieve of vestibulaire ototoxiciteit kan manifesteren. De auditieve veranderingen zijn onomkeerbaar, zijn gewoonlijk bilateraal en

kunnen gedeeltelijk of totaal zijn. Ontwikkeling van achtste zenuwschade en nefrotoxiciteit kunnen zich voordoen, voornamelijk bij patiënten die reeds bestaande nierbeschadiging hebben en bij patiënten met een normale nierfunctie die een langere tijd met aminoglycosiden werden behandeld in hogere doses dan diegene die worden aanbevolen. Andere manifestaties van neurotoxiciteit kunnen bestaan uit gevoelloosheid, huidtinteling, spiertrekkingen en convulsies. Het risico van aminoglycoside-geïnduceerd gehoorverlies neemt toe met de graad van blootstelling aan hoge piek- of hoge dalserumconcentraties. Patiënten bij wie cochleaire beschadiging optreedt, hebben mogelijk geen symptomen tijdens de therapie, maar moeten gewaarschuwd worden over achtste zenuwtoxiciteit, en gedeeltelijke of totale onomkeerbare bilaterale doofheid kan zich blijven ontwikkelen nadat behandeling met de medicatie werd stopgezet.

In zeldzame gevallen manifesteert nefrotoxiciteit zich pas in de eerste dagen na stopzetting van de therapie. Aminoglycoside-geïnduceerde nefrotoxiciteit is gewoonlijk reversibel.

De nier- en achtste zenuwfuncties moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten met bekende of vermoede nieraandoeningen, en ook bij patiënten van wie de nierfuncties eerst normaal zijn, maar die tekenen van nierdisfunctie tijdens de therapie ontwikkelen. Piek- en dalserumconcentraties van aminoglycosiden moeten tijdens de therapie periodiek gecontroleerd worden om van voldoende hoge niveaus zeker te zijn en mogelijke toxische niveaus te vermijden. Langdurige serumconcentraties boven 12 µg/mL moeten vermeden worden. Stijgende dalspiegels (boven 2 µg/mL) kunnen een indicatie zijn van weefselaccumulatie. Dergelijke accumulaties, buitensporige piekconcentraties, gevorderde leeftijd en cumulatieve doses kunnen aan ototoxiciteit en nefrotoxiciteit bijdragen (zie de **Voorzorgsmaatregelen**). De urine moet worden onderzocht op verhoogde specifieke zwaartekracht en verlaagde excretie van proteïne, cellen en urine afgietsels. De bloedureumstikstof-, serumcreatinine en creatinineklaring moeten regelmatig gemeten worden. Het verdient aanbeveling om indien mogelijk, een serie audiogrammen te nemen van patiënten die oud genoeg zijn om te worden getest, vooral van hoogerisicopatiënten. Bij

tekenen van verslechtering van de nier-, vestibulaire of auditieve functies moet het gebruik van de medicatie worden stopgezet of de dosering aangepast.

Tobramycinesulfaat, USP moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij te vroeg geboren en pasgeboren baby's, vanwege de onvolgroeidheid van hun nieren en de daaruit voortvloeiende langere halveringstijd van het serum.

Gelijktijdig en daaropvolgend gebruik van andere neurotoxische en/of nefrotoxische antibiotica, vooral andere aminoglycosiden (bijv. amikacine, streptomycine, neomycine, kanamycine, gentamycine en paromomycine), cefaloridine, viomycine, polymyxin B, colistine, cisplatine en vancomycine moeten worden vermeden. Andere factoren die de risico's voor patiënten kunnen verhogen, zijn gevorderde leeftijd en dehydratie.

Aminoglycosiden mogen niet samen met krachtige diuretica worden toegediend, zoals ethacrynezuur en furosemide. Sommige diuretica kunnen zelf ototoxiciteit veroorzaken, en intraveneus toegediende diuretica verhogen de aminoglycosidetoxiciteit doordat zij de antibiotische concentraties in het serum en weefsel veranderen.

Bij toediening aan een zwangere vrouw kunnen aminoglycosiden schade aan de foetus veroorzaken (zie de **Voorzorgsmaatregelen**).

Beschrijving

Tobramycinesulfaat, USP is een in water oplosbaar antibioticum van de aminoglycosidegroep, en wordt verkregen uit de actinomyceet *Streptomyces tenebrarius*. Tijdens de vervaardiging kan zwavelzuur en/of natriumhydroxide voor aanpassing van de pH toegevoegd zijn. Het product bevat geen bewaarmiddel of natriumbisulfaat.

Tobramycinesulfaat, USP is O-3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(164)-O-[2,6-di-amino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(166)]-2-deoxy-L-streptamine, sulfaat (2:5)(zout) en heeft een chemische formule van $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. Het moleculair gewicht is 1425,45.

Klinische Farmacologie

Van de therapeutische serumniveaus van tobramycinesulfaat, USP wordt over het algemeen aangenomen dat zij een bereik hebben van 4 tot 6 µg/mL.

Bij patiënten met een verlaagde nierfunctie en ook bij pasgeborenen is de serumconcentratie van het antibioticum echter meestal hoger, en kan langer worden gemeten dan bij normale volwassenen het geval is. De dosering voor dergelijke patiënten moet daarom overeenkomstig worden aangepast. Na de parenterale toediening vindt geringe of geen metabolische transformatie plaats, en wordt de tobramycine bijna uitsluitend via glomerulaire filtratie verwijderd. De nierafscheiding is vergelijkbaar met die van endogene creatinine. Ultrafiltratiestudies tonen aan dat er praktisch geen serumproteïnebinding plaatsvindt. Bij patiënten met een normale nierfunctie is t/m 84% van de dosis terughaalbaar uit de urine na 8 uur, en t/m 93% na 24 uur.

Er zijn urine-piekconcentraties waargenomen, variërend van 75 tot 100 µg/mL na de intramusculaire injectie van één enkele 1 mg/kg dosis. Na verscheidene dagen te zijn behandeld, benadert de hoeveelheid afgescheiden tobramycine in de urine de dagelijkse toegediende dosis. Wanneer de nierfunctie verstoord is, wordt de afscheiding van tobramycine vertraagd en kan de accumulatie van de medicatie toxische bloedniveaus tot gevolg hebben.

De serumhalfwaardetijd bij normale personen bedraagt 2 uur. Er bestaat een omgekeerde verhouding tussen de serumhalfwaardetijd en de creatinineklaring, en het doseringsschema moet overeenkomstig de ernst van de nieraandoening aangepast worden. Bij patiënten die dialyse ondergaan, mag 25% tot 70% van de toegediende dosis verwijderd worden, afhankelijk van de duur van, en het type dialyse.

Tobramycine kan na de parenterale toediening in het weefsel- en lichaamsvocht worden waargenomen. De concentraties in de gal en ontlasting zijn gewoonlijk laag, wat minimale biliaire excretie doet vermoeden. Tobramycine werd in geringe concentraties in de cerebrospinale vloeistof na de parenterale toediening waargenomen, en de concentraties zijn

afhankelijk van de dosis, de penetratiesnelheid en mate van hersenvliesontsteking. Het is tevens waargenomen in het sputum en de peritoneale, synoviale en abcesvloeistof, en doorkruist de placentamembranen. De concentraties in de nierschors zijn verscheidene malen hoger dan de normale serumniveaus.

Probenecide heeft geen invloed op het tubulaire niertransport van tobramycine.

Microbiologie. Tobramycine werkt zodanig dat het de proteïnesynthese in bacteriële cellen onderdrukt. *In-vitro*tests tonen aan dat tobramycine een bactericide is.

Van tobramycine werd aangetoond dat het actief is tegen de meeste van de volgende organismestammen, zowel *in vitro* als in klinische infecties zoals beschreven staat in de **Indicaties**sectie:

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Stafylokok aureus

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen

Citrobacterspecies

Enterobacterspecies

E-coli

Klebsiellaspecies

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providenciaspecies

Serratiaspecies

Aminoglycosiden hebben een lage activiteitsklasse tegen de meeste Gram-positieve organismen, inclusief *streptokok pyogenen*, *streptokok pneumoniae* en enterokokken.

Ofschoon de meeste enterokokkenstammen in vitro weerstand vertonen, zijn sommige stammen van deze groep echter vatbaar. In-vitrostudies hebben aangetoond dat een aminoglycoside, gecombineerd met een antibioticum die de celwandsynthese verstoren op sommige enterokokkenstammen een synergetische invloed uitoefent. De combinatie van penicilline-G en tobramycine resulteert in een synergetisch bactericide-effect *in vitro* tegenover bepaalde stammen van *enterococcus faecalis*. Deze combinatie is echter niet synergetisch tegenover andere nauw verwante organismen, bijv. *enterococcus faecium*. De vorming van nieuwe enterokokkenspecies alleen kan niet worden gebruikt voor het voorspellen van vatbaarheid. De nadruk wordt gelegd op vatbaarheidstests en tests voor antibiotische synergismen.

Er kunnen kruisweerstandens optreden tussen aminoglycosiden.

Vatbaarheidstests

Diffusietechnieken: Kwantitatieve methodes die het meten van zonediameters vereisen, bieden de meest precieze schattingen voor vatbaarheid van bacteriën op antimicrobiële middelen. Eén procedure is de door de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ("Nationale commissie voor klinische laboratoriumnormen") goedgekeurde procedure.² Deze methode wordt aanbevolen voor gebruik bij schijven voor het testen van de vatbaarheid voor tobramycine. De interpretatie omvat de correlatie van de in de schijftest verkregen diameters met minimale remmende concentraties (MIC) van tobramycine.

De laboratoriumrapporten die de resultaten verschaffen van de standaard-enkele schijf vatbaarheidstest met een 10-µg tobramycine-schijf moeten met de volgende criteria geïnterpreteerd worden:

2 De National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test ("Prestatienormen voor antimicrobiële schijf vatbaarheidstest") - 5e editie. Goedgekeurde norm NCCLS-document M2-A5, vol. 13, nr. 24, NCCLS, Villanova, PA (VS), 1993.

<u>Zonediameter (mm)</u>	<u>Interpretatie</u>
≥15	(S) Susceptible ("Vatbaar")
13-14	(I) Intermediate ("Tussenwaarde")
12	(R) Resistant ("Weerstand biedend")

Een "Susceptible" ("Vatbaar") rapport geeft aan dat de pathogene bacteriën waarschijnlijk geremd zullen worden door over het algemeen bereikbare bloedniveaus. Een "Intermediate" ("Tussenwaarde") rapport duidt erop dat het organisme bij gebruik van een hoge dosis vatbaar zou kunnen zijn, of indien de infectie beperkt blijft tot weefsels en vloeistoffen waarin hoge antimicrobiële niveaus verkregen zijn. Een "Resistance" ("Weerstand") rapport geeft aan dat bereikbare concentraties waarschijnlijk niet remmend zullen zijn, en dat een andere therapie geselecteerd moet worden.

De gestandaardiseerde procedures vereisen het gebruik van laboratoriumcontrole-organismen. De 10-µg tobramycineschijf moet de volgende zonediameters opleveren:

<u>Organisme</u>	<u>Zonediameter (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

Verdunningstechnieken: De cultuur- en agar-verdunningsmethodes, zoals die door de NCCLS worden aanbevolen,³ kunnen gebruikt worden voor het bepalen van de minimale tobramycine-remmingsconcentraties ("MIC's"). De MIC-testresultaten moeten met de volgende criteria geïnterpreteerd worden:

³ De National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteriën that grow aerobically ("Methodes voor de verdunning van antimicrobiële vatbaarheidstests voor bacteriën die aërobisch groeien") - 3e editie. Goedgekeurd Standaard-NCCLS-document M7-A3, vol. 13, nr. 25, NCCLS, Villanova, PA (VS), 1993.

MIC (µg/mL)

≤4

8

≥16

Interpretatie

(S) Susceptible ("Vatbaar")

(I) Intermediate ("Tussenwaarde")

(R) Resistant ("Weerstand biedend")

Zoals met standaard-diffusiemethodes het geval is, vereisen verdunningsprocedures het gebruik van laboratoriumcontrole-organismen. Het tobramycine-laboratoriumreagens moet de volgende MIC-waarden opleveren:

Organisme*E. faecalis* ATCC 29212*E. coli* ATCC 25922*P. aeruginosa* ATCC 27853*S. aureus* ATCC 29213MIC-bereik (µg/mL)

8,0-32,0

0,25-1

0,12-1

0,12-1

Indicaties en gebruik

Tobramycinesulfaat, USP is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige bacteriële infecties, die veroorzaakt worden door de vatbare stammen van de in onderstaande ziektes aangegeven micro-organismen:

Botinfecties veroorzaakt door *P. aeruginosa*, *Proteus* spp (indool-positief en indool-negatief), *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp en *S. aureus*

Tobramycine kan overwogen worden bij ernstige stafylokokinfecties waar penicilline of andere potentieel minder giftige medicaties gecontra-indiceerd zijn, en waar bacteriële vatbaarheidstests en klinisch oordeel indicatie van het gebruik ervan aanbeveelt.

Er moeten vóór en tijdens de behandeling bacteriële culturen worden verkregen voor het

isoleren en identificeren van etiologische organismen, en voor het testen van hun vatbaarheid voor tobramycine. Indien de vatbaarheidstest aantonen dat de veroorzakende organismen weerstand tegen tobramycine bezitten, moet een andere toepasselijke therapie geactiveerd worden. Van patiënten bij wie een ernstige levensbedreigende, Gram-negatieve infectie wordt vermoed, inclusief bij die patiënten voor wie gelijktijdige therapie met penicilline of cefalosporines en aminoglycoside geïndiceerd kan zijn, kan met de behandeling met tobramycinesulfaat, USP worden begonnen voordat de resultaten van de vatbaarheidsstudies beschikbaar zijn. De beslissing om de tobramycine-therapie verder te zetten, moet gebaseerd zijn op de resultaten van de vatbaarheidsstudies, de ernst van de infectie en de in de bovenstaande Waarschuwingen besproken belangrijke, aanvullende overwegingen.

Contra-indicaties

Hypergevoeligheid voor elk type aminoglycoside is een contra-indicatie van het gebruik van tobramycine. Een ziektegeschiedenis van hypergevoeligheid of ernstige toxische reacties op aminoglycosiden kunnen ook een contra-indicatie zijn van het gebruik van enige andere aminoglycosiden, vanwege de bekende kruisgevoeligheid van patiënten tegen medicaties in deze klasse.

Waarschuwingen

Zie de Waarschuwingen hierboven.

Voorzorgsmaatregelen

De serum- en urinespecimens voor onderzoek moeten tijdens de therapie worden afgenomen, zoals in de sectie Waarschuwingen wordt aanbevolen. Het serumcalcium, magnesium en natrium moeten opgevolgd worden.

De piek- en dalserumniveaus moeten tijdens de therapie regelmatig gemeten worden. Langdurige concentraties boven 12 µg/mL moeten worden vermeden.

Stijgende dalspiegels (boven 2 µg/mL) kunnen een indicatie zijn van weefselaccumulatie. Een dergelijke accumulatie, gevorderde leeftijd en cumulatieve dosering kunnen bijdragen aan ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. Het is uiterst belangrijk de serumniveaus bij patiënten met bekende nierstoornissen van dichtbij te volgen.

Het is van belang dat er consequentheid bij de serumniveaucontrole in het individuele patiëntprogramma wordt betracht, tenzij het instituut de beschikking over geautomatiseerde farmacokinetische doseringsprogramma's heeft. Deze serumniveau-analyses kunnen vooral nuttig zijn voor de behandelingscontrole van ernstig zieke patiënten met veranderlijke nierfuncties, of bij geïnfecteerde patiënten met minder vatbare organen of die maximale doseringen ontvangen.

Er is neuromusculaire blokkering en ademhalingsverlamming gemeld bij katten die zeer hoge doses tobramycine (40 mg/kg) kregen. De mogelijkheid van langdurige of secundaire apnoe moet bij de toediening van tobramycine in overweging worden genomen bij patiënten onder narcose die tevens neuromusculaire blokkeringsmiddelen innemen, zoals succinylcholine, tubocurarine of decamethonium, of bij patiënten die aanzienlijke gecitreeerde bloedtransfusies krijgen. Indien neuromusculaire blokkering optreedt, kan dit worden tegengegaan door toediening van calciumzouten.

Er is kruisallergeniciteit onder de aminoglycosiden aangetoond.

Bij patiënten met brandwonden op grote schaal is het mogelijk dat veranderde farmacokinetica verlaagde serumconcentraties van aminoglycosiden tot gevolg heeft. Bij dergelijke patiënten die met tobramycinesulfaat, USP behandeld zijn, is het meten van de serumconcentratie als de basis voor het bepalen van de juiste dosering van bijzonder belang.

Patiënten op leeftijd kunnen verminderde nierfunctie hebben die niet duidelijk uit de resultaten van routine-screeningstests blijkt, zoals BUN of serumcreatinine. Vaststelling van de creatinineklaring kan van meer nut zijn. Controle van de nierfunctie tijdens de behandeling met aminoglycosiden is vooral bij dergelijke patiënten van belang.

Er zijn toegenomen incidenties van nefrotoxiciteit gemeld na de concomitante toediening van aminoglycoside antibiotica en cefalosporines.

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij het toedienen van aminoglycosiden bij patiënten met musculaire aandoeningen zoals myasthenia Gravis of Parkinsonisme, aangezien deze medicaties de spierzwakte kunnen verergeren, vanwege hun mogelijke curare-achtige effecten op neuromusculaire functies.

De aminoglycosiden kunnen na plaatselijke irrigatie of toepassing in aanzienlijke hoeveelheden van de lichaamsoppervlakken geabsorbeerd worden, en kunnen neurotoxiciteit en nefrotoxiciteit veroorzaken.

Artsen worden erop gewezen dat na de toediening via deze wegen van aminoglycosiden, inclusief tobramycine, maculaire necrose werd gerapporteerd.

Zie de **Waarschuwingen** met betrekking tot gelijktijdig gebruik van sterke diuretica en gelijktijdig en daaropvolgend gebruik van andere neurotoxische of nefrotoxische geneesmiddelen

De inactivering van tobramycine en andere aminoglycosiden door β -lactam-type antibiotica (penicillines of cefalosporines) is aangetoond *in vitro* en bij patiënten met ernstige nieraandoeningen. Die inactivering is niet aangetroffen bij patiënten met normale nierfuncties, die de geneesmiddelen via andere toedieningswegen hebben ingenomen.

De tobramycine-therapie kan overgroeien van niet-vatbare organismen tot gevolg hebben. Indien er overgroei van niet-vatbare organismen optreedt, moet met een geschikte therapie worden begonnen.

Zwangerschaps categorie D: Aminoglycosiden kunnen bij toediening aan een zwangere vrouw schade aan de foetus veroorzaken. Aminoglycoside-antibiotica doorkruisen de placenta, en er zijn verschillende meldingen gedaan van totaal onomkeerbare, bilaterale

congenitale doofheid bij kinderen van wie de moeders tijdens hun zwangerschap streptomycine gebruikten. Er werd geen ernstige bijwerkingen voor de moeder, foetus of het pasgeboren kind gerapporteerd bij de behandeling van zwangere vrouwen met andere aminoglycosiden. Wanneer tobramycine tijdens de zwangerschap gebruikt wordt of de patiënt tijdens het gebruik van tobramycine zwanger wordt, moet zij van het mogelijke gevaar voor de foetus op de hoogte worden gesteld.

Bijwerkingen

Neurotoxiciteit: Er zijn bijwerkingen op zowel de vestibulaire en auditieve takken van de achtste zenuw gemeld, speciaal bij patiënten die hoge doses of langdurige therapie krijgen, bij patiënten die eerdere therapiekuren met een ototoxine hebben ondergaan, en in gevallen van dehydratie. De symptomen omvatten duizeligheid, vertigo, oorsuizing, geraas in de oren en gehoorverlies. Gehoorverlies is gewoonlijk onomkeerbaar en manifesteert zich in het begin door een gehoorscherpthevermindering voor hoge tonen. Tobramycine en gentamicinesulfaten zijn vrijwel gelijkwaardig voor wat betreft hun ototoxisch potentieel.

Nefrotoxiciteit: Veranderingen in de nierfunctie zoals aangetoond door toegenomen BUN, NPN en serumcreatinine en door oligurie, cilindrurie en verhoogde proteïnurie werd gerapporteerd, vooral bij patiënten met een ziektegeschiedenis van nieraandoeningen die langere tijd werden behandeld of met grotere dan de aanbevolen doses. Nierbijwerkingen kunnen zich voordoen bij patiënten die aanvankelijk normale nierfunctie hadden.

Er werd klinische studies en studies uitgevoerd op proefdieren om het nefrotoxisch potentieel van tobramycine en gentamicine te vergelijken. In sommige klinische studies en in die bij de proefdieren veroorzaakte tobramycine aanzienlijk minder vaak nefrotoxiciteit dan gentamicine. In sommige andere klinische studies werden geen verschillen van betekenis gevonden in de incidentie van nefrotoxiciteit tussen tobramycine en gentamicine.

Andere gemelde bijwerkingen die mogelijk met tobramycinesulfaat, USP in verband staan omvatten anemie, granulocytopenie en thrombocytopenie, alsmede koorts, huiduitslag, jeuk,

urticaria, misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn, lethargie, geestelijke verwardheid en desoriëntatie. Afwijkingen in het laboratorium die mogelijk met tobramycinesulfaat, USP in verband staan omvatten verhoogde serum transaminases (AST, ALT), verhoogde serum-LDH en bilirubine, verlaagde serumcalcium, magnesium, natrium en kalium, en tevens leukopenie, leukocytose en eosinofilie.

Overdosering

Tekenen en symptomen: De ernst van de tekenen en symptomen na een overdosis van obramycine zijn afhankelijk van de toegediende dosis, de nierfunctie van de patiënt, de staat van hydratatie en de leeftijd, en of er al dan niet gelijktijdig andere geneesmiddelen met vergelijkbare toxiciteiten worden gebruikt. Er kan toxiciteit voorkomen bij patiënten die langer dan 10 dagen behandeld werden, bij volwassenen die meer dan 5 mg/kg per dag krijgen, bij kinderen die meer dan 7,5 mg/kg per dag krijgen, of bij patiënten met verminderde nierfunctie voor wie de dosis niet juist aangepast is.

Nefrotoxiciteit na de parenterale toediening van een aminoglycoside komt het dichtst bij het gebied onder de curve van de serumconcentratie vs. de tijdgrafiek. Optreden van nefrotoxiciteit is waarschijnlijker indien de dalbloedconcentraties niet beneden 2 µg/mL vallen, en is tevens evenredig aan de gemiddelde bloedconcentratie. Patiënten op leeftijd die een abnormale nierfunctie hebben en andere nefrotoxische medicaties of een lager volume ontvangen, lopen grotere risico's op ontwikkeling van acute tubulaire necrose. Auditieve en vestibulaire toxiciteiten werden in verband gebracht met een overdosis van aminoglycoside. Dit type toxiciteit doet zich voor bij patiënten die langer dan 10 dagen behandeld werden, bij patiënten met een abnormale nierfunctie, bij patiënten die aan dehydratie lijden of bij patiënten die medicaties met toegevoegde auditieve toxiciteiten gebruiken. Het is mogelijk dat deze patiënten geen tekenen of symptomen vertonen, of dat zij duizeligheid, tinnitus, vertigo en verlies van gehoorscherpheid voor hoge tonen terwijl de ototoxiciteit voortschrijdt. Het kan zijn dat de tekenen en symptomen van ototoxiciteit zich pas voordoen tot lang nadat het gebruik van de medicatie beëindigd werd.

Na toediening van de aminoglycosiden kunnen zich neuromusculaire blokkering of ademhalingsverlamming voordoen. Neuromusculaire blokkering, ademhalingsstoornis en langdurige ademhalingsverlamming doen zich vaker voor bij patiënten met myasthenia Gravis of de ziekte van Parkinson. Langdurige ademhalingsverlamming kan zich tevens voordoen bij patiënten die decamethonium, tubocurarine of succinylcholine krijgen. Indien er een neuromusculaire blokkering optreedt, kan dit worden tegengegaan door toediening van calciumzouten, maar mechanische hulp kan noodzakelijk zijn.

Indien tobramycine doorgeslikt werd, is toxiciteit minder waarschijnlijk omdat aminoglycosiden slecht geabsorbeerd worden uit een intact gastro-intestinale tractus.

Behandeling: In alle gevallen van vermoede overdosering moet uw regionale antigifcentrum worden gebeld voor het verkrijgen van de nieuwste informatie over de behandeling van een overdosis. Deze aanbeveling wordt gemaakt om dat informatie over de behandeling van een overdosis over het algemeen sneller verandert dan wat op de pakketbijsluiters beschreven staat. Bij het beheren van overdoseringen moet u de mogelijkheid van meerdere medicatieoverdoseringen, de interacties tussen medicaties en ongewone medicatiekinetica bij uw patiënt(en) in overweging nemen.

De eerste interventie bij een overdosis van tobramycine is om de luchtwegen vrij te maken en te verzekeren dat er oxygenatie en ventilatie aanwezig is. Bij ademhalingsverlamming moeten reanimatiemaatregelen onmiddellijk worden ingesteld.

Patiënten die een overdosis van tobramycine toegediend hebben gekregen en normale nierfunctie hebben, moeten voldoende gehydrateerd worden om een urinevolume van 3 tot 5 mL/kg per uur te handhaven. Het vloeistofevenwicht, de creatinineklaring en de tobramycine-plasmaniveaus moeten zorgvuldig gecontroleerd worden, totdat het tobramycine-serumniveau beneden 2 µg/mL valt.

Patiënten bij wie de halfwaardetijd voor eliminatie meer dan 2 uur bedraagt of van wie de nierfunctie abnormaal is, hebben wellicht een agressievere therapie nodig hebben. Dergelijke patiënten kunnen baat hebben bij een hemodialyse.

G. OPSLAGCONDITIES

OSTEOSET® T Bottransplantatie-vervangingsproducten moeten in een schone en droge omgeving worden bewaard en tegen zonlicht en extreme temperaturen worden beschermd. De **OSTEOSET® T Bottransplantatievervanging** moet worden bewaard op 15 °C/59 °F ofwel 59 °F/77 °F.