
*EN**Sterile radiopaque bone cement with antibiotic (Gentamicin) Standard viscosity**IT**Cemento osseo radiopaco sterile con antibiotico (Gentamicina) Viscosità standard**ES**Cemento óseo radiopaco estéril con antibiótico (Gentamicina) Viscosidad estándar**DE**Steriler röntgendichter Knochenzement mit Antibiotikum (Gentamicin) Standardviskosität**FR**Ciment osseux radio-opaque stérile avec antibiotique (Gentamycine) Viscosité standard**PT**Cimento ósseo radiopaco estéril com antibiótico (gentamicina) Viscosidade standard**TR**Antibiyotikli steril radyopak kemik çimentosu (Gentamisin) Standart viskozite**CS**Sterilní radiopákní kostní cement s antibiotikem (Gentamicin) Standardní viskozita**EN(KR)**Radiopaque bone cement with antibiotic (Gentamicin) Standard viscosity*



BG

**Стерилен рентгеноконтрастен костен цимент с антибиотик (Гентамицин)
Стандартен вискозитет**

UK

**Стерильний рентгеноконтрастний кістковий цемент стандартної в'язкості з
антибіотиком (гентаміцин)**

PL

**Cement kostny nieprzepuszczalny dla promieni rentgenowskich sterylny z antybiotykiem
(gentamycyna) Lepkość standardowa**

NL

Radiopaak steriel botcement met antibioticum (Gentamicine) Standaardviscositeit

KK

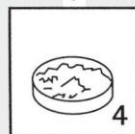
**Стандартты тұтқырлығы антибиотик (гентамицин) бар стерильді рентген
контрастық сүйек цементі**

RU

**Стерильный рентгеноконтрастный цемент с антибиотиком (Гентамицин) для
костной ткани. Стандартная вязкость.**

HU

Steril radiopaque csontcement antibiotikummal (Gentamicin) Standard viszkozitás



7

Insertion of the prosthesis (1 min) Het implanteren (1 min)
 Einsetzen der Prothese (1 min) Colocação da prótese (1 min)
 Mise en place de l'implant (1 min) Insättning av protesen (1 min)
 Colocación del implante (1 min) Protezin yerine takılması (1 dkk.)
 Inserimento dell'impianto (1 min) Εισαγωγή της ενδοπρόθεσης (1 λεπτό)



Device description

G1A bone cement is a self-curing, radiopaque, polymethyl methacrylate-based cement which is used for securing a metal or polymeric prosthesis to living bone in arthroplasty revision procedures such as hip replacement, knee replacement, ankle replacement, shoulder replacement and other joints replacement, specifically formulated for patients

- where the general or local conditions indicate an increased risk of infection
- with a compromised general state (malnutrition, diabetes, systemic infections,...)
- needing a revision of hip or other joints prosthesis where a local infection has developed.

It contains and releases the aminoglycoside antibiotic gentamicin to protect the cured cement and contiguous tissue against contamination by microbes sensitive to gentamicin.

The bone cement has no intrinsic adhesive properties; its functioning relies on close mechanical interlock between the irregular bone surface and the prosthesis.

The bone cement is supplied as a two-components system, consisting of separate, sterile liquid and powder components, which are mixed at the point of use to produce the cement.

The liquid component is sterilized by membrane filtration and aseptically filled into a sterile glass ampoule. The ampoule is contained within a sealed blister pack, which is sterilized using ethylene oxide. The powder component is contained in a polyethylene bag, within a peelable pouch and is sterilized by gamma radiation. The sterile powder component is supplied within an outer protective non-sterile laminated foil pouch. The manufacturing and packaging processes of **G1A** are performed under strict quality procedures in controlled environment, which conforms to the applicable international standards.

G1A bone cement is a standard viscosity cement, primarily intended for manual application. The surgeon must use their clinical judgment to decide when the cement viscosity is suitable to allow the surgical procedure to continue.

Preparation, handling and application of **G1A** bone cement must be performed only by qualified healthcare professionals, specifically trained to the procedure and under the direct supervision of the physician responsible for the procedure. The manufacturer declines any liability in case of use of **G1A** bone cement not strictly corresponding to specified intended use, or the use of **G1A** bone cements by personnel not adequately qualified and trained.

G1A bone cement is available in two different sizes: G1A 20 and G1A 40, which differ for the quantity of powder and liquid provided in the packaging.

Pack size	20	40
Powder weight (g)	20,50	41,00
Liquid volume (ml)	9,14	18,29

Composition

The qualitative composition of **G1A** bone cement is specified in the tables below:

Composition of the powder component (% w/w)	
Polymethyl Methacrylate	86,64 ± 4,33
Benzoyl Peroxide	1,16 ± 0,19
Barium Sulfate	9,76 ± 0,49
Gentamicin sulfate	2,44 ± 0,24

Composition of the liquid component (% w/w)	
Methyl Metacrylate	97,50 ± 4,88
N,N dimethyl-p-toluidine	2,50 ± 0,13
Methy Ether of Hydroquinone	50 ± 5 ppm

Gentamicin content

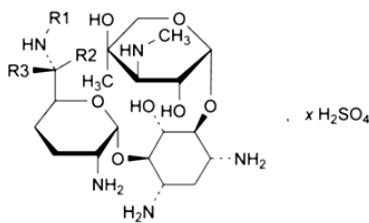
Pack size	20	40
Gentamicin base (g)	0,3	0,6

Intended use

G1A bone cement is indicated for use in the second stage of a two-stage revision for total joint arthroplasty after the initial infection has been cleared. **G1A** shall not be used for any use other than the specified intended use.

Microbiology overview

Gentamicin sulfate is a broad-spectrum water-soluble antibiotic belonging to the group of aminoglycosides. It is manufactured by a fermentation process and consists of a mixture of related gentamicin components. The main constituents are gentamicins C1, C1a, C2 and C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Molecular weight:

Gentamicin C1: 477.61

Gentamicin C1a: 449.55

Gentamicin C2: 463.58

Gentamicin C2a: 463.58

Gentamicin C2b: 463.58

Composition of gentamicins:

Gentamicin C1: 25.0 - 45.0%

Gentamicin C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamicin C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Impurities:

Usually also other minor aminoglycosides are found in a pharmaceutical gentamicin preparation.

Potential impurities arising from the manufacturing process include garamine, sisomicin and gentamicin B1. Gentamicin sulfate complies with the requirements of the monograph of the European Pharmacopoeia.

Mechanism of action: The bactericidal action of gentamicin is attributed to its ability to inhibit protein synthesis. Gentamicin initially binds to the outer membrane of the cell creating aqueous channels allowing an influx of Gentamicin across the inner membrane via electron transport. Once inside the membrane, the permeability of the bacterial cell membrane is altered, and the genetic code is misread. Cellular death is directly attributed to the interference of protein synthesis for blockage of initiation and further translation, due to premature termination and the incorporation of incorrect amino acids. The strength of this action is dependent on the concentration level of Gentamicin.

Pharmacokinetics (including absorption and metabolism): Gentamicin is absorbed poorly from oral administration and is usually administered parenterally. This drug is water-soluble, concentrates in the kidneys and has low plasma protein binding (<20%). There is no evidence of Gentamicin being metabolized. Elimination is almost exclusively via glomerular filtration in the kidneys before being excreted almost unchanged in urine. Compared to intramuscular administration, systemic concentration levels with bone cement are low, usually the maximum level is <1 µg/ml (<10%). There

are no detectable systemic levels after seven days from administration. Gentamicin levels in urine after bone cement administration range from 10µg/ml initially to 1-2 µg/ml after seven days.

Pharmacodynamics and Gentamicin Activity Spectrum:

Its bactericidal action is explained by its mechanism of action. The reported range of minimum inhibitory concentration (MIC) is 0.06 to 8 µg/ml. Gentamicin has been proven to be effective against many aerobic gram-negative bacteria strains and has shown to not have much activity on anaerobes, fungi or yeasts. Gram-positive bacteria are less sensitive, except for *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, two important strains in device implant surgery. Gentamicin is active in vitro against more than 90% of strains of *S. aureus* and 75% of *S. epidermidis*. Some resistant *Staphylococcus* strains have been identified. Gentamicin is active against *P. Aeruginosa*, other frequent cause of bone and joint infections. Gentamicin has been shown to be effective against methicillin sensitive strains of *Staphylococcus* species but not as effective against methicillin resistant strains of *Staphylococcus* species. *Staphylococcus* species account for the majority of infected orthopaedic implant related infections. Gentamicin is not active against *Streptococcus* species and anaerobes.

Contraindications

The use of **G1A** is contraindicated:

- in presence of active or incompletely treated infection at the site where the bone cement is to be applied;
- in presence of Myasthenia Gravis;
- in patients with hypersensitivity to gentamicin or other aminoglycosides, to the contrast medium (barium sulfate) or to any of the other components of the bone cement. A history of hypersensitivity or serious toxic reactions to aminoglycosides may also contraindicate the use of any other aminoglycoside including gentamicin because of the known cross-sensitivity of patients to drugs in this class or to any other of the cement components;
- during pregnancy or breast-feeding;
- in case of serious renal insufficiency;
- in case of metabolic disorders;
- where the loss of musculature or the neuromuscular impairment in the affected limb would make the surgical procedure unjustifiable.

Precautions/Warnings

Bone cement preparation:

- Before using the **G1A** bone cement, carefully check the packaging to ensure that it has no damages compromising the sterility of the content.

- **G1A** bone cement is supplied sterile for single use only. Do not re-use. Re-sterilization of any of the components of the cement must not be attempted.
- Ensure the inner packages and components are not damaged. Powder should be consistent (no agglomerations) and not yellow or brown in color. The content of the vial should appear as a low viscosity liquid. Do not use the liquid monomer if it shows any sign of thickening or premature polymerization. Always check the condition of the liquid monomer before performing the procedure. If the powder has a yellowish or brownish color or if the liquid is syrupy, do not use product. This indicates the product has not been stored properly.
- A dose is prepared by mixing the entire contents of the bag of cement powder with all the monomer liquid of an ampoule. The quantity of cement dough required depends on the specific surgical intervention and on the technique used. At least one additional dose of **G1A** should be available before commencing the operation. The maximum recommended dose of the cement should be limited to:

Size	Nr. of packaging
G1A 20	6
G1A 40	3

- The protective outer foil pouch and the outer peelable pouch are non-sterile and must not be transferred into the sterile field.
- After the opening of the package, it is mandatory, and responsibility of the operator, to use an aseptic handling technique. Any error in handling and during the transfer into the sterile field might affect bone cement sterility, the sterility of the surgical intervention and imply the risk of severe complications for the patient, such as infections and sepsis, even with fatal outcome.
- The surgeon should, by specific training and experience, be thoroughly familiar with the properties, handling characteristics and application of antibiotic bone cements. The user is advised to practice the entire procedure of mixing, handling and introducing **G1A** in similar environmental conditions to the operating room before using it for the first time. Detailed knowledge is necessary also of mixing systems and syringes are being used for application of the cement. Because the handling and curing characteristics of these cements vary with temperature and mixing technique, they are best evaluated by the surgeon's actual experience.
- Handling characteristics and setting time of bone cements are affected by:
 - o temperature
 - o humidity
 - o vacuum mixing
- Refer to clinical timing and usage charts at the end of this leaflet for effect of temperature on handling and setting times.
- Manual handling of the cement and body temperature will reduce the final setting time.

- Variations in humidity will affect the cement handling characteristics and setting time.
- Variations in setting time over the cement's shelf life can be minimized by storing the cement under the recommended conditions.
- Before use, the surgeon shall become familiar with the effects of a particular mixing system on handling characteristics and setting time of the cement performing simulations of the procedure following the correct medical practice and the instructions of the involved devices manufacturers. Vacuum mixing can noticeably accelerate the setting time of the product.

Handling of the liquid monomer:

- As the liquid monomer is highly volatile and flammable, the operating room shall be adequately ventilated to eliminate as much monomer vapor as possible. Ignition of monomer fumes caused by use of electrocautery devices in surgical sites near freshly implanted bone cements has been reported.
- Caution shall be exercised during the mixing of the two components to prevent excessive exposure to the concentrated vapors of the monomer, which may produce: nausea, dizziness, irritation of the respiratory tract, eyes, and possibly affect the liver; contact dermatitis. If the liquid component comes into contact with the eyes, wash with copious amounts of water.
- Concentrated vapors of the liquid component may have an adverse reaction with contact lenses. Since soft contact lenses are permeable to liquids and gases, they shall not be worn in the operating theater if methyl methacrylate is being used.
- Methyl methacrylate has been demonstrated to cause hypersensitivity in susceptible persons, which may result in an anaphylactic response.
- The liquid component of bone cement is a powerful lipid solvent. This liquid component shall not be allowed to come into contact with surgical gloves. Wearing of a second pair of gloves and strict adherence to the mixing instructions may diminish the possibility of hypersensitivity reactions. Gloves made of PVP (polyethylene, ethylene vinylalcohol copolymer, polyethylene) and Viton ®/butyl gloves have proved to provide good protection over a long period. For safety reasons it is recommended that two pairs of gloves be worn over one another, e.g. one polyethylene surgical glove over an inner pair of standard latex surgical gloves. The use of latex or polystyrene-butadiene gloves on their own is inadequate. Please make enquiries with your supplier to establish which gloves are suitable for such application.

Bone cement application:

- **G1A** bone cement is not intended to be used routinely or as an alternative to systemic antibiotics in an infected arthroplasty.
- Clinical studies show the need to maintain strictly aseptic surgical procedures. Any deep infection of a surgical wound is a serious risk and will affect the successful outcome of the technique. Deep wound infection is a serious post-operative complication and may require total

removal of the embedded cement. Deep wound infection may be latent and not manifest itself even for several years after the operation.

- Patients should be carefully monitored for any change in blood pressure during and immediately following the application of bone cement. Adverse patient reactions affecting the cardiovascular system have been associated with the use of bone cements, these include hypotension, hypoxemia, cardiac arrhythmia, bronchospasm, cardiac arrest, myocardial infarction, pulmonary embolism, cerebrovascular accident and possible death. Hypotensive reactions have occurred between 10 and 165 seconds following application of bone cement; they have lasted from 30 seconds to 5 or more minutes. Some have progressed to cardiac arrest. In addition, the over-pressurization of the bone cement shall be avoided during the insertion of the bone cement and the implant to minimize the occurrence of pulmonary embolism.
- The preparation of the bone marrow cavity results in marrow contents entering the blood stream. Prior to the application of bone cement to the bone, the cavity shall be thoroughly cleaned by brushing and washing (lavage) to remove fat, marrow and other debris. The cavity should be kept as dry as possible to prevent the mixing of blood and debris with the cement. Thorough cleaning of the bone reduces the risk of marrow content being forced into the vascular system during the insertion of bone cement and subsequent pressurization. The expulsion of bone marrow has been associated with the occurrence of pulmonary embolisms, and this risk has been found to be increased in patients with highly osteoporotic bone and patients diagnosed with femoral neck fracture. Reaming of the marrow cavity can have similar effects on mean arterial pressure as the introduction of the bone cement. Marrow cavities should be vented when the cement is introduced digitally.
- Consideration should be given to the use of acrylic bone cement in patients:
 - diagnosed with femoral neck fracture, as some published literature has indicated there is a potential for increased mortality compared with uncemented techniques;
 - Elderly or dehydrated.
- Inadequate fixation or unanticipated post-operative events may affect the cement-bone interface and lead to micromovements of the cement against bone surfaces with which the cement is in contact. A fibrous tissue layer may develop between the cement and the bone. Long term follow-up is advised for all patients on a regular scheduled basis.
- Prosthesis to be implanted must be compatible with the use of bone cement
- The completion of cement polymerization occurs in the patient and is an exothermic reaction with considerable liberation of heat. The long-term effects of the heat produced in situ have not yet been established.

Incompatibilities

- Aqueous solutions (e.g. ones containing antibiotics) must not be added to the bone cement because they have a considerable detrimental effect on the physical and mechanical properties of the cement.

Pharmacological precautions/warnings specific to gentamicin:

- Prolonged exposure to gentamicin in situ may induce antibiotic resistant strains. This cement, therefore, may be inappropriate for revisions if a gentamicin-laden cement had been used in a previous surgery.
- Increased antibiotic resistance may be observed in patients with previous infections where bacteria were resistant to gentamicin.
- Resistance to gentamicin has occurred in some hospitals and is most commonly due to plasmid mediated alteration of the aminoglycoside. **G1A** bone cements may be effective against methicillin-sensitive strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* but not as effective against methicillin-resistant strains of these organisms.
- The most common toxic effects of gentamicin are ototoxicity and nephrotoxicity. These toxic effects are concentration dependent. Gentamicin has been shown to inhibit protein synthesis causing nephrotoxicity and ototoxicity with frequencies of < 26% and 2-3% respectively. Nephrotoxicity may be clinically manifested by elevated serum creatinine, elevated BUN and a lowered creatinine clearance. At high concentrations, gentamicin has been linked to enzyme suppression during glycolysis resulting from poor glucose utilization and glycogen depletion. Selective accumulation in vestibular and cochlear tissue may result in ototoxicity, which can be irreversible. Neuromuscular blockage observed with gentamicin use is attributed to the potentiation of non-depolarizing blockers. This activity is exacerbated under anesthesia and is a particular concern with patients with myasthenia. This drug has been shown to cause neonatal renal impairment in animal studies.
- The use of **G1A** bone cements in patients with renal impairment, the elderly and those receiving concomitant nephrotoxic medications shall be seriously considered given the potential for nephrotoxicity and ototoxicity.
- Possible allergic reactions are related to gentamicin bone cement use. Serious allergic reactions including anaphylaxis and dermatologic reactions including exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome have been reported in patients on systemic Gentamicin therapy. Although rare, fatalities have been reported.
- Other possible side effects which can occur from the use of gentamicin include hypomagnesaemia on prolonged therapy, antibiotic associated colitis, nausea, vomiting, rash and renal impairment.
- Potential allergenic impurities arising from the gentamicin manufacturing process include garamine, sisomicin and gentamicin B1.

Precautions during pregnancy, breast-feeding and in children.

- The safety and effectiveness of **G1A** antibiotic bone cements in pregnant women or in children has not yet been established. **G1A** antibiotic bone cements should not be used during the first third of pregnancy, and during the rest of the pregnancy period it should only be used in case of life-threatening illnesses. There are insufficient data on the use of Gentamicin in pregnant women to evaluate any possible harmfulness. Aminoglycosides pass the placental barrier. Ototoxicity in the foetus cannot be excluded. Irreversible, bilateral congenital hearing loss has been reported in children after prenatal exposure to streptomycin. Hearing loss has also been documented for a few other aminoglycosides. In view of the concentration of Gentamicin in the foetal kidney, nephrotoxicity is a potential hazard. Animal studies have shown ototoxicity and nephrotoxicity after prenatal exposure to Gentamicin/ aminoglycosides. For these reasons, the use of **G1A** is advised against during pregnancy, unless the benefits for the mother outweigh the potential risk to the child.
- Lactation. Gentamicin is excreted in small amounts in human breast milk. Because of enhanced intestinal permeability in neonates, accumulation and ototoxicity cannot be excluded. For this reason, the benefits for the mother should outweigh the potential risk to the child before using **G1A** during lactation.
- **G1A** bone cements should only be used in children for limb preservation where no other procedure is likely to give a good chance of successful treatment.

Monitoring

Patients receiving **G1A** bone cement should be periodically monitored with peak and trough levels of the antibiotic, serum electrolytes, serum renal function, urinalysis and audiograms (in the elderly and/or dehydrated patient in whom there is a higher risk of adverse events associated with gentamicin use).

Interactions with other medications

Consideration should be given to the administration of ototoxic or nephrotoxic drugs concurrently or immediately following the use of **G1A** bone cement. This applies particularly to elderly patients.

Use of **G1A** bone cement should be avoided with the following treatments:

- Concurrent/sequential use of other neurotoxic / nephrotoxic antibiotics
- Other aminoglycosides
- Cephaloridine
- Viomycin
- Polymixin B

- Colistin
- Cisplatin
- Vancomycin

Owing to the administration of muscle relaxants or ether, the neuromuscular blocking properties of gentamicin may be intensified. However, this is unlikely on account of the very low serum levels reached.

Adverse events

Serious adverse events, some with fatal outcome, associated with the use of acrylic bone cements include:

- Myocardial infarction.
- Cardiac arrest.
- Cardiac embolism.
- Cerebrovascular accident.
- Pulmonary embolism.
- Anaphylaxis.

The most frequent adverse reactions reported with acrylic bone cements are:

- Transitory fall in blood pressure.
- Elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase (GGTP) up to 10 days post-operation.
- Thrombophlebitis.
- Hemorrhage and hematoma.
- Pain and/or loss of function.
- Loosening or displacement of the prosthesis.
- Superficial or deep wound infection.
- Trochanteric bursitis.
- Short-term cardiac conduction irregularities.
- Heterotopic new bone tissue formation.
- Trochanteric separation.

Other potential adverse events reported for bone cements include:

- Hypotension
- Hypoxemia.
- Cardiac arrhythmia.
- Bronchospasm.
- Adverse tissue reaction.
- Pyrexia due to allergy to the bone cement.
- Hematuria.
- Dysuria.
- Bladder fistula.
- Local neuropathy.
- Local vascular erosion and occlusion.
- Transitory worsening of pain due to heat released during polymerization.
- Delayed sciatic nerve entrapment due to extrusion of the bone cement beyond the region of its intended application.
- Intestinal obstruction because of adhesions and stricture of the ileum due to the heat released during cement polymerization.
- Possible death.

Adverse reactions to gentamicin sulfate are not anticipated at the low levels used within **G1A** bone cement. However,

the following adverse reactions have been associated with larger doses, typical of prescribed dosages of gentamicin sulfate:

Neurotoxicity

-
- manifested as both auditory and vestibular ototoxicity, including irreversible hearing loss
- numbness
- skin tingling
- muscle twitching
- convulsions

Nephrotoxicity

-
- usually in patients with pre-existing renal damage
- also, in patients with normal renal function to whom aminoglycosides are administered for longer periods or in higher doses than recommended.
- the symptoms of which may manifest after cessation of therapy.

Some clinical studies have referenced methicillin and gentamicin resistant strains of staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis as being responsible for clinical failures of hip and/or knee arthroplasties due to deep tissue infections.

The patient shall be made aware and accept potential risks and complications connected with the use of bone cement with Gentamicin. The patient needs to be informed about the measures that could be taken to reduce possible negative effects.

Directions for use

Preparation and application of **G1A** bone cement are performed through four subsequent phases:

- I. mixing;
- II. waiting (in this phase bone cement, when touched, sticks to the gloves);
- III. application (in this phase bone cement has the aspect of a fluid dough, it does not stick and can be handled, injected by a syringe and a cannula);
- IV. setting (in this phase bone cement should have been already implanted and completes its hardening. Non implanted bone cement has reached in this phase too high viscosity, it cannot be used anymore and must be disposed).

Duration of phases from II to IV is function of ambient temperature and humidity. Higher temperature accelerates hardening, while lower slow it down (see fig. 1).

Prepare the mix in the appropriate type of container for the selected type of application (manual or syringe).

Cement Preparation

- The protective outer foil pouch, the outer peelable pouch of the powder component and the blister pack enclosing the ampoule of liquid component, should be opened by a circulating nurse. The inner bag (or pouch) containing the powder component and the sterile ampoule

containing the liquid component are aseptically transferred into the sterile operative area.

- . Maintaining the bottle neck free from the finger protector and holding the vial head in its larger point, open it and pour the entire content into a suitable clean, dry, sterile mixing vessel made from an inert material (such as glass, ceramic, stainless steel, or non-reactive plastics). To prevent possible glass debris to fall in the container, do not break the vial on the mixing bowl.
- The sterile bag (or pouch) containing the powder component is opened with sterile scissors and the entire content is emptied in the container.
- A standard dose of bone cement is prepared by mixing the entire liquid content of the ampoule with the entire content of the powder bag. It is not allowed to partially use the content of powder bag or vial. Not allowed procedures, including any kind of re-use, severely compromise physical and chemical characteristics of bone cement both in preparation phase and after implant and may compromise sterility of the material, sterility of the surgical intervention and imply the risk of severe complications for the patient, such as infections and sepsis. The amount of mixed cement required for clinical use is determined by the surgeon in each individual case.

Mixing and Digital Application

- **G1A** can be applied digitally. The surgeon must use their clinical judgement to decide when the cement viscosity is suitable to allow the surgical procedure to continue.
- The cement is mixed thoroughly but carefully to minimize the entrapment of air. If you use a mixing or application device for surgical cements, follow manufacturer instructions. Apply a regular stirring action, not too fast, and continue for one minute. Do not exceed mixing time.
- Viscosity increases progressively because of polymerization reaction, during the phases from II to IV. Keep waiting until completion of phase II (waiting phase) and then proceed with the application (phase III, the cement has become dough). Follow manufacturer instructions for the syringe and the access tools used.
- Once a dough is formed, the surgeon should wait until the cement no longer adheres to the glove. The cement can then be taken into gloved hands and kneaded thoroughly. It is vital that premature insertion of cement is avoided as this may lead to a drop in the patient's blood pressure. To avoid this, the appearance of the cement shall be observed to ensure the surface has become dull as opposed to shiny. Besides the cement should not adhere excessively to the surgeon's gloves. The time of cement application and prosthesis insertion is at the discretion of the surgeon and will depend upon the surgical procedure used.
- Implant insertion should be carried out at a time appropriate for the bone/joint and prosthesis design concerned. In general, implant insertion should be delayed until the cement has developed a sufficient degree of viscosity to resist excessive displacement by the implant. However, implant insertion should not be delayed such that there is a risk that the procedure cannot be completed due to excessive cement hardening.
- After the introduction the implant must be firmly held in position to avoid movement and pressurization must be

maintained until the cement finally hardens. Excess bone cement must be removed before the cement has completely hardened.

- The handling characteristics and setting times are affected by ambient temperature. Please refer to the end of the instruction leaflet for guidance charts (Note: the usage charts were generated under controlled laboratory conditions).

Storage

- Store the sealed outer pack below 77°F (25°C) and protect it from light to prevent premature polymerization of the liquid monomer component.
- Do not use the product after the expiration date.
- Do not use the content of damaged or open packages.

Disposal

- Dispose the expired, not usable or damaged packages of **G1A** bone cement, following rules and procedures applicable to this kind of hospital waste.

CE 0344

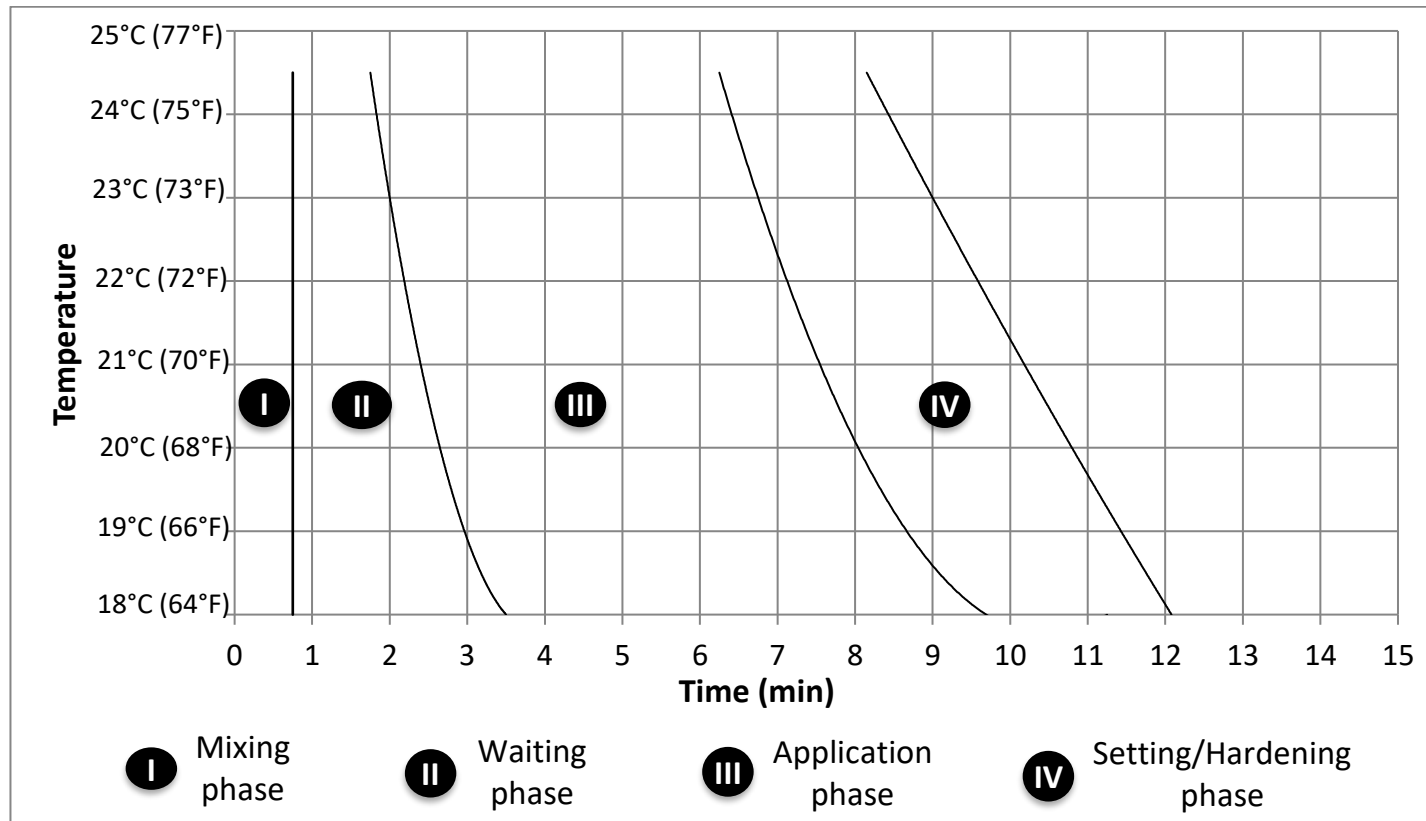


Fig.1 Chart of mixing, waiting, application and setting/hardening phases timing for digital application, as function of the ambient temperature.

Times shown in the chart were obtained by performing tests under 50 ± 10 % relative humidity.

Times are approximations and may be shorter or longer depending on surgical technique and the mixing/delivery system used.

Descrizione del dispositivo

Il cemento osseo **G1A** è un cemento autopolimerizzante, radiopaco, a base di polimetilmetacrilato che viene utilizzato per fissare una protesi metallica o polimerica all'osso vivo in procedure chirurgiche di revisione artroplastica quali anca, ginocchio ed altre articolazioni, specificamente formulati per pazienti

- ove le condizioni generali o locali indichino un rischio di infezione,
- con condizione generale compromessa (malnutrizione, diabete, infezioni sistemiche,
- che necessitano una revisione di protesi d'anca, o di altre articolazioni, ove si sia sviluppata un'infezione locale.

Esso contiene e rilascia l'antibiotico aminoglicosidico gentamicina per proteggere il cemento polimerizzato e il tessuto contiguo contro la contaminazione microbica sensibile alla gentamicina.

Il cemento osseo non ha proprietà adesive intrinseche, ma la sua funzione si basa invece sulla stretta adesione meccanica tra la superficie ossea irregolare e la protesi.

Il cemento osseo viene fornito come un sistema bi-componente, costituito da due elementi sterili separati, liquido e polvere, che vengono miscelati insieme al momento dell'utilizzo per produrre il cemento.

Il componente liquido viene sterilizzato per filtrazione mediante membrana e inserito asetticamente in una fiala di vetro sterile. La fiala è contenuta all'interno di un blister sigillato, sterilizzato con ossido di etilene. Il componente in polvere è contenuto in un sacchetto di polietilene, a sua volta inserito all'interno di un sacchetto apribile ed è sterilizzato mediante radiazioni gamma. La componente in polvere sterile viene fornita all'interno di una busta protettiva esterna, non sterile, in alluminio laminato. Il processo di produzione e confezionamento dei componenti del cemento **G1A** avviene mediante l'applicazione di rigorose procedure di qualità in ambienti controllati e rispondenti agli standard internazionali applicabili.

G1A è un cemento osseo a viscosità standard, principalmente inteso per applicazione manuale. Il chirurgo deve utilizzare il proprio giudizio clinico per decidere quando il cemento è di una viscosità idonea per permettere di proseguire la procedura.

La preparazione, la manipolazione e l'utilizzo del cemento **G1A** possono essere effettuate solo da personale specificamente addestrato e sotto la supervisione del medico chirurgo specialista responsabile della procedura. Il produttore declina ogni responsabilità derivante da un uso improprio del cemento **G1A**, ovvero dall'utilizzo del cemento da parte di personale non adeguatamente qualificato ed addestrato.

G1A è disponibile in 2 diversi formati. G1A 20 e G1A 40 che differiscono per la quantità di polvere e liquido fornita nella confezione.

Formato	20	40
Peso polvere (g)	20,50	41,00
Volume liquido (ml)	9,14	18,29

Composizione

La composizione qualitativa del cemento **G1A** è specificata nelle tabelle sottostanti.

Composizione della componente polvere (% p/p)	
Polimetilmetacrilato	86,64 ± 4,33
Benzoyl Perossido	1,16 ± 0,19
Bario Solfato	9,76 ± 0,49
Gentamicina Solfato	2,44 ± 0,24

Composizione del componente liquido (% p/p)	
Metilmetacrilato	97,50 ± 4,88
N,N dimethyl-p-toluidine	2,50 ± 0,13
Methy Ether of Hydroquinone	50 ± 5 ppm

Contenuto di Gentamicina

Formato	20	40
Gentamicina Base (g)	0,3	0,6

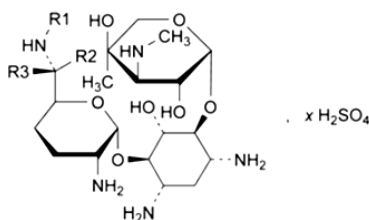
Indicazioni per l'utilizzo

Il cemento osseo **G1A** è indicato per l'uso nella seconda fase di una revisione a due stadi di artroplastica totale dopo che l'infezione iniziale è stata debellata.

Il cemento osseo **G1A** non può essere utilizzato per applicazioni diverse da quelle indicate.

Panoramica microbiologica

La Gentamicina Solfato è un antibiotico idrosolubile ad ampio spettro appartenente al gruppo degli aminoglicosidi. E' prodotto da un processo di fermentazione e consiste di una miscela di componenti gentamicina-correlati. I principali costituenti sono le gentamicine C1, C1a, C2 e C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Peso molecolare:

Gentamicina C1: 477.61

Gentamicina C1a: 449.55

Gentamicina C2: 463.58

Gentamicina C2a: 463.58

Gentamicina C2b: 463.58

Composizione di Gentamicine:

Gentamicina C1: 25.0 - 45.0%

Gentamicina C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamicina C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Impurità:

Solitamente anche altri aminoglicosidi minori si trovano in una preparazione farmaceutica di gentamicina.

Le potenziali impurità derivanti dal processo di produzione includono Garamina, Sisomicina e Gentamicina B1.

La Gentamicina solfato è conforme ai requisiti della monografia della Farmacopea Europea.

Meccanismo d'azione: L'azione battericida della Gentamicina è attribuita alla sua capacità di inibire la sintesi proteica. La Gentamicina si lega inizialmente alla membrana esterna della cellula creando canali acquosi che permettono un afflusso di gentamicina attraverso la membrana interna mediante trasporto di elettroni. Una volta all'interno della membrana, la permeabilità della membrana cellulare batterica viene alterata e il codice genetico viene letto erroneamente. La morte cellulare è direttamente attribuita all'interferenza della sintesi proteica per blocco di iniziazione e ulteriore traduzione, per cessazione anticipata e l'incorporazione di aminoacidi non corretti. La potenza di attività dipende dalla concentrazione di Gentamicina.

Farmacocinetica (incluso l'assorbimento e il metabolismo): la Gentamicina viene assorbita poco per somministrazione orale e di solito viene somministrata per via parenterale. Questo farmaco è solubile in acqua, si concentra nei reni e ha un basso legame alle proteine plasmatiche (<20%). Non ci sono prove che la Gentamicina venga metabolizzata.

L'eliminazione avviene quasi esclusivamente attraverso la filtrazione glomerulare nei reni prima di essere escreta praticamente invariata nelle urine. Rispetto alla somministrazione intramuscolare, i livelli di concentrazione raggiunti con il cemento osseo sistemici sono bassi, di solito il livello massimo è <1 mg / ml (<10%). Non ci sono livelli sistemici rilevabili dopo sette giorni dalla somministrazione. I livelli di Gentamicina nelle urine dopo somministrazione del cemento osseo variano da 10 mcg / ml inizialmente fino a 1-2 mg / ml dopo sette giorni.

Farmacodinamica e spettro di attività della Gentamicina:

La sua azione battericida è spiegata dal suo meccanismo d'azione. Il range di concentrazione minima inibente (MIC) è 0,06-8 mg / ml. La Gentamicina ha dimostrato di essere efficace contro molti ceppi batterici aerobi gram-negativi, e ha dimostrato di non avere molta attività sugli anaerobi, funghi o lieviti. I batteri Gram-positivi sono meno sensibili, con l'eccezione di Staphylococcus aureus e Staphylococcus epidermidis, due ceppi importanti nella chirurgia di impianto di dispositivi. La Gentamicina è attiva in vitro contro oltre il 90% dei ceppi di S. aureus e il 75% di S. epidermidis. Alcuni ceppi di Staphylococcus resistenti sono stati identificati. La Gentamicina è attiva contro P. aeruginosa, altra frequente causa di infezioni ossee e articolari. La Gentamicina ha dimostrato di essere efficace contro specie meticillina-sensibili di Staphylococcus, ma altrettanto efficace contro ceppi resistenti alla meticillina di specie Staphylococcus. Le specie di Staphylococcus rappresentano la causa più frequente delle infezioni correlate ad impianti ortopedici infetti. La Gentamicina non è attiva contro le specie Streptococcus e anaerobi.

Controindicazioni

L'utilizzo di **G1A** è controindicato:

- In presenza di un'infezione attiva o non completamente trattata nel sito in cui il cemento osseo deve essere applicato;
- In presenza di miastenia grave;
- In pazienti con ipersensibilità alla gentamicina o ad altri aminoglicosidi, al mezzo di contrasto (bario solfato) o a qualsiasi degli altri componenti del cemento osseo. Una storia di ipersensibilità o di gravi reazioni tossiche agli aminoglicosidi può controindicare l'uso di qualsiasi altro aminoglicosidico compresa la gentamicina a causa della nota sensibilità crociata dei pazienti ai farmaci di questa classe o a qualsiasi altro dei componenti del cemento;
- Durante la gravidanza o l'allattamento al seno;
- In caso di insufficienza renale grave;
- In caso di disordini metabolici;
- Qualora la perdita muscolare o la compromissione neuromuscolare dell'arto interessato renda la procedura chirurgica ingiustificabile.

Precauzioni/Avvertenze

Preparazione del cemento osseo:

- Prima dell'impiego verificare attentamente l'imballaggio di protezione al fine di assicurarsi che non abbia subito alcun danno che possa compromettere la sterilità del contenuto.
- Il cemento osseo **G1A** è fornito sterile ed è monouso. Non riutilizzare. La ri-sterilizzazione dei componenti del cemento non deve essere tentata.
- Assicurarsi che le confezioni interne e i componenti non siano danneggiati. La polvere dovrebbe essere omogenea (nessun agglomerato), non ingiallita o di colore marrone. Il contenuto all'interno della fiala deve apparire come un liquido a bassa viscosità. Non usare il monomero liquido se mostra segni di indurimento o polimerizzazione prematura. Controllare sempre le condizioni del monomero liquido prima di eseguire la procedura. Se la polvere ha un colore giallastro o marrone, o se il liquido è sciropposo, non utilizzare il prodotto. Questo indica che il prodotto non è stato conservato correttamente.
- Una dose viene preparata miscelando l'intero contenuto del sacchetto di polvere di cemento con tutto il liquido di una fiala. La quantità di cemento richiesta dipende dallo specifico intervento chirurgico e dalla tecnica utilizzata. Almeno una dose aggiuntiva di **G1A** dovrebbe essere disponibile prima di iniziare l'operazione. La dose massima raccomandata di cemento è:

Confezione	Nr. di confezioni
G1A 20	6
G1A 40	3

- Il sacchetto di alluminio protettivo esterno e la busta esterna apribile non sono sterili e non devono essere trasferite nel campo sterile.
- Dall'apertura della confezione in poi è assolutamente necessario, e responsabilità dell'operatore, applicare una tecnica rigorosamente in asepsi. Qualsiasi errore nella manipolazione durante il trasferimento in campo sterile, durante la preparazione e l'applicazione del cemento osseo potrebbe compromettere la sterilità del cemento, dell'atto operatorio e rappresentare un grave rischio di complicanze per il paziente, quali infezione e sepsi, anche con esito fatale.
- Mediante formazione specifica ed esperienza, il chirurgo deve conoscere a fondo le proprietà, le caratteristiche di lavorabilità e applicazione di cementi ossei contenenti antibiotici. Si consiglia all'utilizzatore di praticare l'intera procedura di miscelazione, la manipolazione e l'introduzione di **G1A** in condizioni corrispondenti a quelle in cui si troverà al momento dell'intervento prima di utilizzarlo per la prima volta. È necessaria anche la conoscenza dettagliata di sistemi di miscelazione e siringhe che vengono utilizzati per l'applicazione del cemento. Poiché le caratteristiche di manipolazione e di polimerizzazione di questi cementi variano con la temperatura e la tecnica di miscelazione, essi vengono meglio valutati per effettiva esperienza del chirurgo.

- Caratteristiche di lavorazione e tempo di polimerizzazione dei cementi ossei sono influenzati da:
 - temperatura
 - umidità
 - miscelazione sottovuoto
- Fare riferimento ai grafici alla fine di questo foglio di istruzioni per indicazione sui tempi clinici di manipolazione e polimerizzazione in funzione della temperatura.
- La lavorazione manuale del cemento e la temperatura corporea ridurranno il tempo di polimerizzazione.
- Variazioni di umidità influiranno sulle caratteristiche di lavorabilità e polimerizzazione del cemento.
- Variazioni dei tempi di polimerizzazione del cemento possono essere minimizzati mantenendo il cemento nelle condizioni raccomandate durante il periodo di stoccaggio.
- Prima dell'uso il chirurgo deve familiarizzare con gli effetti di un particolare sistema di miscelazione sulle caratteristiche di lavorabilità e sui tempi di polimerizzazione del cemento eseguendo simulazioni di applicazione seguendo procedure corrispondenti a quelle previste negli interventi che verranno eseguiti. La miscelazione sottovuoto può notevolmente accelerare il tempo di polimerizzazione del prodotto.

Manipolazione del monomero liquido:

- Poiché il monomero liquido è altamente volatile ed infiammabile, la sala operatoria deve essere adeguatamente ventilata per eliminare il più possibile vapori di monomero. È stata segnalata l'ignizione di fumi di monomero dovuti all'utilizzo di dispositivi di elettrocauterizzazione in siti chirurgici vicino a cementi ossei appena impiantati.
- Prestare cautela durante la miscelazione dei due componenti per evitare l'eccessiva esposizione ai vapori concentrati di monomero, che può produrre: nausea, stordimento, irritazione delle vie respiratorie agli occhi ed effetti a carico del fegato; dermatite da contatto. Se il componente liquido viene a contatto con gli occhi, lavare con abbondante acqua.
- Vapori concentrati del componente liquido possono dare una reazione avversa con le lenti a contatto. Dal momento che le lenti a contatto morbide sono permeabili ai liquidi e gas, non dovrebbero essere indossate sul campo operatorio se si utilizza metilmetacrilato.
- Il Metilmetacrilato ha dimostrato di causare ipersensibilità in soggetti sensibili, che possono risultare in una risposta anafilattica.
- Il componente liquido del cemento osseo è un potente solvente lipidico. Questo componente liquido non deve venire a contatto con i guanti chirurgici. Indossare un secondo paio di guanti e il rispetto rigoroso delle istruzioni di miscelazione può diminuire la possibilità di reazioni di ipersensibilità e di dermatite da contatto. Guanti di PVP (polietilene, etilene vinylalcohol copolimero, polietilene) e Viton® / butile hanno dimostrato di fornire una buona protezione per un lungo periodo. Per motivi di sicurezza si consiglia di indossare due paia di guanti uno sull'altro, per esempio una coppia di guanti chirurgici di polietilene su guanti chirurgici standard di lattice. L'uso di guanti di lattice o di polistirene-butadiene da soli è inadeguato. Si

prega di chiedere informazioni presso il vostro fornitore per stabilire se i guanti sono adatti per tale applicazione.

Applicazione del cemento osseo:

- Il cemento osseo **G1A** non è destinato ad essere utilizzato come metodo o come alternativa agli antibiotici sistemici in caso di artroplastica infetta.
- Studi clinici dimostrano la necessità di mantenere le procedure chirurgiche rigorosamente asettiche. Qualsiasi infezione profonda di una ferita chirurgica è un rischio grave e può influire sul risultato positivo della tecnica. L'infezione di una ferita profonda è una grave complicanza post-operatoria e può richiedere la rimozione totale del cemento incorporato. L'infezione della ferita profonda può essere latente e può non manifestarsi anche per molti anni dopo l'intervento.
- I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi variazione della pressione arteriosa durante e subito dopo l'applicazione del cemento osseo. Reazioni avverse che colpiscono il sistema cardiovascolare sono state associate all'uso di cementi ossei, questi includono: ipotensione, ipossiemia, aritmia cardiaca, broncospasmo, arresto cardiaco, infarto del miocardio, embolia polmonare, incidente cerebrovascolare e possibile morte. Reazioni ipotensive si sono verificate tra 10 e 165 secondi dopo l'applicazione del cemento osseo e hanno durata da 30 secondi a 5 o più minuti. Alcune hanno condotto ad arresto cardiaco. Inoltre, l'eccessiva pressurizzazione del cemento osseo deve essere evitata durante l'inserimento del cemento osseo e dell'impianto al fine di minimizzare il verificarsi di embolia polmonare.
- La preparazione della cavità midollare risulta in un ingresso di midollo osseo nel flusso sanguigno. Prima dell'applicazione del cemento osseo, la cavità deve essere accuratamente pulita mediante spazzolatura e lavaggio per rimuovere il grasso, midollo e altri detriti. La cavità deve essere la più asciutta possibile per evitare che sangue e detriti si mescolino con il cemento. La pulizia accurata dell'osso riduce il rischio che il contenuto di midollo sia forzato nel sistema vascolare durante l'inserimento del cemento osseo e successiva pressurizzazione. L'espulsione di midollo osseo è stata associata alla presenza di embolie polmonari, e questo rischio è risultato aumentato nei pazienti con osso altamente osteoporotico e pazienti con diagnosi di frattura del collo del femore. L'alesaggio della cavità midollare può avere effetti simili all'introduzione del cemento osseo sulla pressione arteriosa media. Le cavità midollari devono essere svuotate quando il cemento è introdotto digitalmente.
- Occorre valutare l'uso di cemento osseo acrilico in pazienti:
 - con diagnosi di frattura del collo del femore, poiché esiste una letteratura pubblicata a riguardo che indica un potenziale aumento della mortalità rispetto alle tecniche non cementate.
 - anziani o disidratati.
- Fissazione inadeguata o eventi post-operatori imprevisti possono influenzare l'interfaccia cemento-osso e portare a micromovimenti del cemento contro la superficie ossea con cui il cemento è a contatto. Uno strato di

tessuto fibroso può svilupparsi tra il cemento e l'osso. Un follow-up è consigliato per tutti i pazienti sulla base di una pianificazione regolare.

- La protesi da impiantare deve essere compatibile con l'uso di cemento osseo.
- Il completamento della polimerizzazione del cemento avviene nel paziente ed è una reazione esotermica con notevole liberazione di calore. Gli effetti a lungo termine del calore prodotto in situ non sono ancora stati stabiliti.

Incompatibilità:

- Le soluzioni acquose (ad esempio quelle contenenti antibiotici) non devono essere aggiunte al cemento osseo perché hanno un notevole effetto dannoso sulle proprietà fisiche e meccaniche del cemento.

Precauzioni farmacologiche / avvertenze specifiche per la Gentamicina:

- L'esposizione prolungata alla Gentamicina in situ può indurre ceppi resistenti agli antibiotici. Questo cemento, di conseguenza, può essere inappropriato per le revisioni se un cemento addizionato di Gentamicina era già stato utilizzato in un precedente intervento chirurgico.
- Un aumento della resistenza agli antibiotici può essere osservato nei pazienti con infezioni precedenti in cui i batteri erano resistenti alla gentamicina.
- La resistenza alla gentamicina si è verificata in alcuni ospedali ed è generalmente dovuta ad una alterazione dell'aminoglicoside mediata da plasmide. Il cemento osseo **G1A** può essere efficace contro ceppi meticillino-sensibili di *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, ma non altrettanto efficace contro i ceppi meticillina-resistenti di questi organismi.
- Gli effetti tossici più comuni della gentamicina sono ototossicità e nefrotossicità. Questi effetti tossici sono concentrazione-dipendenti. La Gentamicina ha dimostrato di inibire la sintesi proteica causando nefrotossicità e ototossicità con frequenze rispettivamente del <26% e 2-3%. La nefrotossicità può essere clinicamente manifestata con creatinina sierica elevata, elevata BUN e una clearance della creatinina abbassata. Ad alte concentrazioni la gentamicina è stata collegata ad una soppressione dell'enzima D durante la glicolisi risultante in una cattiva utilizzazione del glucosio e l'esaurimento del glicogeno. L'accumulo selettivo nel tessuto vestibolare e cocleare può causare ototossicità, che può essere irreversibile. Il blocco neuromuscolare osservato con l'uso della gentamicina è attribuito al potenziamento dei bloccanti non depolarizzanti. Questa attività è aggravata sotto anestesia ed è una preoccupazione particolare sui pazienti con miastenia. Questo farmaco ha dimostrato di causare insufficienza renale neonatale in studi su animali.
- L'uso di **G1A** in pazienti con insufficienza renale, in anziani e in coloro che ricevono farmaci nefrotossici deve essere seriamente valutato, data la potenziale nefrotossicità e ototossicità.
- Possibili reazioni allergiche sono legate all'uso di cemento osseo contenente gentamicina. Gravi reazioni allergiche incluse anafilassi e reazioni dermatologiche, tra cui dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica,

eritema multiforme e sindrome di Stevens Johnson sono stati riportati in pazienti in terapia sistemica con Gentamicina. Anche se raro, sono stati segnalati incidenti mortali.

- Altri possibili effetti indesiderati che possono verificarsi in seguito all'uso di gentamicina includono ipomagnesiemia a seguito di terapia prolungata, colite associata ad antibiotici, nausea, vomito, eruzioni cutanee e insufficienza renale.
- Le potenziali impurità allergiche derivanti dal processo di produzione della gentamicina includono Garamina, Sisomicina e Gentamicina B1

Precauzioni durante la gravidanza, l'allattamento e nei bambini.

- La sicurezza e l'efficacia del cemento osseo **G1A** nelle donne in gravidanza o nei bambini non sono state ancora stabilite. Il cemento osseo antibiotato **G1A** non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza e, durante il resto del periodo di gravidanza deve essere utilizzato solo in caso malattie mortali. Ci sono dati insufficienti riguardanti l'uso della Gentamicina in donne gravide per essere in grado di escludere ogni possibile rischio. Gli aminoglicosidi oltrepassano la barriera placentare. L'ototossicità nel feto non può quindi essere esclusa. Nei nati dopo esposizione prenatale a streptomina è stata riscontrata una perdita dell'udito congenita, bilaterale ed irreversibile. La perdita dell'udito è stata documentata in seguito alla esposizione prenatale per altri aminoglicosidi. Considerando la possibilità di concentrazione renale di Gentamicina nel feto si può ritenere che la nefrotossicità fetale sia un potenziale pericolo. Studi condotti su modello animale hanno dimostrato nefrotossicità e ototossicità in seguito alla esposizione prenatale a Gentamicina o ad altri aminoglicosidi. Per queste ragioni l'utilizzo in gravidanza di G1A è sconsigliabile e dovrebbe essere evitato, a meno che il beneficio per la madre non sia prevalente rispetto al potenziale rischio per il nascituro.
- Allattamento al seno. La Gentamicina è escreta in modesta quantità nel latte materno. A causa della importante permeabilità intestinale nei neonati, non può essere esclusa accumulazione di Gentamicina nel lattante ed ototossicità. Per questa ragione prevedere l'utilizzo di **G1A** in pazienti che allattano solo nel caso in cui i benefici per la madre siano prevalenti rispetto ai potenziali rischi per il lattante.
- Il cemento osseo **G1A** deve essere utilizzato nei bambini solo per salvare gli arti in caso nessun altro procedimento dia una buona probabilità di successo del trattamento.

Monitoraggio

I pazienti trattati con cemento **G1A** devono essere periodicamente monitorati con livelli picco e valle di antibiotico, elettroliti sierici, funzione renale nel siero, analisi delle urine e audiogrammi (nel paziente anziano e / o in pazienti

disidratati in cui c'è un rischio maggiore di eventi avversi associati all'uso di gentamicina).

Interazione con altri farmaci

Occorre valutare la somministrazione di farmaci ototossici o nefrotossici in concomitanza o immediatamente dopo l'uso di **G1A**. Ciò vale in particolare per i pazienti anziani.

L'utilizzo di **G1A** deve essere evitato con i trattamenti seguenti:

- Uso sequenziale o concomitante di altri antibiotici neurotossici /nefrotossici
- Altri aminoglicosidi
- Cefaloridina
- Viomicina
- Polimixina B
- Colistina
- Cisplatino
- Vancomicina

In caso di somministrazione di miorilassanti ed etere la proprietà di blocco neuromuscolare della gentamicina può essere intensificata. Tuttavia, questo è improbabile a causa dei livelli sierici molto bassi raggiunti.

Eventi avversi

Eventi avversi gravi, alcuni con esito fatale, associati all'uso di cementi ossei acrilici includono:

- Infarto miocardico.
- Arresto cardiaco.
- Embolia cardiaca.
- Incidente cerebrovascolare.
- Embolia polmonare.
- Anafilassi.

Le più frequenti reazioni avverse riportate con cementi ossei acrilici sono:

- Calo transitorio della pressione arteriosa.
- Elevati livelli di siero gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGTP) fino a 10 giorni dopo l'operazione.
- Tromboflebite.
- Emorragia ed ematoma.
- Dolore e / o perdita di funzione.
- Allentamento o spostamento della protesi.
- Infezione della ferita superficiale o profonda.
- Borsite trocanterica.
- Irregolarità della conduzione cardiaca a breve termine.
- Formazione eterotopica di nuovo tessuto osseo.
- Separazione trocanterica.

Altri potenziali eventi avversi riportati per cementi ossei comprendono:

- Ipotesione
- Ipossiemia.
- Aritmia cardiaca.
- Broncospasmo.
- Reazione tissutale avversa.
- Piressia a causa di allergia al cemento osseo.
- Ematuria.
- Disuria.
- Fistola vescicale.
- Neuropatia locale.
- Erosione od occlusione vascolare locale.
- Transitorio peggioramento del dolore a causa di calore rilasciato durante la polimerizzazione.
- Ritardato intrappolamento del nervo sciatico a causa dell'estrusione del cemento osseo oltre la regione prevista della sua applicazione.
- Occlusione intestinale dovuta a adesioni e stenosi dell'ileo a causa del calore rilasciato durante la polimerizzazione del cemento.
- Possibile morte.

Le reazioni avverse alla gentamicina solfato non sono previste ai livelli bassi utilizzati all'interno del cemento **G1A**. Tuttavia, le seguenti reazioni avverse sono state associate con dosi più elevate, tipiche delle dosi prescritte di gentamicina solfato.

- neurotossicità -
- si manifesta sia come ototossicità uditiva che vestibolare, compresa una perdita irreversibile dell'udito
- intorpidimento
- formicolio della pelle
- contrazioni muscolari
- convulsioni
- nefrotossicità -
- solita in pazienti con danno renale preesistente
- anche in pazienti con funzione renale normale a cui gli aminoglicosidi vengono somministrati per periodi più lunghi o in dosi più elevate di quanto raccomandato
- i cui sintomi possono manifestarsi dopo la sospensione della terapia.

Alcuni studi clinici fanno riferimento a ceppi di *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistenti alla meticillina e alla gentamicina come causa di infezioni dei tessuti profondi responsabili per fallimenti clinici di artroplastica di anca e / o di ginocchio.

Il paziente deve essere reso consapevole da parte del medico dei potenziali rischi menzionati, nonché delle possibili complicanze che possono sopravvenire nel caso di applicazione di cemento osseo addizionato con Gentamicina. Il paziente deve inoltre essere informato sulle misure da prendere al fine di ridurre le eventuali conseguenze.

Modalità d'uso

La preparazione ed applicazione del cemento osseo **G1A** prevede quattro fasi temporali:

- I. miscelazione

- II. attesa (il cemento si incolla ai guanti)
- III. applicazione (il cemento ha consistenza di pasta fluida, non si incolla ai guanti e può essere manipolato ed applicato mediante spatola o iniettato)
- IV. indurimento (il cemento non impiantato è troppo viscoso per essere manipolato od iniettato; in questa fase il cemento già impiantato completa il suo indurimento).

La durata delle fasi da II a IV dipende dalla temperatura dei componenti e dalla temperatura e dall'umidità dell'ambiente. Temperature elevate accelerano il tempo di indurimento, mentre temperature basse lo rallentano (vedi fig.1). Preparare la miscela nel contenitore appropriato a seconda del tipo di applicazione scelto (manuale o tramite siringa).

Preparazione del cemento:

- Il sacchetto esterno di alluminio protettivo, il sacchetto apribile esterno della componente in polvere e il blister che racchiude la fiala con la componente liquida dovrebbero essere aperti da un infermiere di sala che non opera nell'area sterile. Il sacchetto interno contenente il componente in polvere e la fiala sterile contenente il componente liquido vengono trasferite asetticamente nell'area operativa sterile.
- Aprire la fiala sterile contenente il componente liquido lasciando la strozzatura libera dal proteggi-dita ed impugnando la testa nel punto più largo, e vuotare l'intero contenuto in un recipiente pulito, sterile ed asciutto idoneo alla miscelazione e costituito da un materiale inerte (ad esempio vetro, ceramica, acciaio inox, o materie plastiche non reattive). Per evitare che schegge di vetro finiscano nel contenitore, non rompere la fiala sopra il contenitore stesso.
- La sacca sterile (o sacchetto) contenente la polvere viene aperta con forbici sterili e l'intero contenuto viene svuotato nel recipiente di miscelazione.
- Una dose standard di cemento osseo viene preparata miscelando l'intero contenuto liquido della fiala con l'intero contenuto del sacchetto in polvere. Non è ammesso l'utilizzo parziale del contenuto della busta di polvere o della fiala. Le procedure non consentite, includendo ogni possibile caso di riuso, compromettono gravemente le caratteristiche chimico fisiche del cemento sia nella fase di preparazione che successivamente all'impianto e potrebbero compromettere la sterilità del cemento, dell'atto operatorio e rappresentare un grave rischio di complicanze per il paziente, quali infezione e sepsi. La quantità di cemento miscelato, richiesto per l'uso clinico, è determinata dal chirurgo caso per caso.

Miscelazione e applicazione manuale:

- **G1A** può essere applicato manualmente. Il chirurgo deve usare il suo giudizio clinico per decidere quando il cemento è di una viscosità idonea a consentire di continuare la procedura chirurgica.
- Il cemento viene miscelato accuratamente ma con attenzione per minimizzare l'intrappolamento dell'aria. Quando si utilizza un dispositivo di mescolamento od applicazione di cementi ossei, osservare scrupolosamente le istruzioni e le avvertenze del produttore. Operare in modo regolare, non frettoloso, protraendo il mescolamento per un minuto. Non eccedere in nessun caso il tempo di miscelazione indicato.

- La viscosità aumenta progressivamente con l'avanzamento del processo di polimerizzazione, vale a dire durante le fasi da II a IV. Restare in attesa fino al completamento della fase II (fase di attesa) e procedere all'applicazione quando il cemento ha acquisito la consistenza di pasta (fase di applicazione). Seguire le indicazioni del produttore della siringa e dei dispositivi di accesso utilizzati.
- Una volta formato l'impasto il chirurgo deve attendere che il cemento non aderisca al guanto. Il cemento può quindi essere preso su mani guantate e impastato a fondo. E' fondamentale evitare l'inserimento precoce del cemento poiché questo può portare a un calo della pressione sanguigna del paziente. Per evitarlo, occorre osservare l'aspetto del cemento che deve diventare opaco rispetto all'effetto lucido iniziale.
Il tempo di applicazione del cemento ed inserimento della protesi è a discrezione del chirurgo e dipenderà dalla procedura chirurgica utilizzata.
- L'inserimento dell'impianto deve essere effettuato in un momento appropriato per il tipo di osso/articolazione e protesi interessata. In generale, l'inserimento dell'impianto dovrebbe essere ritardato fino a quando il cemento ha sviluppato un sufficiente grado di viscosità per resistere allo spostamento eccessivo dall'impianto. Tuttavia, l'inserimento dell'impianto non deve essere ritardato eccessivamente poiché vi è il rischio che il procedimento non possa essere completato a causa di un eccessivo indurimento del cemento.
- A seguito dell'introduzione, l'impianto deve essere saldamente tenuto in posizione per evitare il movimento e la pressurizzazione deve essere mantenuta fino a quando il cemento si indurisce. Il cemento osseo in eccesso deve essere rimosso prima che il cemento sia completamente indurito.
- Le caratteristiche di lavorazione e il tempo di polimerizzazione sono influenzate dalla temperatura ambiente. Si prega di fare riferimento alla fine del foglietto illustrativo per i grafici guida (Nota: i grafici di utilizzo sono stati generati in condizioni di laboratorio controllate).

CE 0344

Conservazione

- Conservare la confezione sigillata a una temperatura massima di 77°F (25°C) e proteggerla dalla luce per impedire la polimerizzazione prematura del monomero liquido.
- Non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza.
- Non utilizzare il contenuto di confezioni non utilizzate, ma aperte o danneggiate.

Smaltimento

Smaltire le confezioni di **G1A** scadute, non utilizzabili o danneggiate seguendo le norme e procedure prescritte ed applicabili a questa tipologia di rifiuto speciale ospedaliero.

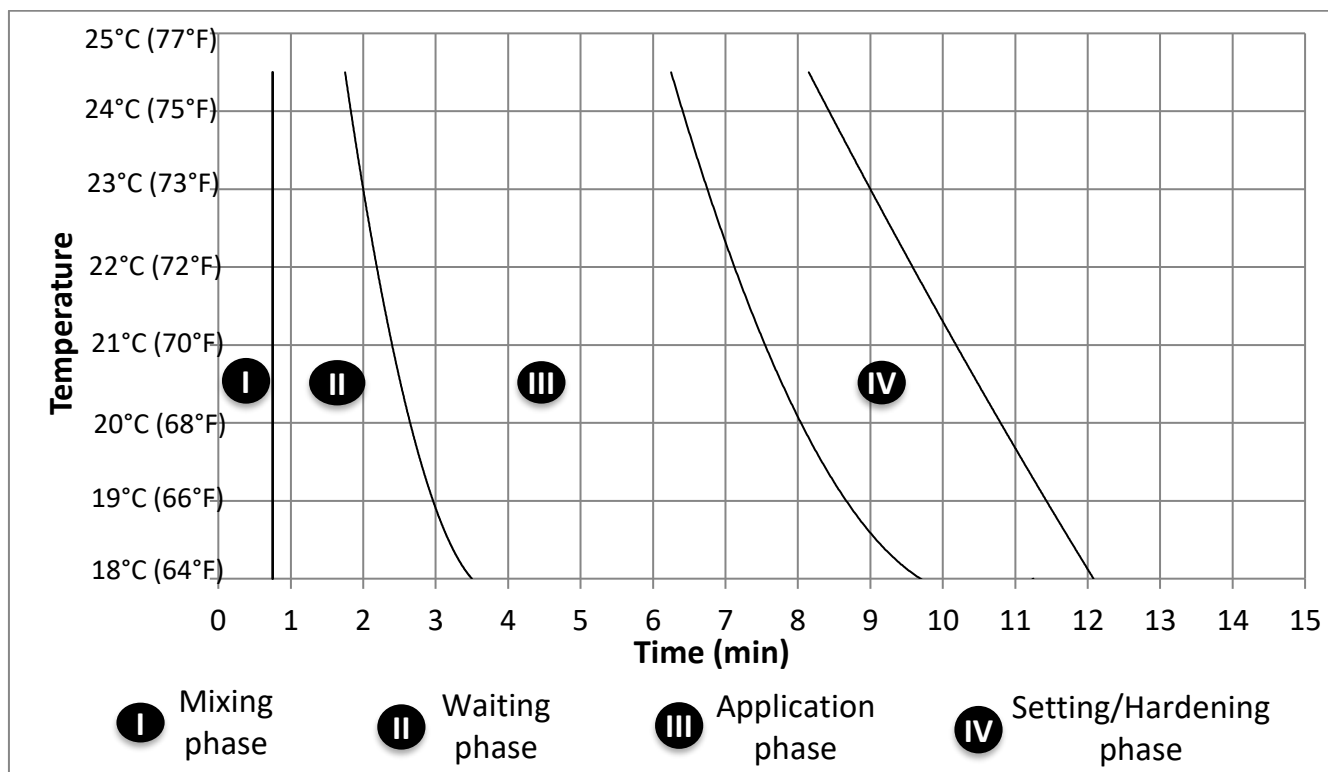


Fig.1 Grafico dei tempi di miscelazione, attesa, applicazione e polimerizzazione/indurimento, in funzione della temperatura ambiente.

I tempi indicati nella tabella sono stati ottenuti da test eseguiti a $50 \pm 10\%$ di umidità relativa.

I tempi sono approssimazioni, e possono essere più o meno lunghi a seconda della tecnica chirurgica e il sistema di miscelazione/erogazione utilizzato.

Descripción del producto

El cemento óseo **G1A** es un cemento autopolimerizante y radiopaco a base de polimetilmetacrilato que se utiliza para fijar una prótesis metálica o de polímero al hueso vivo en procedimientos quirúrgicos de revisión de artroplastia como cadera, rodilla y otras articulaciones. Está específicamente formulado para pacientes

- cuando las condiciones generales o locales indican un riesgo de infección;
- con alteración del estado general (desnutrición, diabetes, infecciones sistémicas);
- que necesitan una revisión de prótesis de cadera u otras articulaciones, en la que se ha desarrollado una infección local.

Contiene y libera antibiótico aminoglucósido denominado gentamicina para proteger el cemento polimerizado y el tejido adyacente de la contaminación microbiana sensible a gentamicina.

El cemento óseo no tiene propiedades adhesivas intrínsecas, sino que su función consiste en garantizar una adhesión mecánica adecuada entre la superficie ósea irregular y la prótesis.

El cemento óseo se suministra en forma de sistema bicomponente, constituido por dos elementos estériles separados (líquido y en polvo) que se mezclan para preparar el cemento en el momento en que se va a utilizar el producto.

El componente líquido se esteriliza por filtración a través de membrana y se introduce en una ampolla de vidrio estéril mediante una técnica aséptica. La ampolla se encuentra en el interior de un blíster sellado herméticamente y esterilizado con óxido de etileno. El componente en polvo se encuentra en una bolsita de polietileno dentro de otra bolsa que puede abrirse. Este componente se esteriliza mediante radiaciones gamma. El componente en polvo estéril se suministra dentro de una bolsa de protección externa en laminados de aluminio que no está esterilizada. El proceso de producción y fabricación de los componentes del cemento **G1A** se lleva a cabo mediante la aplicación de rigurosos procedimientos de calidad en entornos controlados que cumplen con las normas internacionales aplicables.

G1A es un cemento óseo de viscosidad estándar que está pensado principalmente para aplicarse de forma manual. El cirujano debe aplicar su criterio para determinar cuál es la viscosidad idónea del cemento que permite realizar el procedimiento.

La preparación, la manipulación y el uso del cemento **G1A** solo pueden realizarse por personal especialmente formado y bajo la supervisión del cirujano especialista responsable del procedimiento. El fabricante declina toda responsabilidad derivada del uso indebido del cemento **G1A**, esto es, del uso del cemento por personal que no esté adecuadamente cualificado ni formado.

G1A está disponible en 2 formatos diferentes. La diferencia entre G1A 20 y G1A 40 radica en la cantidad de polvo y líquido que contiene el envase.

Formato	20	40
Peso polvo (g)	20,50	41,00
Volumen líquido (ml)	9,14	18,29

Composición

La composición cuantitativa y cualitativa del cemento **G1A** se especifica en las tablas siguientes.

Composición del componente en polvo (% m/m)	
Polimetilmetacrilato	86,64 ± 4,33
Peróxido de benzoílo	1,16 ± 0,19
Sulfato de bario	9,76 ± 0,49
Sulfato de gentamicina	2,44 ± 0,24

Composición del componente líquido (% m/m)	
Metilmetacrilato	97,50 ± 4,88
N,N dimetil-p-toluidina	2,50 ± 0,13
Metil éter de hidroquinona	50 ± 5 ppm

Contenido de gentamicina

Formato	20	40
Gentamicina base (g)	0,3	0,6

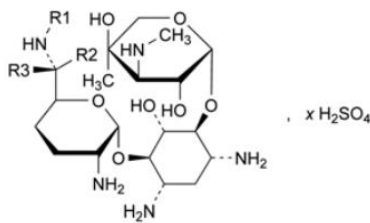
Indicaciones de uso

El cemento óseo **G1A** es indicado en la segunda fase de cualquier revisión de artroplastia en dos etapas una vez que se haya eliminado la infección inicial.

El cemento óseo **G1A** no puede utilizarse para aplicaciones distintas a las indicadas.

Características microbiológicas

El sulfato de gentamicina es un antibiótico hidrosoluble de amplio espectro que pertenece al grupo de los aminoglucósidos. Se obtiene por fermentación y consiste en una mezcla de componentes relacionados con la gentamicina. Sus principales componentes son gentamicina C1, C1a, C2 y C2a.



Gentamicina	Mol. Fórmula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Peso molecular:

Gentamicina C1: 477.61

Gentamicina C1a: 449.55

Gentamicina C2: 463.58

Gentamicina C2a: 463.58

Gentamicina C2b: 463.58

Composición de la gentamicina:

Gentamicina C1: 25,0 - 45,0%

Gentamicina C1a: 10,0 - 30,0%

Gentamicina C2+2A+2B: 35,0 - 55,0%

Impureza:

Por norma general, las preparaciones farmacéuticas de gentamicina contienen otros aminoglucósidos menores.

Las impurezas que podrían derivarse del proceso de producción incluyen garamina, sisomicina y gentamicina B1.

El sulfato de gentamicina cumple los requisitos de las monografías de la Farmacopea europea.

Mecanismo de acción: La acción bactericida de la gentamicina se atribuye a su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas. La gentamicina se une inicialmente a la membrana externa de la célula y crea canales acuosos que permiten la penetración de esta a través de la membrana interna mediante el transporte de electrones. Una vez que atraviesa la membrana, la permeabilidad de la membrana celular bacteriana se altera y se producen errores en la lectura del código genético. La muerte celular se atribuye de forma directa a la interferencia de la síntesis proteica por bloqueo de inicio y posterior transcripción, la interrupción anticipada y la incorporación de aminoácidos incorrectos. La potencia de acción depende de la concentración de gentamicina.

Farmacocinética (absorción y metabolismo incluidos): la absorción de gentamicina es reducida cuando se administra por vía oral, por lo que suele administrarse por vía parenteral. Este fármaco es soluble en agua, se concentra en los riñones y muestra una unión baja a las proteínas

plasmáticas (<20%). No hay pruebas de que la gentamicina se metabolice. La eliminación se produce de forma prácticamente exclusiva por medio de la filtración glomerular en los riñones antes de excretarse por la orina casi sin cambios. En cuanto a la administración intramuscular, los niveles de concentración sistémicos alcanzados con el cemento óseo son bajos; el nivel máximo suele ser <1 mg / ml (<10%). No se han registrado niveles sistémicos perceptibles transcurridos siete días desde la administración. Los niveles de gentamicina en la orina tras colocar el cemento óseo oscilan entre 10 mcg / ml al principio y hasta 1-2 mg / ml después de siete días.

Farmacodinámica y espectro de actividad de la gentamicina: Su actividad bactericida se debe a su mecanismo de acción. El rango de concentración mínima inhibitoria (CMI) es de 0,06-8 mg / ml. La gentamicina ha demostrado ser eficaz contra muchas cepas de bacterias aerobias gramnegativas, pero no produce mucho efecto en anaerobios, hongos o levaduras. Las bacterias grampositivas son menos sensibles, a excepción de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, que son dos cepas importantes en la cirugía implantológica. La gentamicina es activa in vitro contra el 90% de las cepas de *S. aureus* y el 75% de *S. epidermidis*. Se han identificado algunas cepas de *Staphylococcus* resistentes. La gentamicina es activa contra *P. aeruginosa*, que es otra de las causas frecuentes de infecciones óseas y articulares. Según se ha probado, la gentamicina es eficaz contra las especies de estafilococos sensibles a la metilina, así como las cepas de estafilococos que manifiestan resistencia a la metilina. Los estafilococos son la causa más frecuente de infección relacionada con implantes ortopédicos contaminados. La gentamicina no presenta actividad frente a estreptococos ni bacterias anaerobias.

Las afirmaciones relativas a la gentamicina no se han demostrado clínicamente; esto incluye su mecanismo de acción y la actividad antibacteriana de los cementos óseos que contienen gentamicina. Tampoco se ha probado clínicamente la actividad de los cementos óseos que contienen gentamicina frente a las cepas de organismos indicados arriba.

Contraindicaciones

El uso de **G1A** está contraindicado:

- Si existe infección activa o sin tratar por completo en el sitio en el que se debe aplicar el cemento óseo;
- En caso de miastenia grave;
- En pacientes con hipersensibilidad a la gentamicina, a otros aminoglucósidos, al medio de contraste (sulfato de bario) o a cualquier otro componente del cemento óseo. En caso de historial de hipersensibilidad o de reacciones tóxicas graves a los aminoglucósidos puede estar contraindicado el uso de cualquier otro aminoglucósido, incluida la gentamicina, a causa de la evidente sensibilidad cruzada de los pacientes a este

tipo de fármacos o a cualquier otro componente del cemento;

- Durante el embarazo o la lactancia;
- En caso de insuficiencia renal grave;
- En caso de trastornos metabólicos;
- Cuando la pérdida muscular o el deterioro neuromuscular del miembro en cuestión no permita justificar la intervención quirúrgica.

Precauciones/Advertencias

Preparación del cemento óseo:

- Antes de usar, revisar cuidadosamente el envase protector para asegurarse de que no haya sufrido ningún daño que pueda comprometer la esterilidad del contenido.
- El cemento óseo **G1A** es de un solo uso y se suministra estéril. No reutilizar. No debe tratarse de reesterilizar los componentes del cemento.
- Asegurarse de que el envase interno y los componentes no se hayan deteriorado. El polvo debe tener un aspecto homogéneo (sin grumos) y no debe haber adquirido un color amarillo o marrón. El contenido de la ampolla debe tener el aspecto de un líquido de baja viscosidad. No utilizar el monómero líquido si presenta síntomas de endurecimiento o polimerización prematura. Controlar siempre las condiciones del monómero líquido antes de realizar el procedimiento. No utilizar el producto si el polvo adopta un color amarillo o marrón, o el líquido se espesa. Esto indica que el producto no se ha conservado de manera correcta.
- Para preparar una dosis hay que mezclar el contenido entero de la bolsita de polvo de cemento con todo el líquido de una ampolla. La cantidad de cemento que se necesita depende de la intervención quirúrgica en cuestión y de la técnica empleada. Es preciso preparar una dosis adicional de **G1A** antes de iniciar la operación. La dosis máxima recomendada de cemento es:

Envase	Nº. de envases
G1A 20	6
G1A 40	3

- La bolsita protectora exterior de aluminio y la bolsa externa que se abre no están esterilizadas, por lo que no deben introducirse en el campo estéril.
- A partir del momento en que se abre el envase, es totalmente imprescindible utilizar una técnica rigurosamente aséptica, de lo cual es responsable el usuario. Cualquier error de manipulación durante la transferencia al campo estéril o durante la preparación y la aplicación del cemento óseo podría comprometer la esterilidad del cemento y de la operación, y representar un grave riesgo de complicaciones para el paciente, tales como infección y septicemia, incluso con consecuencias mortales.

- Para conocer a fondo las propiedades, las características de preparación y las aplicaciones de los cementos que contienen antibióticos, el cirujano debe contar con formación específica y experiencia. Es recomendable que el usuario practique el procedimiento de mezcla, manipulación e introducción de **G1A** antes de usarlo por primera vez en condiciones equivalentes a las que se encontrará en la intervención. También es preciso conocer de forma exhaustiva los sistemas de mezcla y las jeringas que se utilizan para aplicar el cemento. Como las características de manipulación y polimerización de estos cementos varían con la temperatura y la técnica de mezcla, el cirujano tendrá que valorar estas características con arreglo a su experiencia.
- En las características de preparación y el tiempo de polimerización de los cementos óseos influyen los factores siguientes:
 - temperatura
 - humedad
 - mezcla al vacío
- Consultar el tiempo de manipulación y polimerización en función de la temperatura que aparece en los gráficos del final de estas instrucciones.
- La preparación manual del cemento y la temperatura corporal reducirán el tiempo de polimerización.
- Las variaciones de humedad influirán en la ductilidad y la polimerización del cemento.
- Las variaciones en los tiempos de polimerización del cemento pueden minimizarse si se mantiene en las condiciones recomendadas durante el período de almacenamiento.
- Antes del uso, el cirujano debe familiarizarse con los efectos que produce cada sistema de mezcla en particular, con la facilidad de preparación y con el tiempo de polimerización del cemento, llevando a cabo simulaciones de aplicación donde siga procedimientos equivalentes a los previstos en las intervenciones que se realizarán. La mezcla al vacío puede acelerar en gran medida el tiempo de polimerización del producto.

Manipulación del monómero líquido:

- Como el monómero líquido es altamente volátil e inflamable, el quirófano tendrá que ventilarse de manera adecuada para eliminar los vapores que genera el monómero cuanto sea posible. Se ha informado de la combustión de los vapores del monómero a causa del uso de dispositivos de electrocauterización en lechos quirúrgicos próximos a cementos óseos recién implantados.
- Tener cuidado durante la mezcla de los dos componentes para evitar una exposición excesiva a los vapores concentrados de monómero; esto podría ocasionar irritación en las vías respiratorias, los ojos y posiblemente el hígado, además de dermatitis de contacto. Si el componente líquido entra en contacto con los ojos, lavar con abundante agua.
- La concentración de vapores del componente líquido puede provocar una reacción adversa con las lentes de contacto. Como son permeables a líquidos y gases, las lentes de contacto blandas no deben utilizarse en el quirófano si se emplea metilmetacrilato.

- Según se ha demostrado, el metilmetacrilato causa hipersensibilidad en personas sensibles y puede provocar una respuesta anafiláctica.
- El componente líquido es un disolvente de lípidos. El componente líquido no debe entrar en contacto con los guantes quirúrgicos. La posibilidad de presentar una reacción de hipersensibilidad y dermatitis de contacto puede reducirse si se usa un segundo par de guantes y se respetan estrictamente las instrucciones de mezcla. Los guantes de PVP (polietileno, copolímero de etileno-alcohol vinílico, polietileno) u Viton® / butilo ofrecen una protección adecuada durante un largo periodo de tiempo. Por motivos de seguridad, se recomienda ponerse dos pares de guantes al mismo tiempo; por ejemplo, un par de guantes quirúrgicos de polietileno sobre guantes quirúrgicos de látex. No es adecuado usar solo guantes de látex o de poliestireno-butadieno. Solicitar información al proveedor para averiguar si los guantes de que se dispone son adecuados.

Aplicación del cemento óseo:

- El cemento óseo **G1A** no se puede utilizar como sistema o alternativa a los antibióticos sistémicos si la artroplastia se infecta.
- Los estudios clínicos han demostrado la necesidad de que los procedimientos quirúrgicos se realicen en condiciones rigurosamente asépticas. Cualquier infección de una herida quirúrgica profunda conlleva riesgo grave y puede influir en el resultado positivo. La infección de una herida profunda se considera una complicación posoperatoria grave y puede exigir la eliminación total del cemento incorporado. La infección de la herida profunda puede estar latente y manifestarse muchos años después de la intervención.
- Es preciso vigilar con atención a los pacientes para saber si se producen variaciones de tensión arterial durante la aplicación del cemento óseo e inmediatamente después de su aplicación. Las reacciones adversas que afectan al sistema cardiovascular y que se han relacionado con el uso de cemento óseo incluyen hipotensión, hipoxemia, arritmia cardíaca, broncospasmo, parada cardíaca, infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular y posible fallecimiento. Las reacciones de hipotensión que se detectaron ocurrieron entre 10 y 165 segundos después de aplicar cemento óseo y tuvieron una duración de entre 30 segundos y 5 minutos o más. Algunas conllevaban episodios de parada cardíaca. Asimismo, hay que evitar ejercer una presión excesiva en el cemento óseo durante su introducción y colocación con el fin de reducir la posibilidad de que provoque una embolia pulmonar.
- La preparación de la cavidad medular conlleva la entrada de médula ósea en el torrente sanguíneo. Antes de aplicar el cemento óseo, se debe limpiar bien la cavidad por medio de un cepillo e irrigación para eliminar la grasa, la médula y otros residuos. La cavidad debe secarse todo lo que se pueda para evitar que la sangre y los residuos se mezclen con el cemento. La limpieza exhaustiva del hueso reduce el riesgo de entrada forzada de contenido medular en el sistema

vascular durante la inserción del cemento óseo y su posterior compresión. La expulsión de médula ósea se ha asociado a episodios embolia pulmonar. El riesgo aumenta en pacientes con hueso altamente osteoporótico y pacientes con diagnóstico de fractura del cuello del fémur. La perforación de la cavidad medular puede tener efectos similares a los que produce la introducción del cemento óseo en la tensión arterial media. Cuando el cemento se introduce con los dedos, es preciso vaciar las cavidades medulares.

- Es necesario plantearse el uso cemento óseo acrílico en pacientes:
 - con diagnóstico de fractura del cuello del fémur, ya que existen publicaciones que apuntan a un posible aumento de la mortalidad con respecto a las técnicas no cementadas.
 - ancianos o deshidratados.
- Una fijación inadecuada o los acontecimientos posoperatorios imprevistos pueden influir en el contacto del cemento con el hueso y dar lugar a micromovimientos del cemento contra la superficie con la que está en contacto. Entre el cemento y el hueso puede aparecer una capa de tejido fibroso. Se recomienda someter a todos los pacientes a un seguimiento con planificación regular.
- La prótesis que se va a implantar debe ser compatible con el uso de cemento óseo.
- La polimerización total del cemento se produce en el paciente y es una reacción exotérmica caracterizada por un notable desprendimiento de calor. Todavía no se han establecido los efectos a largo plazo del calor generado en el lecho.

Incompatibilidad:

- No deben añadirse soluciones acuosas (como las que contienen antibióticos) al cemento, ya que producen un considerable efecto perjudicial en las propiedades físicas y mecánicas del cemento.

Precauciones farmacológicas / advertencias específicas de la gentamicina:

- La exposición prolongada del lecho a la gentamicina puede dar lugar a la formación de cepas resistentes a los antibióticos. Por consiguiente, este cemento puede ser inadecuado para revisión si ya se ha utilizado cemento con gentamicina en una intervención quirúrgica anterior.
- En pacientes con infecciones anteriores por bacterias resistentes a la gentamicina puede producirse un aumento de la resistencia a los antibióticos.
- En algunos hospitales se ha detectado resistencia a la gentamicina, por lo general debido a una alteración de aminoglucósidos mediada por plásmidos. El cemento óseo **G1A** puede ser eficaz contra cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* sensibles a la meticilina, pero no resultará tan eficaz frente a cepas de estos organismos que sean resistentes a la meticilina.
- Los efectos tóxicos más comunes de la gentamicina son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Estos efectos tóxicos dependen de la concentración. Según se ha

demostrado, la gentamicina inhibe la síntesis de proteínas y es causa de nefrotoxicidad y ototoxicidad con una frecuencia del <26% y el 2-3%, respectivamente. La nefrotoxicidad puede manifestarse clínicamente mediante un nivel elevado de creatinina sérica, una elevación de la urea y una baja eliminación de creatinina. A altas concentraciones, la gentamicina se ha asociado a la supresión de la enzima D que tiene lugar durante la glucólisis y que provoca la utilización incorrecta de la glucosa, además del agotamiento de glucógeno. La acumulación selectiva en el tejido vestibular y coclear podría causar ototoxicidad de carácter irreversible. El bloqueo neuromuscular que se observa con el uso de la gentamicina se atribuye a la potenciación de los bloqueadores no despolarizantes. Esta actividad se agrava con la anestesia y resulta especialmente preocupantes en pacientes con miastenia. Este fármaco ha demostrado que causa insuficiencia renal neonatal en estudios en animales.

- El uso de **G1A** en pacientes con insuficiencia renal, en ancianos y en pacientes tratados con fármacos nefrotóxicos se debe sopesar seriamente debido al potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad.
- El uso de cemento óseo con gentamicina se ha asociado a posibles reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas graves incluyen anafilaxia y reacciones dermatológicas; entre otros, se han dado a conocer casos de dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson en pacientes sometidos a tratamiento sistémico con gentamicina. En casos excepcionales se ha informado de accidentes mortales.
- El uso de gentamicina puede provocar otras reacciones adversas, como hipomagnesemia tras un tratamiento prolongado, colitis asociada a antibióticos, náusea, vómito, erupciones cutáneas e insuficiencia renal.
- Las potenciales impurezas alergénicas que podrían derivarse del proceso de producción de la gentamicina incluyen garamina, sisomicina y gentamicina B1.

Precauciones durante el embarazo, la lactancia y en niños

- Todavía no se han establecido la seguridad y la eficacia del cemento óseo **G1A** en embarazadas y en niños. El cemento óseo con antibiótico **G1A** no debe utilizarse durante el primer trimestre de embarazo y solo debe emplearse en caso de enfermedad mortal durante el resto del embarazo. No hay datos suficientes sobre el uso de la gentamicina en mujeres embarazadas para poder descartar cualquier posible riesgo. Los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria. Por lo tanto, no puede excluirse la ototoxicidad en el feto. En los nacidos, después de la exposición prenatal a la estreptomina, se ha descubierto una pérdida de audición congénita, bilateral e irreversible. La pérdida de audición se ha documentado después de la exposición prenatal a otros aminoglucósidos. Teniendo en cuenta la posibilidad de concentración renal de la gentamicina en el feto, puede considerarse que la nefrotoxicidad fetal representa un peligro potencial. Los estudios en modelos animales han demostrado nefrotoxicidad y

ototoxicidad después de la exposición prenatal a la gentamicina o a otros aminoglucósidos. Por estos motivos el uso de **G1A** durante el embarazo no se aconseja y debe evitarse, a menos que el beneficio para la madre prevalezca con respecto al potencial riesgo para el feto.

- Durante la lactancia. La gentamicina se excreta en cantidades modestas en la leche materna. Debido a la importante permeabilidad intestinal de los recién nacidos, no puede excluirse la acumulación de gentamicina en el lactante y la ototoxicidad. Por esta razón se contempla el uso de **G1A** en pacientes lactantes solo si los beneficios para la madre prevalecen respecto a los potenciales riesgos para el bebé.
- El cemento óseo con antibiótico **G1A** solo debe utilizarse en niños para salvar miembros y en caso de que ningún otro tratamiento ofrezca buenas probabilidades de éxito.

Supervisión

Los pacientes tratados con cemento **G1A** deben someterse a control periódico de los niveles máximo y mínimo de antibiótico, los electrolitos séricos y la función renal en suero, así como realizarse análisis de orina y audiogramas (en ancianos o pacientes deshidratados con mayor riesgo de acontecimientos adversos asociados al uso de gentamicina).

Interacción con otros fármacos

Es preciso evaluar la administración de fármacos ototóxicos o nefrotóxicos al mismo tiempo o inmediatamente después que **G1A**. Esto resulta especialmente importante en pacientes ancianos.

Debe evitarse el uso de **G1A** con los tratamientos siguientes:

- Uso sucesivo o simultáneo de otros antibióticos neurotóxicos/nefrotóxicos
- Otros aminoglucósidos
- Cefaloridina
- Viomicina
- Polimixina B
- Colistina
- Cisplatino
- Vancomicina

La administración de relajantes musculares y éter puede intensificar el efecto de bloqueo neuromuscular que produce la gentamicina. Sin embargo, es poco probable que ocurra debido a que los niveles séricos que alcanzan son muy bajos.

Acontecimientos adversos

A continuación se mencionan los acontecimientos adversos graves asociados al uso del cemento óseo, algunos de los ellos con consecuencias mortales:

- Infarto de miocardio.
- Parada cardíaca.
- Embolia cardíaca.
- Accidente cerebrovascular.
- Embolia pulmonar.
- Anafilaxis.

Las reacciones adversas más frecuentes de las que se ha tenido noticia con los cementos óseos acrílicos son:

- Descenso transitorio de la tensión arterial.
- Altos niveles séricos de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) hasta 10 días después de la intervención.
- Tromboflebitis.
- Hemorragia y hematoma.
- Dolor o pérdida funcional.
- Aflojamiento o desplazamiento de la prótesis.
- Infección de la herida superficial o profunda.
- Bursitis trocantérica.
- Irregularidades en la conducción cardíaca a corto plazo.
- Formación de nuevo tejido óseo heterotópico.
- Separación troncatérica.

Otros posibles acontecimientos adversos relacionados con el cemento óseo son:

- Hipotensión.
- Hipoxemia.
- Arritmia cardíaca.
- Broncoespasmo.
- Reacción tisular adversa.
- Pirexia a causa de alergia al cemento óseo.
- Hematuria.
- Disuria.
- Fístula vesical.
- Neuropatía local.
- Erosión u obstrucción vascular local.
- Agravamiento transitorio del dolor a causa del calor que genera la polimerización.
- Compresión retardada del nervio ciático a causa de la extrusión del cemento óseo fuera de la región de aplicación prevista.
- Obstrucción intestinal debida a adherencias y estenosis del íleo provocadas por el calor que genera la polimerización del cemento.
- Posible muerte.

No se prevén reacciones adversas al sulfato de gentamicina con los bajos niveles de antibiótico que contiene el cemento **G1A**. Sin embargo, las siguientes reacciones adversas se han asociado con dosis más altas (dosis prescritas de sulfato de gentamicina típicas).

- neurotoxicidad
- Se manifiesta como ototoxicidad auditiva o vestibular e incluye la pérdida de audición irreversible
- Somnolencia
- Hormigueo de la piel
- Contracciones musculares
- Convulsiones

- nefrotoxicidad
- Generalmente en pacientes con insuficiencia renal previa
- También en pacientes con función renal normal a los que se administran aminoglucósidos durante periodos más largo o en dosis más altas de lo recomendado
- Pacientes con síntomas que pueden manifestarse tras suspender el tratamiento

En algunos estudios clínicos se hace referencia a las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la metilicina y la gentamicina como causa de infección de los tejidos profundos, responsables del fracaso clínico de la artroplastia de cadera o rodilla.

El médico debe informar al paciente sobre los potenciales riesgos mencionados, así como de las posibles complicaciones que pueden ocurrir en el caso de aplicación de cemento óseo con gentamicina. El paciente también debe ser informado sobre las medidas que debe tomar para reducir las posibles consecuencias.

Modo de uso

La preparación y aplicación de cemento óseo **G1A** contempla cuatro fases temporales:

- mezcla
- espera (el cemento se pega a los guantes)
- aplicación (el cemento tiene una consistencia de pasta fluida, no se pega a los guantes y puede manipularse y aplicarse con una espátula o inyectarse)
- endurecimiento (el cemento no implantado es demasiado viscoso para manipularse o inyectarse; en esta fase el cemento ya implantado completa su endurecimiento).

La duración de las fases II a IV depende de la temperatura de los componentes y de la temperatura y humedad del ambiente. Las altas temperaturas aceleran el tiempo de endurecimiento, mientras que las bajas temperaturas lo reducen (ver fig.1). Preparar la mezcla en el recipiente adecuado según el tipo de aplicación elegida (manual o mediante jeringa).

Preparación del cemento:

- Un enfermero o una enfermera deben abrir fuera del campo estéril la bolsita protectora exterior de aluminio, la bolsita exterior que puede abrirse con el componente en polvo y el blíster con la ampolla del componente líquido. La bolsita interior con el componente en polvo y la ampolla estéril con el componente líquido se traslada a la zona quirúrgica estéril en condiciones asépticas.
- Abrir la ampolla estéril que contiene el componente líquido dejando el cuello sin el protector de dedos y agarrando la cabeza por el punto más largo. A continuación, el contenido se vacía en un recipiente de mezcla limpio, estéril y seco que esté fabricado con material inerte (como vidrio, cerámica, acero inoxidable o materiales plásticos no reactivos). Para evitar que los fragmentos de vidrio acaben en el recipiente, no romper la ampolla sobre el propio recipiente.

- La bolsa estéril (o bolsita) que contiene el polvo se abre con unas tijeras estériles y el contenido se vacía en un recipiente de mezcla.
- La dosis normal de cemento óseo se prepara mezclando todo el líquido de la ampolla con todo el polvo de la bolsa. No se permite la mezcla del contenido de múltiples ampollas con el contenido de múltiples bolsas de polvo ni el uso parcial del contenido de la bolsa de polvo o de la ampolla. Procesar cada dosis por separado. Los procedimientos no autorizados, incluidos todos los casos posibles de reutilización, comprometen seriamente las características químico-físicas del cemento, tanto en la fase de preparación como después del implante, y podrían comprometer la esterilidad del cemento y de la operación, y representar un grave riesgo de complicaciones para el paciente, tales como infecciones y septicemia. El cirujano determina la cantidad de cemento mezclado que se va a necesitar en cada caso durante el uso clínico.

Mezcla y aplicación manual:

- **G1A** se puede aplicar de forma manual. El cirujano debe aplicar su criterio para determinar el momento en que el cemento adquiere la viscosidad idónea que permite continuar con el procedimiento quirúrgico.
- El cemento debe mezclarse de manera precisa y atenta para evitar en lo posible que quede aire atrapado. Si se utiliza un dispositivo de mezcla o aplicación de cementos óseos, respetar escrupulosamente las instrucciones y advertencias del fabricante. Operar de manera regular, no apresurada, prolongando la mezcla durante un minuto. Nunca exceder el tiempo de mezcla indicado.
- La viscosidad aumenta progresivamente con el avance del proceso de polimerización, es decir, durante las fases II a IV. Esperar hasta que finalice la fase II (fase de espera) y continuar con la aplicación cuando el cemento haya adquirido la consistencia de pasta (fase de aplicación). Seguir las instrucciones del fabricante de la jeringa y de los dispositivos de acceso utilizados.
- Una vez que se tenga la mezcla quirúrgica, habrá que esperar hasta que el cemento no se adhiera al guante. Luego podrá tomarse el cemento con las manos enguantadas y amasarse bien. Es fundamental no introducir el cemento de forma prematura, ya que podría provocar un descenso de la tensión arterial del paciente. Para evitarlo, es preciso examinar el aspecto del cemento, que debe estar opaco en lugar de transparente como al principio.
El cirujano es responsable de determinar el tiempo de aplicación del cemento y de introducción de la prótesis en función del procedimiento quirúrgico empleado.
- El implante debe introducirse en el momento adecuado en función de tipo de hueso/articulación afectado y de la prótesis empleada. En general, la introducción del implante debe retrasarse hasta que el cemento haya adquirido una viscosidad adecuada para resistir el desplazamiento excesivo del implante. No obstante, no debe retrasarse en exceso, ya que existe el riesgo de que no pueda completarse el procedimiento a causa del endurecimiento excesivo del cemento.

- Una vez que se introduce, el implante debe sujetarse firmemente en posición para evitar que se mueva y debe mantenerse la presión hasta que el cemento se haya endurecido. El exceso de cemento óseo debe eliminarse antes de que el cemento se endurezca por completo.
- La temperatura ambiente influye en las características de preparación y el tiempo de polimerización. Consultar los gráficos de referencia del folleto ilustrativo (Nota: los gráficos corresponden a condiciones de laboratorio controladas).

Conservación

- Mantener en envase sellado a una temperatura máxima de 25°C (77°F) y protegerlo de la luz para evitar la polimerización prematura del monómero líquido.
- No utilizar el producto después de la fecha de caducidad.
- No utilizar el contenido de envases no utilizados, pero abiertos o dañados.

Eliminación

Eliminar los envases de **G1A** caducados, no utilizables o dañados, de conformidad con las normas y procedimientos establecidos y aplicables a este tipo de residuo especial hospitalario.

CE 0344

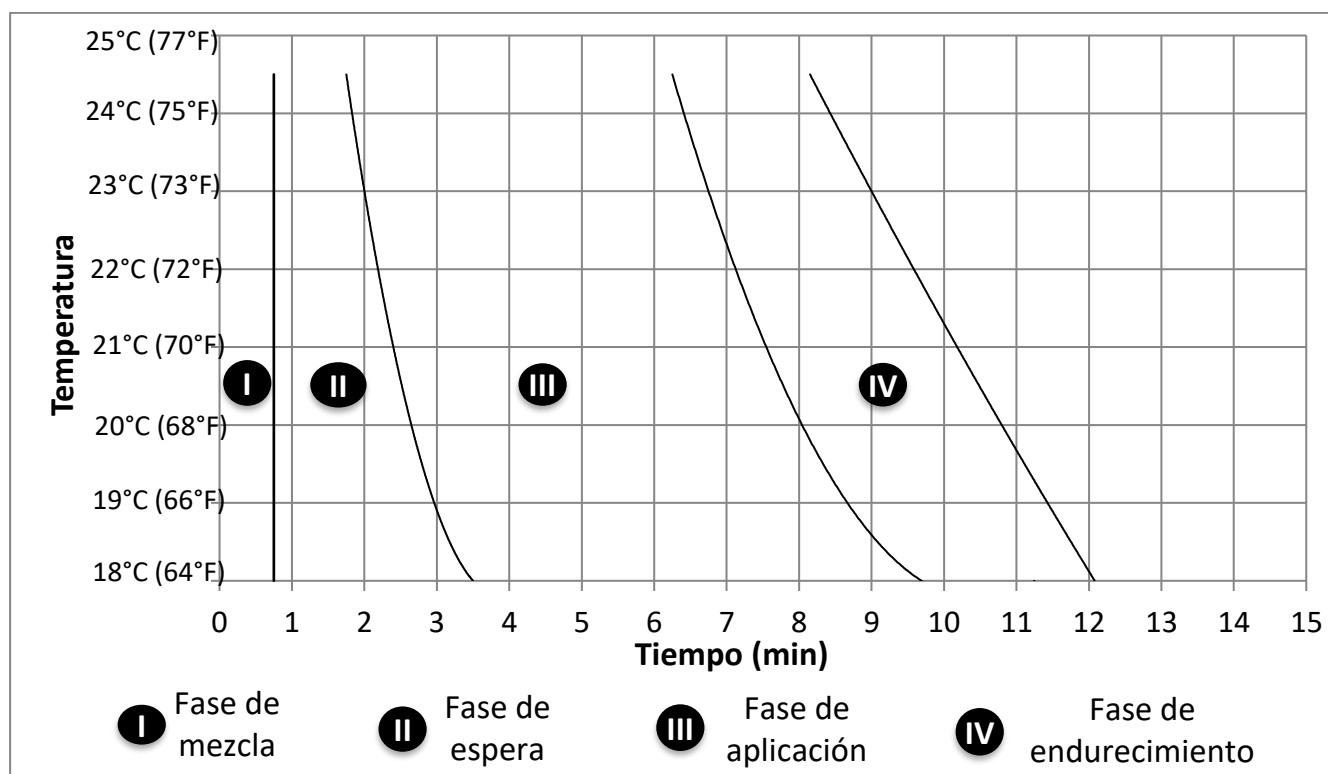


Fig.1 Gráfico del tiempo de mezcla, espera, aplicación y polimerización/endurecimiento en función de la temperatura ambiente.

Los valores de tiempo indicados en la tabla correspondientes a pruebas realizadas con humedad relativa de $50 \pm 10\%$.

Los valores son aproximados y pueden variar en función de la técnica quirúrgica y del sistema de mezcla/dispensación utilizados.

Beschreibung der Vorrichtung

Der Knochenzement **G1A** ist ein selbsthärtender, röntgendichter Zement auf Polymethylmethacrylatbasis, der zur Befestigung einer Metall- oder Polymerprothese am lebenden Knochen bei chirurgischen Verfahren zur arthroplastischen Revision wie Hüft-, Knie- und anderen Gelenken verwendet wird, die speziell für Patienten entwickelt wurden,

- bei denen die allgemeinen oder lokalen Bedingungen auf ein Infektionsrisiko
- mit einem allgemein beeinträchtigten Zustand hinweisen (Unterernährung, Diabetes, systemische Infektionen),
- die eine Revision des Hüftgelenks oder anderer Gelenke erfordern, wenn sich eine lokale Infektion entwickelt hat.

Er enthält und gibt das Aminoglykosid-Antibiotikum Gentamicin frei, um den polymerisierten Zement und das angrenzende Gewebe vor gentamicinempfindlichen mikrobiellen Verunreinigungen zu schützen.

Knochenzement hat keine intrinsischen Hafteigenschaften, aber seine Funktion basiert auf der engen mechanischen Verbindung zwischen der unregelmäßigen Knochenoberfläche und der Prothese.

Knochenzement wird als Zweikomponentensystem geliefert, das aus zwei separaten sterilen Elementen, Flüssigkeit und Pulver, besteht, die zum Zeitpunkt der Verwendung zur Herstellung des Zements miteinander vermischt werden.

Die flüssige Komponente wird durch Membranfiltration sterilisiert und aseptisch in ein steriles Glasfläschchen eingebracht. Das Fläschchen befindet sich in einem verschlossenen Blister, der mit Ethylenoxid sterilisiert ist. Die pulverförmige Komponente ist in einem Polyethylenbeutel enthalten, der wiederum in einen Öffnungsbeutel eingesetzt und durch Gammastrahlung sterilisiert wird. Die sterile Pulverkomponente wird in einem unsterilen Außenschutzbeutel aus laminiertem Aluminium geliefert. Der Herstellungs- und Verpackungsprozess von **G1A**-Zementkomponenten erfolgt durch die Anwendung strenger Qualitätsverfahren in kontrollierter Umgebung, die den geltenden internationalen Normen entsprechen.

G1A ist ein standardviskoser Knochenzement, der hauptsächlich für die manuelle Anwendung bestimmt ist. Der Chirurg sollte nach seinem klinischen Urteil entscheiden, wann der Zement eine geeignete Viskosität aufweist, damit der Eingriff fortgesetzt werden kann.

Die Herstellung, Handhabung und Verwendung von **G1A**-Zement darf nur von speziell geschultem Personal und unter Aufsicht des für das Verfahren verantwortlichen Facharztes durchgeführt werden. Der Hersteller lehnt jede Verantwortung ab, die sich aus der unsachgemäßen Verwendung von **G1A**-Zement oder aus der Verwendung des Zements durch unzureichend qualifiziertes und geschultes Personal ergibt.

G1A ist in 2 verschiedenen Formaten erhältlich. G1A 20 und G1A 40, die sich in der Menge an Pulver und Flüssigkeit unterscheiden, die in der Verpackung zugeführt wird.

Format	20	40
Pulvergewicht (g)	20,50	41,00
Flüssigvolumen (ml)	9,14	18,29

Zusammensetzung

Die quantitative und qualitative Zusammensetzung des **G1A**-Zements ist in den folgenden Tabellen angegeben.

Zusammensetzung der Pulverkomponente (% w/w)	
Polymethylmethacrylat	86,64 ± 4,33
Benzoylperoxid	1,16 ± 0,19
Bariumsulfat	9,76 ± 0,49
Gentamicinsulfat	2,44 ± 0,24

Zusammensetzung der Flüssigkomponente (% w/w)	
Methylmethacrylat	97,50 ± 4,88
N,N Dimethyl-p-toluidin	2,50 ± 0,13
Hydrochinonmethylether	50 ± 5 ppm

Gentamicin-Gehalt

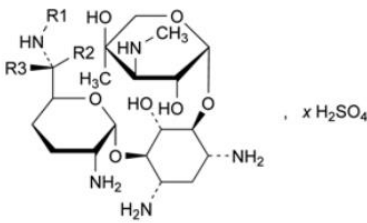
Format	20	40
Gentamicin-Basis (g)	0,3	0,6

Anwendungshinweise

Der Knochenzement **G1A** ist für die Verwendung in der zweiten Phase einer zweistufigen Revision der gesamten Arthroplastik nach Eindämmung der Erstinfection indiziert. Der Knochenzement **G1A** ann nicht für andere als die angegebenen Anwendungen verwendet werden.

Mikrobiologischer Überblick

Gentamicinsulfat ist ein wasserlösliches Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es wird durch einen Fermentationsprozess hergestellt und besteht aus einer Mischung von Gentamicin-bezogenen Komponenten. Die Hauptbestandteile sind die Gentamicine C1, C1a, C2 und C2a.



Gentamicin	Mol. Formel	R1	R2	R3
C1	$C_{21}H_{43}N_5O_7$	CH ₃	CH ₃	H
C1a	$C_{19}H_{39}N_5O_7$	H	H	H
C2	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	CH ₃	H
C2a	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	H	CH ₃
C2b	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	CH ₃	H	H

Molekulargewicht:

Gentamicin C1: 477.61

Gentamicin C1a: 449.55

Gentamicin C2: 463.58

Gentamicin C2a: 463.58

Gentamicin C2b: 463.58

Zusammensetzung der Gentamicine:

Gentamicin C1: 25.0 - 45.0%

Gentamicin C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamicin C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Verunreinigung:

In der Regel sind auch andere kleinere Aminoglykoside in einem pharmazeutischen Präparat von Gentamicin enthalten.

Potenzielle Verunreinigungen aus dem Produktionsprozess sind Garamin, Sisomycin und Gentamicin B1.

Gentamicinsulfat entspricht den Anforderungen der Monographie des Europäischen Arzneibuchs.

dass Gentamicin metabolisiert wird. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration in den Nieren, bevor es nahezu unverändert über den Urin ausgeschieden wird. Im Vergleich zur intramuskulären Verabreichung sind, die mit systemischem Knochenzement erreichten Konzentrationen niedrig, in der Regel liegt der Maximalwert bei <1 mg/ml (<10%). Sieben Tage nach der Verabreichung sind keine nachweisbaren systemischen Ebenen vorhanden. Der Gentamicinspiegel im Urin nach der Verabreichung von Knochenzement liegt zwischen 10 mcg/ml zunächst und bei 1-2 mg/ml nach sieben Tagen.

Pharmakodynamik und Aktivitätsspektrum von Gentamicin: Seine bakterizide Wirkung erklärt sich aus seinem Wirkungsmechanismus. Der minimale Hemmkonzentrationsbereich (MHK) beträgt 0,06-8 mg/ml. Gentamicin hat sich gegen viele gramnegative aerobe Stämme als wirksam erwiesen und hat nachweislich keine große Aktivität auf Anaerobiern, Pilzen oder Hefen. Grampositive Bakterien sind weniger empfindlich, mit Ausnahme von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*, zwei wichtigen Stämmen in der Implantationschirurgie. Gentamicin ist in vitro aktiv gegen mehr als 90 % der Stämme von *S. aureus* und 75 % von *S. epidermidis*. Es wurden einige resistente Stämme von *Staphylococcus* identifiziert. Gentamicin ist aktiv gegen *P. aeruginosa*, eine weitere häufige Ursache für Knochen- und Gelenkinfektionen. Gentamicin hat sich bei methicillinempfindlichen Arten von *Staphylococcus* als wirksam erwiesen, aber auch bei methicillinresistenten Sorten von *Staphylococcus*-Arten. Staphylokokkenarten sind die häufigste Ursache von Infektionen im Zusammenhang mit infizierten orthopädischen Implantaten. Gentamicin ist nicht aktiv gegen Streptokokken und anaerobe Arten.

Aussagen zu Gentamicin, einschließlich seines Wirkmechanismus und der antibakteriellen Wirkung von Knochenzementen, die Gentamicin enthalten, sind klinisch nicht nachgewiesen. Knochenzemente mit Gentamicin haben sich klinisch nicht als wirksam gegen die Stämme der oben genannten Organismen erwiesen.

Wirkmechanismus: Die bakterizide Wirkung von Gentamicin wird auf seine Fähigkeit zurückgeführt, die Proteinsynthese zu hemmen. Gentamicin bindet zunächst an die äußere Membran der Zelle und bildet wässrige Kanäle, die einen Zufluss von Gentamicin durch die innere Membran durch Elektronentransport ermöglichen. Einmal in der Membran angekommen, wird die Durchlässigkeit der bakteriellen Zellmembran verändert und der genetische Code falsch gelesen. Der Zelltod wird direkt auf die Störung der Proteinsynthese durch Initiationsblockade und weitere Translation, durch vorzeitigen Abbruch und Einbau falscher Aminosäuren, zurückgeführt. Die Aktivitätskraft hängt von der Konzentration von Gentamicin ab.

Pharmakokinetik (einschließlich Absorption und Stoffwechsel): Gentamicin wird bei oraler Verabreichung schlecht aufgenommen und in der Regel auf dem parenteralen Weg verabreicht. Dieses Medikament ist wasserlöslich, konzentriert sich in den Nieren und hat eine geringe Bindung an Plasmaproteine (<20%). Es gibt keine Beweise dafür,

Gegenanzeigen

Die Verwendung von **G1A** ist kontraindiziert:

- Bei Vorliegen einer aktiven oder nicht vollständig behandelten Infektion an der Stelle, an der der Knochenzement aufgebracht werden soll;
- Bei Vorhandensein von Myasthenia gravis;
- Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Gentamicin oder andere Aminoglykoside, gegen das Kontrastmittel (Bariumsulfat) oder gegen eine der anderen Komponenten des Knochenzements. Eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit oder schweren toxischen Reaktionen auf Aminoglykoside kann die Verwendung anderer Aminoglykoside einschließlich Gentamicin aufgrund der bekannten Querempfindlichkeit der Patienten gegenüber Medikamenten dieser Klasse oder gegenüber einer der anderen Komponenten des Zements beeinträchtigen;

- Während der Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Bei schwerer Niereninsuffizienz;
- Bei Stoffwechselerkrankungen;
- Wenn Muskelschwund oder neuromuskuläre Beeinträchtigung der betroffenen Extremität das chirurgische Verfahren ungerechtfertigt macht.

Vorsichtsmaßnahmen/ Warnhinweise

Vorbereitung des Knochenzements:

- Überprüfen Sie vor Gebrauch die Schutzverpackung sorgfältig, um sicherzustellen, dass sie keine Schäden erlitten hat, die die Sterilität des Inhalts beeinträchtigen könnten.
- Der Knochenzement **G1A** wird steril und zum Einmalgebrauch geliefert. Nicht wiederverwenden. Eine erneute Sterilisation der Zementbestandteile darf nicht versucht werden.
- Achten Sie darauf, dass die Innenverpackung und die Komponenten nicht beschädigt werden. Das Pulver sollte homogen (keine Agglomerate), nicht vergilbt oder braun sein. Der Inhalt im Fläschchen sollte als niedrigviskose Flüssigkeit erscheinen. Das flüssige Monomer nicht verwenden, wenn es Anzeichen einer vorzeitigen Aushärtung oder Polymerisation aufweist. Überprüfen Sie immer den Zustand des flüssigen Monomers, bevor Sie den Vorgang durchführen. Wenn das Pulver gelblich oder braun ist oder wenn die Flüssigkeit sirupartig ist, verwenden Sie das Produkt nicht. Dies zeigt an, dass das Produkt nicht richtig gelagert wurde.
- Eine Dosis wird durch Mischen des gesamten Inhalts des Zementpulverbeutels mit der gesamten Flüssigkeit eines Fläschchens vorbereitet. Die benötigte Zementmenge hängt vom spezifischen chirurgischen Eingriff und der verwendeten Technik ab. Mindestens eine zusätzliche Dosis **G1A** sollte vor Beginn der Operation verfügbar sein. Die empfohlene Maximaldosis aus Zement beträgt:

Verpackung	Anz. der Verpackungen
G1A 20	6
G1A 40	3

- Der äußere Aluminium-Schutzbeutel und der äußere Öffnungsbeutel sind nicht steril und dürfen nicht in das Sterilgutfeld eingebracht werden
- Von der Öffnung der Verpackung an ist es absolut notwendig und in der Verantwortung des Bedieners, eine strikt aseptische Technik anzuwenden. Jeder Fehler bei der Handhabung während der Übertragung in den sterilen Bereich, während der Vorbereitung und Anwendung des Knochenzements könnte die Sterilität des Zements und des Operationsaktes beeinträchtigen und ein ernsthaftes Risiko von Komplikationen für den Patienten, wie

Infektion und Sepsis, auch mit tödlichem Ausgang, darstellen.

- Durch spezifische Ausbildung und Erfahrung muss der Chirurg über fundierte Kenntnisse der Eigenschaften, der Verarbeitungseigenschaften und der Anwendung von antibiotikahaltigen Knochenzementen verfügen. Dem Benutzer wird empfohlen, den gesamten Misch-, Handhabungs- und Einführungsprozess des **G1A** unter den Bedingungen durchzuführen, die denen entsprechen, unter denen er sich zum Zeitpunkt der erstmaligen Anwendung befinden wird. Detaillierte Kenntnisse über Mischsysteme und Spritzen für die Zementanwendung sind ebenfalls erforderlich. Da die Handhabungs- und Polymerisationseigenschaften dieser Zemente je nach Temperatur und Mischtechnik variieren, lassen sie sich am besten anhand der tatsächlichen Erfahrungen des Chirurgen beurteilen.
- Verarbeitungseigenschaften und Polymerisationszeit von Knochenzementen werden beeinflusst durch:
 - Temperatur
 - Feuchtigkeit
 - Vakuum-Mischung
- Informationen über die klinische Handhabung und die Aushärtungszeiten in Abhängigkeit von der Temperatur finden Sie in den Diagrammen am Ende dieses Merkblattes.
- Manuelle Zementverarbeitung und Körpertemperatur verkürzen die Aushärtungszeit.
- Feuchtigkeitsänderungen beeinflussen die Verarbeitbarkeit und die Polymerisationseigenschaften des Zements.
- Schwankungen der Zementaushärtezeiten können minimiert werden, indem der Zement während der Lagerzeit unter den empfohlenen Bedingungen gehalten wird.
- Vor der Anwendung sollte sich der Chirurg mit den Auswirkungen eines bestimmten Mischsystems auf die Verarbeitbarkeitseigenschaften und Polymerisationszeiten des Zements vertraut machen, indem er Anwendungssimulationen nach Verfahren durchführt, die denen der durchzuführenden Operationen entsprechen. Das Vakuummischen kann die Aushärtungszeit des Produkts erheblich beschleunigen.

Handhabung des flüssigen Monomers:

- Da das flüssige Monomer leichtflüchtig und brennbar ist, muss der Operationssaal ausreichend belüftet werden, um so viel Monomerdampf wie möglich zu entfernen. Es wurde über die Entzündung von Monomerdämpfen durch den Einsatz von Elektrokauterisationsgeräten an Operationsorten in der Nähe von neu implantierten Knochenzementen berichtet.
- Seien Sie beim Mischen der beiden Komponenten vorsichtig, um eine übermäßige Belastung durch konzentrierte Monomerdämpfe zu vermeiden, die: Atemwegsreizungen, Augenreizungen und Auswirkungen auf die Leber verursachen können; Kontaktdermatitis. Wenn die flüssige Komponente mit den Augen in Berührung kommt, spülen Sie sie mit viel Wasser aus.
- Konzentrierte Dämpfe der flüssigen Komponente können bei Kontaktlinsen zu einer Nebenwirkung führen. Da weiche Kontaktlinsen für Flüssigkeiten und Gase durchlässig sind, sollten sie bei Verwendung von Methylmethacrylat nicht im Operationsbereich getragen werden.

- Methylmethacrylat verursacht bei empfindlichen Personen nachweislich eine Überempfindlichkeit, die zu einer anaphylaktischen Reaktion führen kann.
- Die flüssige Komponente des Knochenzements ist ein starkes lipidisches Lösungsmittel. Diese Flüssigkeitskomponente darf nicht mit OP-Handschuhen in Berührung kommen. Das Tragen eines zweiten Handschuhs und die strikte Einhaltung der Mischanweisungen kann die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen und Kontaktdermatitis verringern. Handschuhe aus PVP (Polyethylen, Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer, Polyethylen) und Viton® / Butyl bieten nachweislich seit langem einen guten Schutz. Aus Sicherheitsgründen wird empfohlen, zwei Paar Handschuhe übereinander zu tragen, z.B. ein Paar Polyethylen-Chirurgiehandschuhe auf Standard-Latex-Chirurgiehandschuhen. Die Verwendung von Latex- oder Polystyrol-Butadien-Handschuhen allein ist unangemessen. Bitte erkundigen Sie sich bei Ihrem Lieferanten, ob die Handschuhe für diese Anwendung geeignet sind.

Anbringen des Knochenzements:

- **G1A**-Knochenzement ist nicht dazu bestimmt, als Methode oder Alternative zu systemischen Antibiotika im Falle einer infizierten Arthroplastik verwendet zu werden.
- Klinische Studien zeigen die Notwendigkeit, die chirurgischen Verfahren streng aseptisch zu halten. Jede tiefe Infektion einer chirurgischen Wunde ist ein ernsthaftes Risiko und kann den Erfolg der Technik beeinträchtigen. Die Infektion einer tiefen Wunde ist eine schwerwiegende postoperative Komplikation und kann eine vollständige Entfernung des eingesetzten Zements erfordern. Eine tiefe Wundinfektion kann latent sein und kann auch erst nach vielen Jahren nach der Operation auftreten.
- Die Patienten sollten während und unmittelbar nach der Applikation des Knochenzements genau auf Blutdruckveränderungen überwacht werden. Unerwünschte Reaktionen, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, wurden mit der Verwendung von Knochenzementen in Verbindung gebracht, darunter: Hypotonie, Hypoxämie, Herzrhythmusstörungen, Bronchospasmen, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Lungenembolie, zerebrovaskulärer Unfall und möglicher Tod. Hypotonische Reaktionen traten zwischen 10 und 165 Sekunden nach der Applikation von Knochenzement auf und dauern zwischen 30 Sekunden und 5 Minuten oder länger. Einige führten zu einem Herzstillstand. Darüber hinaus sollte bei der Einführung von Knochenzement und Implantat eine übermäßige Druckbeaufschlagung des Knochenzements vermieden werden, um das Auftreten von Lungenembolien zu minimieren.
- Die Vorbereitung der Markhöhle führt zu einem Eindringen von Knochenmark in die Blutbahn. Vor dem Auftragen von Knochenzement muss der Hohlraum durch Bürsten und Waschen gründlich gereinigt werden, um Fett, Mark und andere Rückstände zu entfernen. Der Hohlraum sollte so trocken wie möglich sein, um zu verhindern, dass sich Blut und Fremdkörper mit dem Zement vermischen.

Eine sorgfältige Reinigung des Knochens reduziert das Risiko, dass beim Einbringen des Knochenzements und der anschließenden Druckbeaufschlagung Knochenmarkinhalt in das Gefäßsystem gedrückt wird. Die Ausstoßung von Knochenmark wurde mit dem Vorhandensein von Lungenembolien in Verbindung gebracht, und dieses Risiko war bei Patienten mit stark osteoporotischem Knochen und Patienten mit Oberschenkelhalsfrakturen erhöht. Die Bohrung der Markhöhle kann ähnliche Auswirkungen haben wie die Einführung von Knochenzement bei durchschnittlichem Blutdruck. Bei der digitalen Zementierung müssen die Markräume entleert werden.

- Die Verwendung von Acryl-Knochenzement bei diesen Patienten sollte evaluiert werden:
 - mit Diagnose Oberschenkelhalsfraktur, da es zu diesem Thema eine veröffentlichte Literatur gibt, die auf eine mögliche Erhöhung der Mortalität im Vergleich zu zementfreien Techniken hinweist.
 - Ältere oder dehydrierte Menschen.
- Unzureichende Fixierung oder unvorhergesehene postoperative Ereignisse können die Zementknochenoberfläche beeinträchtigen und zu Mikrobewegungen des Zements gegen die Knochenoberfläche führen, mit der der Zement in Kontakt steht. Zwischen Zement und Knochen kann sich eine Schicht aus Fasergewebe bilden. Allen Patienten wird eine Nachsorge auf der Grundlage einer regelmäßigen Planung empfohlen.
- Die zu implantierende Prothese muss mit der Verwendung von Knochenzement kompatibel sein.
- Der Abschluss der Polymerisation des Zements erfolgt im Patienten und ist eine exotherme Reaktion mit erheblicher Wärmeabgabe. Die langfristigen Auswirkungen der Wärmeerzeugung vor Ort sind noch nicht bekannt.

Inkompatibilität:

- Wässrige Lösungen (z.B. mit Antibiotika) sollten dem Knochenzement nicht zugesetzt werden, da sie die physikalischen und mechanischen Eigenschaften des Zements erheblich beeinträchtigen.

Pharmakologische Vorsichtsmaßnahmen / Spezifische Warnhinweise für Gentamicin:

- Eine längere Exposition gegenüber Gentamicin in situ kann zu antibiotikaresistenten Stämmen führen. Dieser Zement kann daher für Revisionen ungeeignet sein, wenn bereits in früheren Operationen ein Zement mit Gentamicin verwendet wurde.
- Eine Zunahme der Antibiotikaresistenz ist bei Patienten mit früheren Infektionen zu beobachten, bei denen Bakterien gegen Gentamicin resistent waren.
- Die Resistenz gegen Gentamicin ist in einigen Krankenhäusern aufgetreten und ist im Allgemeinen auf eine durch Plasmid vermittelte Aminoglykosidveränderung zurückzuführen. **G1A**-Knochenzement kann gegen methicillinempfindliche Stämme von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* wirksam sein, aber nicht gegen methicillinresistente Stämme dieser Organismen.
- Die häufigsten toxischen Wirkungen von Gentamicin sind Ototoxizität und Nephrotoxizität. Diese toxischen

Wirkungen sind konzentrationsabhängig. Gentamicin hemmt nachweislich die Proteinsynthese, verursacht dabei Nephrotoxizität und Ototoxizität bei Frequenzen von <26% bzw. 2-3% verursacht. Nephrotoxizität kann klinisch mit hohem Serumkreatinin, hohem BUN und geringer Kreatinin-Clearance nachgewiesen werden. Bei hohen Konzentrationen wurde Gentamicin mit einer D-Enzymunterdrückung während der Glykolyse in Verbindung gebracht, was zu einer schlechten Glukoseverwertung und Glykogenabbau führte. Selektive Akkumulation im vestibulären und cochlearen Gewebe kann zu Ototoxizität führen, die irreversibel sein kann. Die mit Gentamicin beobachtete neuromuskuläre Blockade wird auf die Verstärkung nicht-depolarisierender Blocker zurückgeführt. Diese Aktivität wird durch die Anästhesie verstärkt und ist besonders bei Patienten mit Myasthenie ein Problem. Dieses Medikament verursacht nachweislich neonatales Nierenversagen im Tierversuch.

- Die Verwendung von **G1A** bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei älteren Menschen und bei Patienten, die nephrotoxische Medikamente erhalten, sollte angesichts des Potenzials für Nephrotoxizität und Ototoxizität ernsthaft überdacht werden.
- Mögliche allergische Reaktionen sind mit der Verwendung von gentamicinhaltigem Knochenzement verbunden. Schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie und dermatologische Reaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom, wurden bei Patienten mit systemischer Therapie mit Gentamicin berichtet. Obwohl selten, wurden tödliche Unfälle gemeldet.
- Andere mögliche Nebenwirkungen, die nach der Anwendung von Gentamicin auftreten können, sind Hypomagnesiämie nach längerer Therapie, Kolitis im Zusammenhang mit Antibiotika, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag und Nierenversagen.
- Potenzielle allergene Verunreinigungen aus dem Produktionsprozess von Gentamicin sind Garamin, Sisomycin und Gentamicin B1.

Vorsichtsmaßnahmen während der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Kindern.

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von **G1A**-Knochenzement bei schwangeren Frauen oder Kindern ist noch nicht bekannt. **G1A**-Knochenzement mit Antibiotikum sollte nicht im ersten Schwangerschaftsdrittel und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei tödlichen Krankheiten verwendet werden. Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Gentamicin bei schwangeren Frauen, um ein mögliches Risiko ausschließen zu können. Die Aminoglykoside durchdringen die Plazentaschranke. Eine Ototoxizität beim Fötus kann daher nicht ausgeschlossen werden. Bilateraler und irreversibler angeborener Hörverlust wurde bei Menschen festgestellt, die nach pränataler Exposition gegenüber Streptomycin geboren wurden. Ein Hörverlust wurde nach pränataler Exposition für andere Aminoglykoside dokumentiert. In Anbetracht der Möglichkeit einer renalen Konzentration von Gentamicin im Fötus kann die fetale Nephrotoxizität als potenzielle Gefahr angesehen

werden. Tiermodellstudien haben Nephrotoxizität und Ototoxizität nach pränataler Exposition gegenüber Gentamicin oder anderen Aminoglykosiden nachgewiesen. Aus diesen Gründen wird die Verwendung von **G1A** während der Schwangerschaft nicht empfohlen und sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter ist größer als das potenzielle Risiko für das Ungeborene.

- Stillen. Gentamicin wird in kleinen Mengen in die Muttermilch abgegeben. Aufgrund der wichtigen intestinalen Permeabilität bei Säuglingen ist eine Anreicherung von Gentamicin im Säuglingsalter und eine Ototoxizität nicht auszuschließen. Aus diesem Grund sollte die Verwendung von **G1A** bei stillenden Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken für das Kind überwiegen.
- **G1A**-Knochenzement sollte nur bei Kindern zur Rettung der Gliedmaßen verwendet werden, wenn kein anderes Verfahren eine gute Chance auf eine erfolgreiche Behandlung bietet.

Überwachung

Patienten, die mit **G1A**-Zement behandelt werden, sollten regelmäßig mit Spitzen- und Talwerten von Antibiotika, Serumelektrolyten, Nierenfunktion im Serum, Urinanalyse und Audiogrammen (bei älteren Patienten und/oder bei dehydrierten Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Gentamicin besteht) überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Die Bewertung sollte für die Verabreichung von ototoxischen oder nephrotoxischen Medikamenten in Verbindung mit oder unmittelbar nach der Verwendung von **G1A** durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Die Verwendung von **G1A** sollte bei den folgenden Behandlungen vermieden werden:

- Sequenzielle oder begleitende Verwendung anderer neurotoxischer/nephrotoxischer Antibiotika
- Andere Aminoglykoside
- Cephaloridin
- Viomycin
- Polymyxin B
- Colistin
- Cisplatin
- Vancomycin

Bei Verabreichung von Muskelrelaxantien und Äther kann die neuromuskuläre Blockade von Gentamicin intensiviert werden. Dies ist jedoch aufgrund der sehr niedrigen Serumwerte unwahrscheinlich.

Unerwünschte Ereignisse

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, einige mit tödlichem Ausgang, die mit der Verwendung von Acryl-Knochenzementen verbunden sind, gehören:

- Myokardinfarkt.
- Herzstillstand.
- Herzembolie.
- Zerebrovaskulärer Unfall.
- Lungenembolie.
- Anaphylaxie.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Acryl-Knochenzementen sind:

- Vorübergehender Abfall des Blutdrucks.
- Hoher Gehalt an Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGTP)-Serum bis zu 10 Tage nach der Operation.
- Thrombophlebitis.
- Blutungen und Hämatome.
- Schmerzen und / oder Funktionsverlust.
- Lösen oder Bewegen der Prothese.
- Infektion der oberflächlichen oder tiefen Wunde.
- Trochantäre Schleimbeutelentzündung.
- Kurzfristige Unregelmäßigkeiten der Herzleitung.
- Heterotopische Bildung von neuem Knochengewebe.
- Trochantäre Trennung.

Weitere mögliche unerwünschte Ereignisse, die für Knochenzemente gemeldet wurden, sind unter anderem:

- Niedriger Blutdruck
- Hypoxämie.
- Herzrhythmusstörungen.
- Bronchospasmus.
- Unerwünschte Gewebereaktion.
- Pyrexie durch Knochenzementallergie.
- Hämaturie.
- Dysurie.
- Blasenfistel.
- Lokale Neuropathie.
- Erosion oder lokale Gefäßokklusion.
- Temporäre Verschlechterung der Schmerzen durch die während der Polymerisation freigesetzte Wärme.
- Verzögerte Einklemmung des Ischiasnervs durch Extrusion des Knochenzements über den erwarteten Anwendungsbereich hinaus.
- Darmverschluss durch Adhäsionen und Stenosen des Ileums durch die bei der Polymerisation des Zements freigesetzte Wärme.
- Möglicherweise Tod.

Unerwünschte Reaktionen auf Gentamicin-Sulfat sind bei den niedrigen Werten des **G1A**-Zements nicht zu erwarten. Die folgenden Nebenwirkungen waren jedoch mit höheren Dosen verbunden, die für die vorgeschriebenen Dosen von Gentamicinsulfat typisch sind.

- Neurotoxizität -

- manifestiert sich sowohl als auditorische als auch als vestibuläre Ototoxizität, einschließlich irreversiblen Hörverlust
- Unempfindlichkeit
- Hautkribbeln
- Muskelkontraktionen

• Konvulsionen

- Nephrotoxizität -

- üblich bei Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz
- auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen Aminoglykoside über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosen als empfohlen verabreicht werden
- deren Symptome nach Beendigung der Therapie auftreten können.

Einige klinische Studien beziehen sich auf Methicillin- und Gentamicin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* als Ursache für tiefe Gewebeeinfektionen, die für das klinische Versagen der Hüft- und/oder Kniearthroplastik verantwortlich sind.

Der Arzt sollte den Patienten auf die genannten potenziellen Risiken sowie auf mögliche Komplikationen bei der Applikation von Knochenzement unter Zugabe von Gentamicin hinweisen. Der Patient muss auch über die Maßnahmen informiert werden, die zur Minderung der Folgen zu ergreifen sind.

Anwendungshinweise

Die Herstellung und Anwendung des G1A-Knochenzements **G1A** umfasst vier zeitliche Phasen:

- I. Mischung
- II. Warten (der Zement verklebt mit den Handschuhen)
- III. Anwendung (der Zement hat eine flüssige Pastenkonsistenz, klebt nicht an den Handschuhen und kann mit einem Spatel gehandhabt und aufgetragen oder injiziert werden).
- IV. Aushärten (der nicht implantierte Zement ist zu zähflüssig, um behandelt oder injiziert zu werden; zu diesem Zeitpunkt vervollständigt der bereits implantierte Zement seine Aushärtung).

Die Dauer der Phasen II bis IV ist abhängig von der Temperatur der Komponenten sowie der Umgebungstemperatur und -feuchtigkeit. Hohe Temperaturen beschleunigen die Aushärtungszeit, während niedrige Temperaturen sie verlangsamen (siehe Abb.1). Bereiten Sie die Mischung in dem geeigneten Behälter entsprechend der gewählten Anwendungsart (manuell oder mit der Spritze) vor.

Vorbereitung des Knochenzements:

- Der äußere Aluminium-Schutzbeutel, der äußere Öffnungsbeutel der Pulverkomponente und der Blister, der das Fläschchen mit der Flüssigkomponente umschließt, sollten vom OP-Personal geöffnet werden, das nicht im sterilen Bereich arbeitet. Der Innenbeutel mit der pulverförmigen Komponente und das sterile Fläschchen mit der flüssigen Komponente werden aseptisch in den sterilen Operationsbereich überführt.
- Das sterile Fläschchen mit der flüssigen Komponente öffnen, wobei die Einschränkung frei von Fingerschutz bleibt und Sie den Kopf an der breitesten Stelle halten, und entleeren Sie den gesamten Inhalt in einen sauberen, sterilen und trockenen Behälter, der zum Mischen

geeignet ist und aus einem inerten Material (z.B. Glas, Keramik, Edelstahl oder nicht reaktive Kunststoffe) besteht. Um zu verhindern, dass Glassplitter in den Behälter gelangen, brechen Sie das Fläschchen nicht über dem Behälter.

- Der sterile Behälter (oder Beutel) mit dem Pulver wird mit einer sterilen Schere geöffnet und der gesamte Inhalt wird in den Mischbehälter entleert.
- Eine Standarddosis Knochenzement wird durch Mischen des gesamten Flüssigkeitsgehalts des Fläschchens mit dem gesamten Inhalt des Pulverbeutels hergestellt. Der Inhalt von mehr als einem Fläschchen darf nicht mit dem Inhalt von mehr als einem Staubbeutel vermisch werden, ebenso wenig darf der Inhalt des Staubbeutels oder des Fläschchens teilweise verwendet werden. Verarbeiten Sie jede Dosis separat. Nicht zugelassene Verfahren, einschließlich aller möglichen Fälle der Wiederverwendung, beeinträchtigen ernsthaft die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Zements sowohl in der Vorbereitungsphase als auch nach der Implantation und könnten die Sterilität des Zements, des Operationsaktes und ein ernsthaftes Risiko von Komplikationen für den Patienten, wie Infektion und Sepsis, darstellen. Die für die klinische Anwendung erforderliche Menge an gemischtem Zement wird vom Chirurgen von Fall zu Fall festgelegt.

Manuelles Mischen und Auftragen:

- **G1A** kann manuell angewendet werden. Der Chirurg sollte nach seinem klinischen Urteil entscheiden, wann der Zement eine geeignete Viskosität aufweist, damit der Eingriff fortgesetzt werden kann.
- Der Zement wird gründlich, aber vorsichtig gemischt, um Lufteinschlüsse zu vermeiden. Bei der Verwendung eines Knochenzementmisch- oder Applikationsgerätes sind die Anweisungen und Warnhinweise des Herstellers strikt zu beachten. Gleichmäßig und ruhig arbeiten und das Rühren um eine Minute verlängern. Überschreiten Sie niemals die angegebene Mischzeit.
- Die Viskosität nimmt mit fortschreitendem Polymerisationsprozess, d.h. in den Phasen II bis IV, progressiv zu. Warten Sie, bis Phase II (Wartephase) abgeschlossen ist, und fahren Sie mit der Anwendung fort, wenn der Zement die Konsistenz der Paste erreicht hat (Anwendungsphase). Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers für die verwendeten Spritzen und Zugangsgeräte.
- Sobald die Mischung gebildet ist, muss der Chirurg warten, bis der Zement nicht mehr am Handschuh haftet. Der Zement kann dann auf behandschuhte Hände aufgetragen und gründlich gemischt werden. Es ist wichtig, das vorzeitige Einbringen von Zement zu vermeiden, da dies zu einem Abfall des Blutdrucks des Patienten führen kann. Um dies zu vermeiden, muss das Aussehen des Zements beobachtet werden und er muss in Bezug auf den anfänglichen Glanzeffekt matt werden. Der Zeitpunkt der Applikation des Zements und des Einsetzens der Prothese liegt im Ermessen des Chirurgen und hängt vom verwendeten chirurgischen Verfahren ab.
- Die Implantation sollte zu einem Zeitpunkt erfolgen, der der Art des Knochens, des Gelenks und der Prothese

angemessen ist. Im Allgemeinen sollte die Implantation verzögert werden, bis der Zement eine ausreichende Viskosität entwickelt hat, um einer übermäßigen Verschiebung aus dem Implantat standzuhalten. Die Implantation sollte jedoch nicht übermäßig verzögert werden, da die Gefahr besteht, dass der Prozess aufgrund einer übermäßigen Aushärtung des Zements nicht abgeschlossen werden kann.

- Nach der Einführung muss das Implantat festgehalten werden, um eine Bewegung zu verhindern, und der Druck muss bis zur Aushärtung des Zements aufrechterhalten werden. Überschüssiger Knochenzement muss entfernt werden, bevor der Zement vollständig ausgehärtet ist.
- Die Verarbeitungseigenschaften und die Aushärtezeit werden von der Umgebungstemperatur beeinflusst. Die Orientierungsdiagramme finden Sie am Ende der Beipackzettel (Hinweis: Die Verwendungsdiagramme wurden unter kontrollierten Laborbedingungen erstellt).

Lagerung

- Lagern Sie die versiegelte Verpackung bei einer maximalen Temperatur von 25°C (77°F) und schützen Sie sie vor Licht, um eine vorzeitige Polymerisation des flüssigen Monomers zu verhindern.
- Verwenden Sie das Produkt nicht nach dem Verfallsdatum.
- Verwenden Sie den Inhalt von unbenutzten, jedoch geöffneten oder beschädigten Verpackungen nicht.

Entsorgung

Entsorgen Sie gebrauchte, veraltete, ungeeignete oder beschädigte Verpackungen von **G1A** gemäß den Vorschriften und Verfahren, die für diese Art von Krankenhaus-Sonderabfällen vorgeschrieben und anwendbar sind.

CE 0344

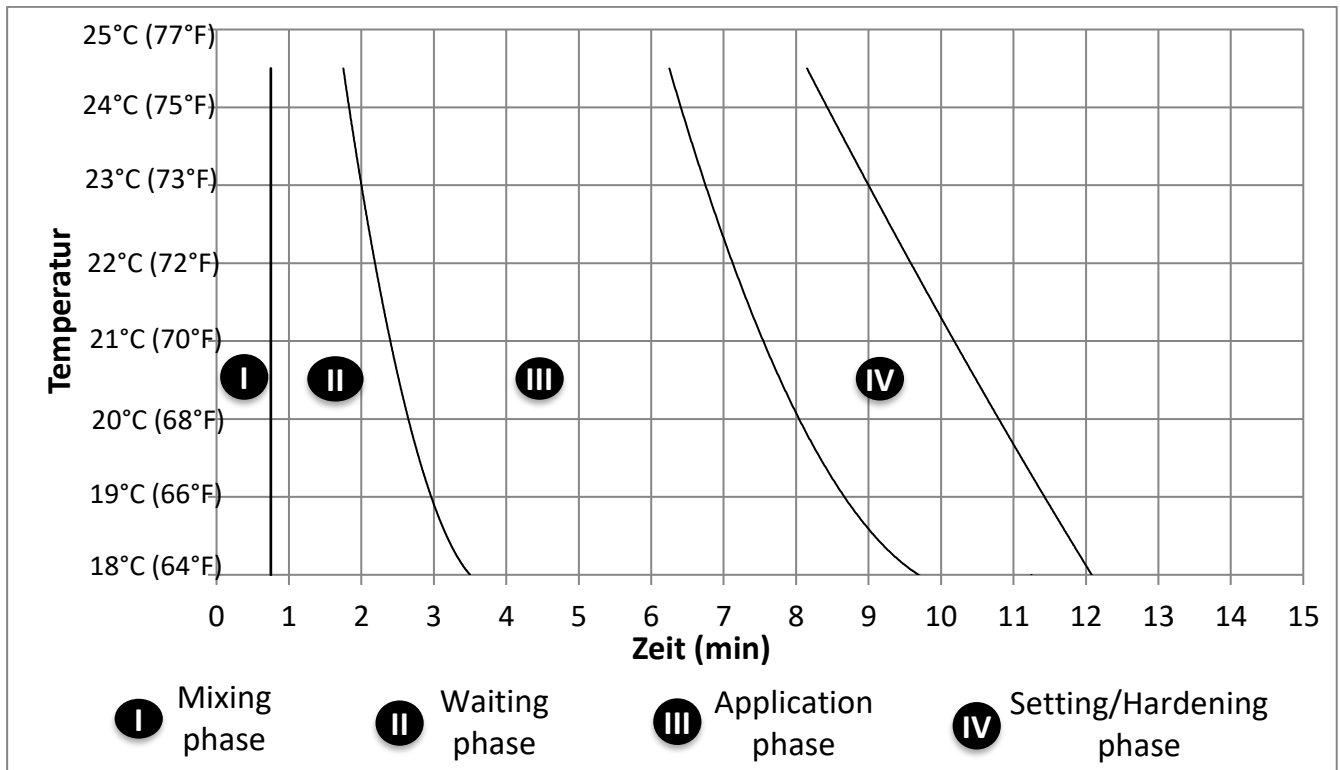


Abb.1 Diagramm der Misch-, Warte-, Applikations- und Polymerisations-/Härtungszeiten für die manuelle Applikation, abhängig von der Umgebungstemperatur.

Die in der Tabelle angegebenen Zeiten stammen aus Tests, die bei $50 \pm 10\%$ relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt wurden. Die Zeiten sind Näherungswerte und können je nach Operationstechnik und verwendetem Misch-/Dosiersystem mehr oder weniger lang sein.

Description du dispositif

Le ciment osseux **G1A** est un ciment auto-polymérisant, radio-opaque, à base de polyméthylméthacrylate qui est utilisé pour fixer une prothèse métallique ou polymère à l'os vivant lors de procédures chirurgicales de révision arthroplastique comme la hanche, le genou et d'autres articulations, spécifiquement formulés pour des patients

- dont les conditions générales ou locales indiquent un risque d'infection,
- avec un état général compromis (malnutrition, diabète, infections systémiques,
- qui nécessitent une révision de la prothèse de hanche, ou d'autres articulations, où s'est développée une infection locale.

Il contient et libère un antibiotique aminoglycosidique gentamicine pour protéger le ciment polymérisé et le tissu contigu contre la contamination microbienne sensible à la gentamicine.

Le ciment osseux n'a pas de propriétés adhésives intrinsèques mais sa fonction repose en revanche sur l'étroite adhérence mécanique entre la surface osseuse irrégulière et la prothèse.

Le ciment osseux est fourni comme système bi-composant, constitué de deux éléments stériles séparés, un liquide et une poudre, qui sont mélangés au moment de l'utilisation pour produire le ciment.

Le composant liquide est stérilisé par filtrage au moyen d'une membrane et introduit en condition d'asepsie dans une ampoule de verre stérile. L'ampoule est contenue dans un blister étanche, stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Le composant en poudre est contenu dans un sachet en polyéthylène, lui-même placé dans un sachet ouvrant. Il est stérilisé au moyen de radiations gamma. Le composant en poudre stérile est fourni dans une enveloppe de protection externe, non stérile, en aluminium laminé. Le processus de production et de conditionnement des composants du ciment **G1A** a lieu grâce à l'application de procédures qualité rigoureuses dans des environnements contrôlés et conformes aux normes internationales applicables.

G1A est un ciment osseux à viscosité standard, essentiellement destiné à une application manuelle. Le chirurgien doit se baser sur sa propre appréciation clinique pour décider du moment où le ciment présente la bonne viscosité pour poursuivre la procédure chirurgicale.

La préparation, la manipulation et l'utilisation du ciment **G1A** peuvent être effectuées uniquement par un personnel spécifiquement formé et sous la supervision du chirurgien spécialiste responsable de la procédure. Le producteur décline toute responsabilité dérivant d'une utilisation impropre du ciment **G1A**, ou bien de l'utilisation du ciment par un personnel ne possédant pas les qualifications et la formation adéquates.

G1A est disponible en 2 formats différents. G1A 20 et G1A 40 qui diffèrent par la quantité de poudre et de liquide fournie dans l'emballage.

Format	20	40
Poids poudre (g)	20,50	41,00
Volume liquide (ml)	9,14	18,29

Composition

La composition quantitative et qualitative du ciment **G1A** est spécifiée dans les tableaux ci-dessous.

Composition du composant en poudre (% w/w)	
Polyméthylméthacrylate	86,64 ± 4,33
Peroxyde de benzoyle	1,16 ± 0,19
Sulfate de baryum	9,76 ± 0,49
Sulfate de gentamicine	2,44 ± 0,24

Composition du composant liquide (% w/w)	
Méthylméthacrylate	97,50 ± 4,88
N,N diméthyl-p-toluidine	2,50 ± 0,13
Méthyl éther d'hydroquinone	50 ± 5 ppm

Teneur en gentamicine

Format	20	40
Gentamicine Base (g)	0,3	0,6

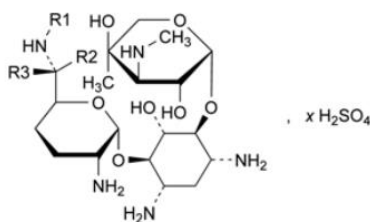
Indications d'utilisation

Le ciment osseux **G1A** est indiqué pour une utilisation lors de la seconde phase d'une révision à deux stades d'arthroplastie totale une fois l'infection initiale résolue.

Le ciment osseux **G1A** ne peut être utilisé pour des applications différentes de celles indiquées.

Description microbiologique

Le sulfate de gentamicine est un antibiotique hydrosoluble à large spectre appartenant au groupe des aminoglycosides. Il s'agit d'un produit issu d'un processus de fermentation, constitué d'un mélange de composants corrélés à la gentamicine. Les principaux composants sont les gentamicines C1, C1a, C2 et C2a.



Gentamicine	Mol. Formule	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Poids moléculaire :

Gentamicine C1 : 477.61

Gentamicine C1a : 449.55

Gentamicine C2 : 463.58

Gentamicine C2a : 463.58

Gentamicine C2b : 463.58

Composition de Gentamicine :

Gentamicine C1 : 25,0 - 45,0 %

Gentamicine C1a : 10,0 - 30,0 %

Gentamicine C2+2A+2B : 35,0 - 55,0 %

Impureté :

On trouve généralement d'autres aminoglycosides mineurs dans une préparation pharmaceutique de gentamicine.

Les impuretés potentielles dérivant du processus de production incluent la Garamine, la Sisomicine et la Gentamicine B1.

Le sulfate de gentamicine est conforme aux standards de la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Mécanisme d'action : L'action bactéricide de la Gentamicine est attribuée à sa capacité d'inhiber la synthèse protéique. La Gentamicine se lie initialement à la membrane externe de la cellule en créant des canaux aqueux qui permettent un afflux de gentamicine à travers la membrane interne par transport d'électrons. Une fois à l'intérieur de la membrane, la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne est altérée et le code génétique est mal lu. La mort cellulaire est directement attribuée à l'interférence de la synthèse protéique par blocage d'initiation et nouvelle traduction, par cessation anticipée et incorporation d'acides aminés erronés. La puissance d'activité dépend de la concentration de Gentamicine.

Pharmacocinétique (absorption et métabolisme inclus) : la Gentamicine est peu absorbée par administration orale et elle est généralement administrée par voie parentérale. Ce médicament est soluble dans l'eau, il se concentre dans les reins et présente un faible lien avec les protéines plasmatiques (<20%). Aucune donnée n'atteste la métabolisation

de la Gentamicine. L'élimination intervient presque exclusivement à travers le filtrage glomérulaire dans les reins suivi d'une excrétion à l'état quasiment inchangé dans les urines. Par rapport à l'administration intramusculaire, les niveaux systémiques de concentration atteints avec le ciment osseux sont bas ; généralement, le niveau maximal <1 mg / ml (<10%). Aucun niveau systémique n'est relevé au bout de jours après l'administration. Les niveaux de Gentamicine dans les urines après administration du ciment osseux varient de 10 mcg / ml, initialement, à un maximum de 1-2 mg / ml au bout de sept jours.

Pharmacodynamique et spectre d'action de la Gentamicine :

Son action bactéricide s'explique par son mécanisme d'action. La plage de concentration minimale d'inhibition (MIC) est de 0,06-8 mg / ml. La Gentamicine a montré son efficacité contre de nombreuses souches bactériennes aérobies à gram négatif, et une faible activité sur les anaérobies, les champignons ou les levures. Les bactéries à gram positif sont moins sensibles, à l'exception du *Staphylococcus aureus* et du *Staphylococcus epidermidis*, deux souches importantes dans la chirurgie d'implant de dispositifs. La Gentamicine est active in vitro contre plus de 90 % des souches de *Staphylococcus aureus* et 75 % des souches de *Staphylococcus epidermidis*. Certaines souches de *Staphylococcus* résistantes ont été identifiées. La Gentamicine est active contre le *Pseudomonas aeruginosa*, autre cause fréquente d'infections osseuses et articulaires. La Gentamicine a montré son efficacité contre les espèces de *Staphylococcus* sensibles à la méticilline, mais elle est tout aussi efficace contre des souches résistantes à la méticilline d'espèces de *Staphylococcus*. Les espèces de *Staphylococcus* sont la cause la plus fréquente des infections liées aux implants orthopédiques infectés. La Gentamicine n'est pas active contre les espèces *Streptococcus* et anaérobies.

Les déclarations relatives à la Gentamicine, y compris relatives à son mécanisme d'action et l'action antibactérienne des ciments osseux contenant de la Gentamicine n'ont pas été cliniquement démontrées. L'action des ciments osseux contenant de la Gentamicine contre les souches d'organismes susmentionnés n'a pas été cliniquement démontrée.

Contre-indications

L'utilisation de **G1A** est contre-indiquée :

- En présence d'une infection active ou non complètement traitée sur le site à hauteur duquel le ciment osseux doit être appliqué ;
- En présence de myasthénie grave ;
- Sur les patients qui présenteraient une hypersensibilité à la gentamicine ou à d'autres aminoglycosides, au moyen de contraste (baryum sulfate) ou à tout autre des composants du ciment osseux. Des précédents d'hypersensibilité ou de graves réactions toxiques aux aminoglycosides peuvent constituer une contre-indication à l'utilisation de tout autre aminoglycosidique, gentamicine comprise, en raison de la sensibilité croisée

attestée des patients aux médicaments de cette classe ou à tout autre des composants du ciment ;

- Pendant la grossesse ou l'allaitement ;
- En cas d'insuffisance rénale grave ;
- En cas de troubles métaboliques ;
- Dans le cas où la perte musculaire ou la dégradation neuromusculaire du membre concerné rendrait la procédure chirurgicale injustifiable.

Précautions/Avertissements

Préparation du ciment osseux :

- Avant l'utilisation, vérifier attentivement l'emballage de protection afin de s'assurer qu'il n'ait pas subi de dommage susceptible de compromettre la stérilité du contenu.
- Le ciment osseux **G1A** est fourni stérile et est à usage unique. Ne pas réutiliser. La re-stérilisation des composants du ciment ne doit en aucun cas être tentée.
- S'assurer que les conditionnements internes et les composants ne sont pas endommagés. La poudre doit être homogène (non agglomérée), non jaunie ni marron. Le contenu de l'ampoule doit avoir l'aspect d'un liquide à basse viscosité. Ne pas utiliser le monomère liquide dans le cas où il ferait apparaître des signes de durcissement ou polymérisation prématurée. Veiller à toujours contrôler les conditions du monomère liquide avant d'effectuer la procédure. Dans le cas où la poudre serait d'un couleur jaunâtre ou marron, ou dans le cas où le liquide serait sirupeux, ne pas utiliser le produit. Cela indique que le produit n'a pas été correctement conservé.
- Une dose est préparée en mélangeant tout le contenu du sachet de poudre de ciment et tout le contenu liquide d'une ampoule. La quantité de ciment requise dépend de l'intervention chirurgicale spécifique et de la technique utilisée. Au moins une dose supplémentaire de **G1A** devrait être disponible avant de commencer l'opération. La dose maximale recommandée de ciment est :

Emballage	Nb d'emballages
G1A 20	6
G1A 40	3

- Le sachet de protection externe en aluminium et l'enveloppe externe ouvrante ne sont pas stériles et ne doivent pas être amenés sur le champ stérile.
- À partir de l'ouverture de l'emballage, il est absolument nécessaire, et de la responsabilité de l'opérateur, d'appliquer une technique rigoureusement en asepsie. Toute erreur dans la manipulation pendant le transfert en champ stérile, pendant la préparation et l'application du ciment osseux, pourrait compromettre la stérilité du ciment, de l'acte opératoire et représenter un grave risque de complications pour le patient, pouvant aller jusqu'à une infection et une septicémie, y compris avec une issue fatale.

- A l'issue d'une formation spécifique et grâce à une expérience, le chirurgien doit connaître parfaitement les propriétés, les caractéristiques de traitement et d'application des ciments osseux contenant des antibiotiques. Il est conseillé à l'utilisateur de pratiquer toute la procédure de mélange, la manipulation et l'introduction de **G1A** dans des conditions correspondant à celles où il se trouvera au moment de l'intervention avant de l'utiliser pour la première fois. Est également nécessaire une connaissance approfondie des systèmes de mélange et des seringues utilisés pour l'application du ciment. Les caractéristiques de manipulation et de polymérisation de ces ciments varient en fonction de la température et de la technique de mélange, celles-ci doivent être bien évaluées sur la base de l'expérience effective du chirurgien.
- Les caractéristiques de manipulation et temps de polymérisation des ciments osseux sont conditionnées par :
 - la température
 - l'humidité
 - le mélange sous vide
- Faire référence aux graphiques au bas des présentes instructions pour les indications sur les temps cliniques de manipulation et de polymérisation en fonction de la température.
- La manipulation manuelle du ciment et la température corporelle réduisent le temps de polymérisation.
- Des variations d'humidité ont un effet sur les caractéristiques de mélange et polymérisation du ciment.
- Des variations des temps de polymérisation du ciment peuvent être minimisées en maintenant le ciment dans les conditions recommandées pendant la période de stockage.
- Avant l'utilisation, le chirurgien doit se familiariser avec les effets d'un système particulier de mélange sur les caractéristiques de malléabilité et sur les temps de polymérisation du ciment en effectuant des simulations d'application, en suivant des procédures correspondant à celles prévues dans les interventions qui seront effectuées. Le mélange sous vide peut accélérer considérablement le temps de polymérisation du produit.

Manipulation du monomère liquide :

- Le monomère liquide étant hautement volatile et inflammable, la salle d'opération doit être parfaitement ventilée pour éliminer au maximum les éventuelles vapeurs de monomère. Des cas d'ignition de fumées de monomère due à l'utilisation de dispositifs de cautérisation électrique sur sites chirurgicaux à proximité de ciments osseux à peine implantés ont été recensés.
- Observer la plus grande prudence pendant le mélange des deux composants pour éviter l'exposition excessive aux vapeurs concentrées de monomère, qui peut provoquer : irritation des voies respiratoires, des yeux et probablement du foie ; ainsi que dermatite de contact. En cas de contact du composant liquide avec les yeux, procéder à un lavage abondant à l'eau.
- Les vapeurs concentrées du composant liquide peuvent induire une réaction indésirable avec les verres de contact. Étant souples et donc perméables aux liquides et aux gaz, les verres de contact ne doivent pas être portés sur le champ opératoire lors de l'utilisation du méthylméthacrylate.

- Il a été démontré que le méthylméthacrylate peut causer une hypersensibilité sur les personnes sensibles qui peut se traduire par une réponse anaphylactique.
- Le composant liquide du ciment osseux est un puissant solvant lipidique. Ce composant liquide ne doit en aucun cas entrer en contact avec les gants chirurgicaux. Veiller à porter une deuxième paire de gants et à respecter scrupuleusement les instructions de mélange pour prévenir les risques de réactions d'hypersensibilité et de dermatite de contact. Les gants en PVP (polyéthylène, éthylène vinylalcool copolymère, polyéthylène) et Viton® / butyle assurent une protection efficace et durable. Par souci de sécurité, il est recommandé de porter deux paires de gants, l'une sur l'autre, par exemple une paire de gants chirurgicaux en polyéthylène sur une paire de gants chirurgicaux standard en latex. L'utilisation des seuls gants en latex ou en polystyrène - butadiène n'est pas suffisante. S'informer auprès du fournisseur pour demander des informations et savoir si les gants dont l'utilisation est prévue sont adaptés à cette application.

Application du ciment osseux :

- Le ciment osseux **G1A** n'est pas destiné à être utilisé comme méthode ni comme alternative aux antibiotiques systémiques en cas d'arthroplastie infectée.
- Des études cliniques ont démontré la nécessité de garantir l'asepsie totale des procédures chirurgicales. Toute infection profonde d'une cicatrice chirurgicale constitue un risque grave et peut compromettre le résultat positif de la procédure. L'infection d'une cicatrice profonde est une grave complication postopératoire qui peut nécessiter l'élimination totale du ciment incorporé. L'infection de la cicatrice profonde peut être latente et ne pas se manifester pendant de nombreuses années après l'intervention.
- Les patients doivent être soigneusement suivis en présence de la moindre variation de la pression artérielle pendant et aussitôt après l'application du ciment osseux. Des réactions indésirables sur le système cardiovasculaire ont été associées à l'utilisation de ciments osseux ; ces réactions peuvent être les suivantes : hypotension, hypoxémie, arythmie cardiaque, bronchospasme, arrêt du cœur, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral et dans certains cas la mort. Des réactions d'hypotension se sont produites entre 10 et 165 secondes après l'application du ciment osseux, d'une durée de 30 secondes à 5 minutes ou plus. Certaines réactions ont conduit à un arrêt cardiaque. En outre, la pressurisation excessive du ciment osseux doit être évitée pendant l'introduction du ciment osseux et de l'implant afin de minimiser le risque d'embolie pulmonaire.
- La préparation de la cavité moelleuse se traduit par une arrivée de moelle osseuse dans le flux sanguin. Avant l'application du ciment osseux, la cavité doit être soigneusement nettoyée par brossage et lavage pour éliminer graisse, moelle et autres débris. La cavité doit être la plus sèche possible pour éviter que le sang et les débris ne se mélangent au ciment.
Le soigneux nettoyage de l'os prévient le risque que le contenu de moelle soit forcé dans le système vasculaire pendant l'introduction du ciment osseux et sa

pressurisation. L'expulsion de moelle osseuse a été associée à la présence d'embolies pulmonaires, et ce risque s'est avéré majeur chez les patients à os présentant une grande ostéoporose et les patients avec fracture du col du fémur. L'alésage de la cavité moelleuse peut avoir des effets semblables à l'introduction du ciment osseux sur la pression artérielle moyenne. Les cavités moelleuses doivent être vidées quand le ciment est introduit avec les doigts.

- Il faut évaluer l'utilisation de ciment osseux acrylique chez les patients :
 - présentant une fracture du col du fémur, une littérature indiquant à ce sujet une augmentation potentiel de la mortalité comparé aux techniques sans ciment.
 - âgés ou déshydratés.
- Une fixation inappropriée ou des événements postopératoires imprévus peuvent avoir un effet sur l'interface ciment-os et causer des micromouvements contre la surface osseuse avec laquelle le ciment est en contact. Une couche de tissu ou de fibre peut se développer entre le ciment et l'os. Un suivi est recommandé pour tous les patients sur la base d'une planification régulière.
- La prothèse à implanter doit être compatible avec l'utilisation du ciment osseux.
- La polymérisation complète du ciment intervient sur le patient et est une réaction exothermique qui libère une grande quantité de chaleur. Les effets à long terme de la chaleur produite in situ n'ont pas encore été établis.

Incompatibilité :

- Les solutions aqueuses (par exemple celles contenant des antibiotiques) ne doivent pas être ajoutées au ciment osseux parce qu'elles induisent un important effet indésirable sur les propriétés physiques et mécaniques du ciment.

Précautions pharmacologiques / avertissements spécifiques à la Gentamicine :

- L'exposition prolongée à la Gentamicine in situ peut induire des souches résistantes aux antibiotiques. En conséquence, ce ciment peut être inapproprié pour les révisions dans le cas où un ciment additionné de Gentamicine aurait déjà été utilisé lors d'une précédente intervention chirurgicale.
- Une augmentation de la résistance aux antibiotiques peut être constatée chez les patients ayant présenté des infections avec bactéries résistantes à la gentamicine.
- Une résistance à la gentamicine a été constatée dans certains hôpitaux, et est généralement due à une altération de l'aminoglycoside induite par des plasmides. Le ciment osseux **G1A** peut être efficace contre des souches de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermidis*, sensibles à la méticilline, mais n'est pas aussi efficace contre les souches de ces organismes résistants à la méticilline.
- Les effets toxiques les plus communs de la gentamicine sont l'ototoxicité et la néphrotoxicité. Ces effets toxiques sont fonction de la concentration. Il a été démontré que la Gentamicine inhibe la synthèse protéique en causant néphrotoxicité et ototoxicité à une fréquence respectivement de <26 % et 2-3 %. La néphrotoxicité peut se manifester cliniquement avec la créatinine sérique élevée,

BUN élevée et une clearance de la créatinine abaissée. À hautes concentrations, la gentamicine a été liée à une suppression de l'enzyme D pendant la glycolyse due à une mauvaise utilisation du glucose et l'épuisement du glycogène. L'accumulation sélective dans le tissu vestibulaire et cochléaire peut causer une ototoxicité, qui peut être irréversible. Le blocage neuromusculaire observé avec l'utilisation de la gentamicine est attribué au renforcement des bloquants non dépolarisants. Cette activité est aggravée sous anesthésie et est une préoccupation particulière sur les patients présentant une myasthénie. Il a été démontré que ce médicament peut causer une insuffisance rénale néonatale dans le cadre d'études sur des animaux.

- L'utilisation de **G1A** sur les patients souffrant d'insuffisance rénale, sur les personnes âgées et chez les personnes auxquelles sont administrées des médicaments néphrotoxiques doit être sérieusement évaluée compte tenu de la néphrotoxicité et de la ototoxicité potentielles.
- Des réactions allergiques peuvent être liées à l'utilisation de ciment osseux contenant de la gentamicine. De graves réactions allergiques, chocs anaphylactiques et réactions dermatologiques comprises, entre autres dermatite exfoliante, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme et syndrome de Stevens-Johnson ont été recensées chez les patients en thérapie systémique à la Gentamicine. Bien que rares, des accidents mortels ont été signalés.
- Autres effets indésirables susceptibles de se manifester suite à l'utilisation de gentamicine : hypomagnésémie suite à thérapie prolongée, colique associé à antibiotiques, nausée, vomissement, éruptions cutanées et insuffisance rénale.
- Les impuretés potentielles allergéniques dérivant du processus de production de la gentamicine incluent la Garamine, la Sisomicine et la Gentamicine B1

Précautions pendant la grossesse, l'allaitement et chez les enfants.

- La sécurité et l'efficacité du ciment osseux **G1A** chez les femmes enceintes ou chez les enfants n'ont pas encore été attestées. Le ciment osseux contenant un antibiotique **G1A** ne doit être utilisé pendant les trois premiers mois de la grossesse et pendant les mois suivants de la grossesse, ne doit être utilisé que dans les cas de pathologies mortelles. Il n'existe pas assez de données concernant l'utilisation de la Gentamicine chez les femmes enceintes pour pouvoir exclure tout risque possible. Les aminoglycosides dépassent la barrière placentaire. L'ototoxicité chez le fœtus ne peut donc pas être exclue. Chez les enfants nés après une exposition prénatale à la streptomycine, on a constaté une perte de l'ouïe congénitale, bilatérale et irréversible. La perte de l'ouïe a été documentée à la suite de l'exposition prénatale à d'autres aminoglycosides. En considérant la possibilité de concentration rénale de Gentamicine dans le fœtus, on peut considérer que la néphrotoxicité fœtale représente un danger potentiel. Des études réalisées sur un modèle animal ont démontré une néphrotoxicité et une ototoxicité à la suite de l'exposition prénatale à la Gentamicine ou à d'autres aminoglycosides. C'est

pourquoi l'utilisation pendant la grossesse de **G1A** est déconseillée et devrait être évitée, sauf si le bénéfice pour la mère est prédominant par rapport au risque potentiel pour l'enfant à naître.

- Allaitement. La Gentamicine est excrétée en quantités modestes dans le lait maternel. À cause de l'importante perméabilité intestinale chez les nouveau-nés, on ne peut pas exclure l'accumulation de Gentamicine chez le nourrisson et l'ototoxicité. C'est pourquoi il convient de prévoir l'utilisation de **G1A** chez des patientes qui allaitent uniquement si les bénéfices pour la mère sont prédominants sur les risques pour le nourrisson.
- Le ciment osseux contenant un antibiotique **G1A** doit être utilisé chez les enfants uniquement pour sauver les membres et dans le cas où aucune autre procédure n'aurait la moindre probabilité de réussite du traitement.

Suivi

Les patients traités au ciment **G1A** doivent être suivis avec des niveaux max. et min. d'antibiotique, électrolyte sérique, fonction rénale dans le sérum, analyse des urines et audiogrammes (chez les patients âgés et/ou les patients déshydratés exposés à un plus grand risque d'événements indésirables associés à l'utilisation de la gentamicine).

Interaction avec d'autres médicaments

Il est nécessaire d'évaluer avec précaution l'administration de médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques conjointement ou aussitôt après l'utilisation de **G1A**. Cette recommandation est d'autant plus importante dans le cas des personnes âgées.

L'utilisation de **G1A** doit être évitée conjointement aux traitements suivants :

- Utilisation successive ou concomitante d'autres antibiotiques neurotoxiques/néphrotoxiques
- Autres aminoglycosides
- Céphaloridine
- Viomycine
- Polymyxine B
- Colistine
- Cisplatine
- Vancomycine

En cas d'administration de myorelaxants et d'éther, les propriétés de blocage neuromusculaire de la gentamicine peuvent être intensifiées. Toutefois, cette éventualité est peu probable compte tenu des niveaux sériques atteints très bas.

Événements indésirables

Les événements indésirables graves, dans certains cas mortels, associés à l'utilisation de ciments osseux acryliques incluent :

- Infarctus du myocarde.
- Arrêt cardiaque.
- Embolie cardiaque.
- Accident vasculaire cérébral.
- Embolie pulmonaire.
- Choc anaphylactique.

Les réactions indésirables les plus fréquentes aux ciments osseux acryliques sont les suivantes :

- Chute transitoire de la pression artérielle.
- Hauts niveaux de sérum Gamma glutamyl transpeptidase (GGTP) jusqu'à 10 jours après l'opération.
- Trombophlébite.
- Hémorragie et hématome.
- Douleur et/ou perte de fonction.
- Desserrement ou déplacement de la prothèse.
- Infection de la cicatrice superficielle ou profonde.
- Bursite trochantérienne.
- Irrégularité de la conduction cardiaque à court terme.
- Formation hétérotopique de nouveau tissu osseux.
- Séparation trochantérienne.

Autres événements indésirables potentiels associés aux ciments osseux :

- Hypotension
- Hypoxémie.
- Arythmie cardiaque.
- Bronchospasme.
- Réaction tissulaire indésirable.
- Fièvre causée par allergie au ciment osseux.
- Hématurie.
- Dysurie.
- Fistule vésicale.
- Neuropathie locale.
- Érosion ou occlusion vasculaire locale.
- Intensification temporaire de la douleur causée par la chaleur libérée pendant la polymérisation.
- Encapsulage retardé du nerf sciatique par suite de l'extrusion du ciment osseux hors du site d'application prévu.
- Occlusion intestinale due à une adhérence et une sténose de l'iléon à cause de la chaleur libérée pendant la polymérisation du ciment.
- Mort possible.

Aucune réaction indésirable au sulfate de gentamicine n'est prévue aux faibles niveaux utilisés à l'intérieur du ciment **G1A**. Toutefois, des réactions indésirables ont été recensées à des doses supérieures, celles généralement prescrites pour le sulfate de gentamicine.

- Neurotoxicité -
- elle se manifeste comme ototoxicité auditive et vestibulaire, y compris une perte irréversible de l'ouïe.
- perte de sensibilité
- fourmillement de la peau

- contractions musculaires
- convulsions

- Néphrotoxicité -
- fréquente sur les patients présentant une déficience rénale préexistante
- également chez les patients sans altération de la fonction rénale auxquels les aminoglycosides sont administrés pendant de longues périodes ou à des doses supérieures à celles recommandées
- les symptômes peuvent apparaître après la suspension de la thérapie.

Certaines études cliniques font référence à des souches de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline et à la gentamicine comme cause d'infections des tissus profonds responsables d'échecs cliniques d'arthroplastie de la hanche et/ou du genou.

Le patient doit être informé par le médecin des risques potentiels mentionnés, ainsi que des possibles complications qui peuvent se produire en cas d'application de ciment osseux additionné de Gentamicine. Le patient doit en outre être informé des mesures à prendre afin de réduire les éventuelles conséquences.

Modalité d'utilisation

La préparation et l'application du ciment osseux **G1A** prévoient quatre phases :

- V. mélange
- VI. attente (le ciment colle aux gants)
- VII. application (le ciment a une consistance de pâte fluide, il ne colle pas aux gants et peut être manipulé et appliqué à l'aide d'une spatule ou injecté)
- VIII. durcissement (le ciment non implanté est trop visqueux pour être manipulé ou injecté ; pendant cette phase, le ciment déjà implanté termine son durcissement).

La durée des phases de II à IV dépend de la température des composants et de la température et de l'humidité de l'environnement. Des températures élevées accélèrent le temps de prise, tandis que des températures basses le ralentissent (voir fig.1). Préparer le mélange dans le récipient approprié selon le type d'application choisi (manuelle ou par seringue).

Préparation du ciment :

- Le sachet externe de protection en aluminium, le sachet ouvrant externe du composant en poudre et le blister qui contient l'ampoule avec le composant liquide doivent être ouverts par une infirmière qui n'a pas accès à la zone stérile. Le sachet interne contenant le composant en poudre et l'ampoule stérile contenant le composant liquide doivent être amenés en condition d'asepsie sur la zone opératoire stérile.
- Ouvrir le flacon stérile contenant le composant liquide en ne tenant pas le goulot par le protège-doigt et en saisissant la tête à l'endroit le plus large, et vider tout le

contenu dans un récipient propre, stérile et sec adapté au mélange et constitué d'un matériau inerte (par exemple verre, céramique, acier inox, ou matière plastique non réactive). Pour éviter que des éclats de verre ne finissent dans le récipient, ne pas casser la fiole au-dessus dudit récipient.

- La poche stérile (ou sachet) contenant la poudre est ouverte avec des ciseaux stériles et l'intégralité du contenu est vidée dans le récipient de mélange.
- Une dose standard de ciment osseux doit être préparée en mélangeant tout le contenu liquide de l'ampoule à tout le contenu du sachet de poudre. Ni le mélange du contenu de plusieurs fioles avec le contenu de plusieurs sachets de poudre, ni l'utilisation partielle du contenu du sachet de poudre ou de la fiole ne sont admis. Traiter séparément chaque dose. Les procédures non autorisées, en incluant chaque cas de réutilisation possible, compromettent gravement les caractéristiques chimico-physiques du ciment, tant dans la phase de préparation qu'après l'implantation et pourraient compromettre la stérilité du ciment, de l'acte chirurgical et représenter un grave risque de complication pour le patient, comme une infection et une septicémie. La quantité de ciment mélangé, requise pour l'utilisation clinique, doit être établie par le chirurgien au cas par cas.

Mélange et application manuelle :

- **G1A** peut être appliqué manuellement. Le chirurgien doit se baser sur sa propre appréciation clinique pour décider du moment où le ciment présente la bonne viscosité pour poursuivre la procédure chirurgicale.
- Le ciment doit être mélangé soigneusement en veillant à éviter que de l'air ne reste emprisonné à l'intérieur. En cas d'utilisation d'un dispositif de mélange ou d'application de ciments osseux, respecter scrupuleusement les instructions et avertissements du fabricant. Opérer de manière régulière, sans hâte, en poursuivant le mélange pendant une minute. Ne jamais dépasser le temps de mélange indiqué.
- La viscosité augmente progressivement avec l'évolution du processus de polymérisation, à savoir pendant les phases II à IV. Attendre jusqu'à l'achèvement de la phase II (phase d'attente) et procéder à l'application quand le ciment a acquis la consistance d'une pâte (phase d'application). Suivre les indications du fabricant de la seringue et des dispositifs d'accès utilisés.
- Une fois la pâte formée, le chirurgien doit attendre que le ciment n'adhère plus au gant. Le ciment peut ensuite être pris avec les mains gantées et bien malaxé. Il est essentiel d'éviter l'introduction précoce du ciment, ce qui peut avoir pour effet de causer une baisse de pression sanguine du patient. À cet effet, il est nécessaire d'observer l'aspect du ciment qui doit perdre son brillant initial et devenir opaque.
Le temps d'application du ciment et d'introduction de la prothèse est à l'appréciation du chirurgien et dépend de la procédure chirurgicale utilisée.
- L'introduction de l'implant doit être effectuée au moment opportun au regard du type d'os/articulation et de prothèse. D'une manière générale, l'introduction de l'implant doit être retardée jusqu'à ce que le ciment ait atteint un degré de viscosité suffisant pour résister au

déplacement excessif par rapport à l'implant. Toutefois, l'introduction de l'implant ne doit pas être excessivement retardée pour éviter que la procédure ne puisse être portée à terme en raison d'un durcissement excessif du ciment.

- Après l'introduction, l'implant doit être solidement maintenu en position pour éviter tout déplacement et la pression doit être maintenue jusqu'à ce que le ciment ne durcisse. L'excès de ciment osseux doit être éliminé avant que le ciment n'ait complètement durci.
- Les caractéristiques de manipulation et le temps de polymérisation sont conditionnés par la température ambiante. Veiller à faire référence, au bas de la présente notice, aux graphiques indicatifs (note : ces graphiques ont été établis en conditions de laboratoire contrôlées).

Conservation

- Conserver l'emballage scellé à une température maximale de 25°C (77°F) et le mettre à l'abri de la lumière pour prévenir la polymérisation prématurée du monomère liquide.
- Ne pas utiliser le produit au-delà de la date limite.
- Ne pas utiliser le contenu d'emballages inutilisés, mais ouverts ou endommagés.

Mise au rebut

Jeter les emballages de **G1A** périmés, non utilisables ou endommagés en suivant les normes et procédures décrites et applicables à ce type de déchet spécial hospitalier.

C€ 0344

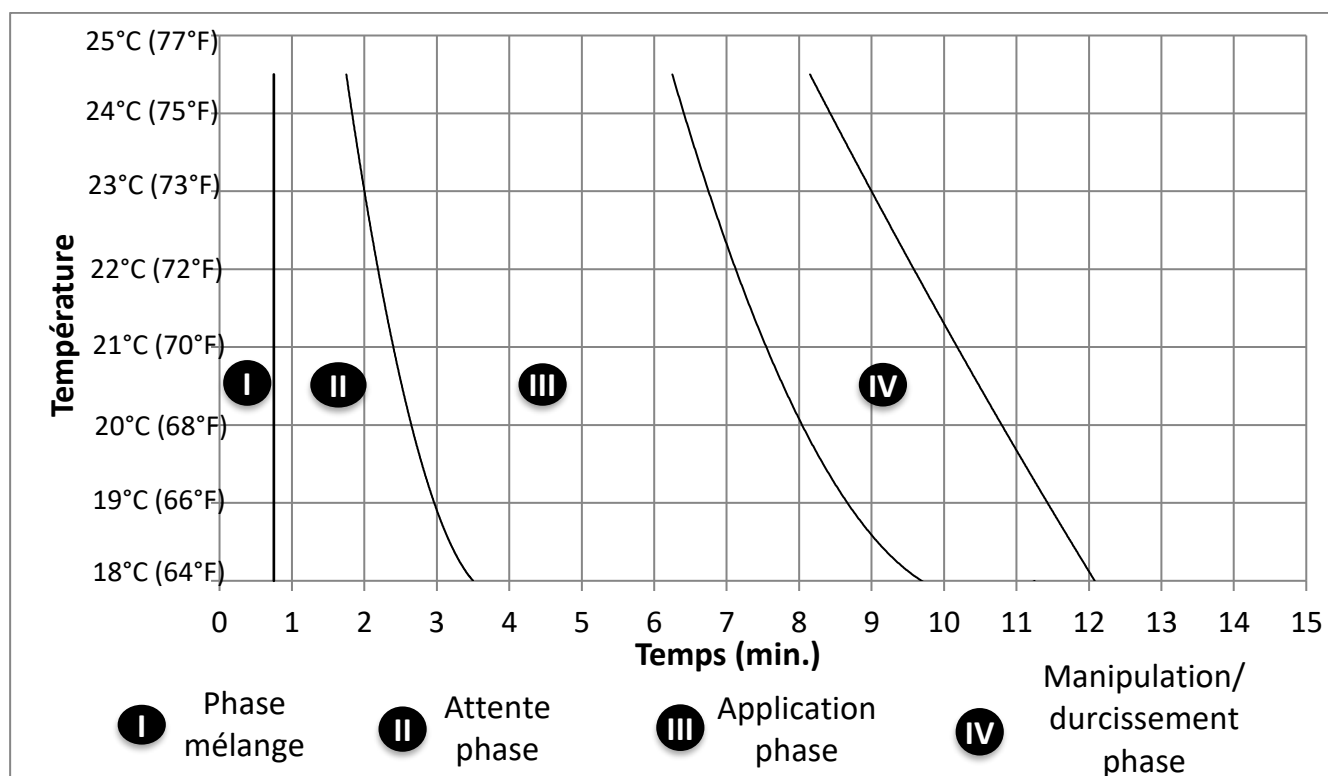


Fig.1 Graphique des temps de mélange, attente, application et polymérisation/durcissement, en fonction de la température ambiante.

Les temps indiqués dans le tableau ont été obtenus à l'issue de tests effectués à 50 ±10% d'humidité relative.

Ces temps sont des approximations et peuvent être plus ou moins longs selon la technique chirurgicale et le système de mélange/distribution utilisés.

Descrição do dispositivo

O cimento ósseo G1A é um cimento autopolimerizável, radiopaco, à base de polimetilmetacrilato utilizado para fixar uma prótese metálica ou polimérica em osso vivo durante procedimentos de cirurgia de revisão da artroplastia, como quadril, joelho e outras articulações, especificamente formulados para doentes

- onde as condições gerais ou locais indicam um risco de infecção,
- com estado geral comprometido (desnutrição, diabetes, infecções sistêmicas)
- que exigem uma revisão de prótese do quadril ou de outras articulações, onde se tenha desenvolvido uma infecção local.

Contém e liberta o antibiótico aminoglicosídeo gentamicina para proteger o cimento poliomerizado e o tecido adjacente contra a contaminação microbiana sensível à gentamicina.

O cimento ósseo não tem propriedades adesivas intrínsecas, mas a sua função baseia-se na estrita adesão mecânica entre a superfície óssea irregular e a prótese.

O cimento ósseo é fornecido como sistema de dois componentes, dois elementos estéreis separados, líquido e pó, que são misturados no momento da utilização para produzir o cimento.

O componente líquido é esterilizado por filtração através de uma membrana e é inserido aseticamente numa ampola de vidro estéril. A ampola está dentro de um blister selado, esterilizado por óxido de etileno. O componente em pó é contido numa bolsa de polietileno, que por sua vez é inserida numa bolsa com abertura e é esterilizada por radiação gama. O componente de pó estéril é fornecido dentro de um invólucro protetor externo, não estéril, em alumínio laminado. O processo de produção e acondicionamento dos componentes do cimento **G1A** ocorre aplicando rigorosos procedimentos de qualidade em ambientes controlados que atendam aos padrões internacionais aplicáveis.

O **G1A** é um cimento ósseo de viscosidade standard, destinado principalmente à aplicação manual. O cirurgião deve valer-se do próprio juízo clínico para decidir quando o cimento tem a viscosidade adequada para permitir que o procedimento continue.

A preparação, manuseamento e uso de cimento **G1A** só podem ser realizados por pessoal especificamente treinado, sob a supervisão do cirurgião especialista responsável pelo procedimento. O fabricante declina qualquer responsabilidade resultante da utilização indevida do cimento **G1A** ou da utilização do cimento por pessoal não devidamente qualificado e treinado.

G1A está disponível em 2 formatos diferentes. G1A 20 e G1A 40 diferem na quantidade de pó e de líquido fornecidos na embalagem.

Formato	20	40
Peso do pó (g)	20,50	41,00
Volume do líquido (ml)	9,14	18,29

Composição

A composição quantitativa e qualitativa do cimento G1A é especificada nas tabelas abaixo.

Composição do componente em pó (% p/p)	
Polimetilmetacrilato	86,64 ± 4,33
Peróxido de benzoíla	1,16 ± 0,19
Sulfato de bário	9,76 ± 0,49
Sulfato de Gentamicina	2,44 ± 0,24

Composição do componente líquido (% p/p)	
Metacrilato de metilo	97,50 ± 4,88
N, N dimetil-p-toluidina	2,50 ± 0,13
Éter monoetílico de hidroquinona	50 ± 5 ppm

Conteúdo de gentamicina

Formato	20	40
Gentamicina Base (g)	0,3	0,6

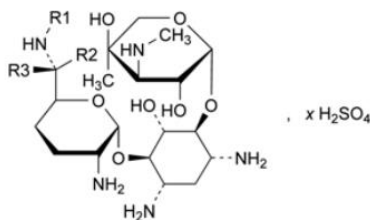
Indicações de utilização

O cimento ósseo G1A é indicado para ser utilizado na segunda fase de uma revisão de duas etapas da artroplastia total após a erradicação da infecção inicial.

O cimento ósseo **G1A** não pode ser utilizado para aplicações diferentes das indicadas.

Visão geral microbiológica

O sulfato de gentamicina é um antibiótico solúvel em água de amplo espectro pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos. É produzido por um processo de fermentação e é composto por uma mistura de componentes da gentamicina. Os principais constituintes são gentamicina C1, C1a, C2 e C2a.



Gentamicina	Mol. Fórmula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Peso molecular:

Gentamicina C1: 477.61

Gentamicina C1a: 449.55

Gentamicina C2: 463.58

Gentamicina C2a: 463.58

Gentamicina C2b: 463.58

Composição de Gentamicinas:

Gentamicina C1: 25.0 - 45.0%

Gentamicina C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamicina C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Impurezas:

Normalmente são encontrados numa preparação farmacêutica de gentamicina também outros aminoglicosídeos menores.

Potenciais impurezas do processo de produção incluem Garamina, Sisomicina e Gentamicina B1.

O sulfato de gentamicina cumpre os requisitos da monografia da Farmacopeia Europeia.

metabolizada. A eliminação ocorre quase exclusivamente através da filtração glomerular nos rins, antes de ser excretada praticamente inalterada na urina. Em comparação com a administração intramuscular, os níveis de concentração alcançados com cimento ósseo sistêmico são baixos, geralmente o nível máximo é <1 mg / ml (<10%). Não existem níveis sistêmicos detetáveis após sete dias desde a administração. Os níveis de gentamicina na urina após a administração de cimento ósseo variam desde 10 mcg/ml no início, até 1-2 mg/ml após sete dias.

Farmacodinâmica e espectro de atividade da gentamicina:

A sua ação bactericida é explicada pelo seu mecanismo de ação. O intervalo de concentração mínima inibitória (MIC) é de 0,06-8 mg / ml. Demonstrou-se que a gentamicina é eficaz contra muitas estirpes de bactérias aeróbias gram-negativas, e mostrou que não tem muita atividade sobre anaeróbios, fungos ou leveduras. As bactérias gram-positivas são menos sensíveis, com exceção de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, duas estirpes importantes na cirurgia de implantação de dispositivos. A gentamicina é ativa in vitro contra mais de 90% das estirpes de *S. aureus* e 75% de *S. epidermidis*. Foram identificadas algumas estirpes de *Staphylococcus* resistentes. A gentamicina é ativa contra a *P. aeruginosa*, outra causa comum de infecções ósseas e articulares. Demonstrou-se que a gentamicina é eficaz contra espécies de *Staphylococcus* sensíveis à metilicina, mas igualmente eficaz contra estirpes resistentes à metilicina das espécies de *Staphylococcus*. As espécies de *Staphylococcus* são a causa mais frequente de infecções relacionadas com implantes ortopédicos infetados. A gentamicina não é ativa contra as espécies *Streptococcus* e anaeróbicas.

As declarações sobre a Gentamicina, incluindo o seu mecanismo de ação e atividade antibacteriana de cimentos ósseos que contêm gentamicina, não foram clinicamente comprovadas. Cimentos ósseos que contêm gentamicina não foram clinicamente comprovados como ativos contra as estirpes dos organismos mencionados acima.

Mecanismo de ação: A ação bactericida da Gentamicina é atribuída à sua capacidade de inibir a síntese proteica. A gentamicina liga-se inicialmente à membrana externa da célula, criando canais aquosos que permitem um influxo de gentamicina através da membrana interna pelo transporte de eletrões. Uma vez dentro da membrana, a permeabilidade da membrana celular bacteriana é alterada e o código genético é lido erradamente. A morte celular é diretamente atribuída à interferência da síntese proteica por bloqueio de iniciação e posterior tradução, por cessação antecipada e incorporação de aminoácidos incorretos. O poder da atividade depende da concentração de gentamicina.

Farmacocinética (incluindo absorção e metabolismo): a Gentamicina é pouco absorvida por administração oral e é geralmente administrada por via parenteral. Este medicamento é solúvel em água, concentra-se nos rins e tem baixa ligação às proteínas plasmáticas (<20%). Não existem evidências de que a gentamicina seja

Contraindicações

A utilização de **G1A** é contraindicado:

- Na presença de uma infeção ativa ou não completamente tratada no local onde o cimento ósseo será aplicado;
- Na presença de miastenia gravis;
- Em doentes com hipersensibilidade à gentamicina ou a outros aminoglicosídeos, ao meio de contraste (sulfato de bário) ou a qualquer outro componente do cimento ósseo. Um historial de hipersensibilidade ou reações tóxicas graves aos aminoglicosídeos pode indicar que é contraindicada a utilização de qualquer outro aminoglicosídeo, incluindo a gentamicina, devido à sensibilidade cruzada dos doentes aos medicamentos desta classe ou a qualquer um dos outros componentes do cimento;

- Durante a gravidez ou amamentação;
- Em caso de insuficiência renal grave;
- Em caso de distúrbios metabólicos;
- Se a perda muscular ou o comprometimento neuromuscular do membro afetado tornar o procedimento cirúrgico não justificável.

Precauções/Avisos

Preparação do cimento ósseo:

- Antes da sua utilização, controlar atentamente a embalagem de proteção de modo a verificar que não sofreu nenhum dano que possa comprometer a esterilidade do conteúdo.
- O cimento ósseo G1A é fornecido estéril e é de utilização única. Não reutilizar. Não tentar reesterilizar os componentes do cimento.
- Certificar-se de que a embalagem interna e os componentes não estejam danificados. O pó deve ser homogêneo (sem aglomerados), não amarelado ou de cor castanha. O conteúdo dentro do frasco deve parecer um líquido de baixa viscosidade. Não utilizar o monómero líquido se apresentar sinais de endurecimento prematuro ou polimerização. Verificar sempre as condições do monómero líquido antes de executar o procedimento. Se o pó tiver uma cor amarelada ou castanha, ou se o líquido estiver xaroposo, não utilizar o produto. Isso indica que o produto não foi guardado corretamente.
- Uma dose é preparada misturando todo o conteúdo da bolsa de pó de cimento com todo o líquido de uma ampola. A quantidade de cimento necessária depende do procedimento cirúrgico específico e da técnica utilizada. Antes de iniciar a intervenção, deve estar disponível pelo menos uma dose adicional de **G1A**. A dose máxima recomendada de cimento é:

Embalagem	N. de embalagens
G1A 20	6
G1A 40	3

- A bolsa protetora externa em alumínio e a bolsa externa com abertura não são estéreis e não devem ser transferidas para o campo estéril.
- A partir do momento em que a embalagem é aberta, é absolutamente necessário, e é da responsabilidade do operador, aplicar uma técnica rigorosamente asséptica. Qualquer erro no manuseamento durante a transferência para o campo estéril, durante a preparação e aplicação do cimento ósseo poderá comprometer a esterilidade do cimento e do procedimento operatório, representando um sério risco de complicações para o doente, tal como infeções e sépsis, mesmo até fatais.
- Através da formação específica e da experiência, o cirurgião deve conhecer bem as propriedades, características de trabalhabilidade e aplicação de

cimentos ósseos que contêm antibióticos. Aconselha-se o utilizador a realizar todo o procedimento de mistura, manuseamento e introdução do **G1A** em condições correspondentes àquelas em que ele estará no momento da operação antes de utilizá-lo pela primeira vez. É necessário também o conhecimento detalhado dos sistemas de mistura e das seringas utilizadas para a aplicação do cimento. Sendo que as características de manuseamento e polimerização destes cimentos variam com a temperatura e a técnica de mistura, serão melhor avaliados pela experiência efetiva do cirurgião.

- As características de trabalhabilidade e o tempo de polimerização dos cimentos ósseos são influenciados por:
 - Temperatura
 - Humidade
 - mistura a vácuo
- Consultar os gráficos no final destas instruções no que se refere às indicações para os tempos clínicos de manuseamento e a polimerização em função da temperatura.
- O processamento manual do cimento e a temperatura corporal reduzem o tempo de polimerização.
- Alterações na humidade irão afetar as características de trabalhabilidade e de polimerização do cimento.
- Alterações dos tempos de polimerização do cimento podem ser minimizados guardando o cimento de acordo com as condições recomendadas durante o período de armazenamento.
- Antes da utilização, o cirurgião deve familiarizar-se com os efeitos de um determinado sistema de mistura nas características de trabalhabilidade e nos tempos de polimerização do cimento realizando simulações de aplicação de acordo com os procedimentos correspondentes aos previstos nas intervenções que serão realizadas. A mistura em vácuo pode acelerar bastante o tempo de polimerização do produto.

Manuseamento de monómero líquido:

- Sendo o monómero líquido altamente volátil e inflamável, o bloco operatório deve ser adequadamente ventilado de modo a eliminar o máximo de vapor de monómero possível. Foram assinalados a ignição de vapores de monómero devido à utilização de dispositivos eletrocauterização, em locais cirúrgicos perto dos cimentos recém-implantados.
- Ter cuidado ao misturar os dois componentes de modo a evitar a exposição excessiva a vapores concentrados de monómero, o que pode produzir: irritação do trato respiratório, dos olhos e, provavelmente, do fígado; dermatite de contacto. Se o componente líquido entrar em contacto com os olhos, lavar abundantemente com água.
- Os vapores concentrados do componente líquido podem causar uma reação adversa com as lentes de contacto. Sendo as lentes de contacto gelatinosas permeáveis a líquidos e gases, não devem ser utilizadas no bloco operatório caso se utilize metacrilato de metila.
- O metacrilato de metila tem causado hipersensibilidade em indivíduos sensíveis, o que pode resultar numa reação anafilática.

- O componente líquido do cimento ósseo é um poderoso solvente lipídico. Este componente líquido não deve entrar em contacto com as luvas cirúrgicas. Utilizar um segundo par de luvas e observar rigorosamente as instruções relativas à mistura para diminuir a possibilidade de reações de hipersensibilidade e dermatite de contacto. Luvas de PVP (polietileno, copolímero de álcool etílico vinílico, polietileno) e Viton® / butil têm demonstrado uma boa proteção durante períodos prolongados. Por razões de segurança, recomenda-se utilizar dois pares de luvas, um em cima do outro, por exemplo, um par de luvas cirúrgicas de polietileno por cima de luvas cirúrgicas normais em látex. É inadequada a utilização de luvas em látex ou em poliestireno-butadieno sozinhas. Solicitar informações ao fornecedor para determinar se as luvas são adequadas para esta aplicação.

Aplicação do cimento ósseo:

- O cimento ósseo G1A não se destina a ser utilizado como método ou como alternativa aos antibióticos sistémicos no caso de artroplastia infetada.
- Estudos clínicos demonstram a necessidade de manter procedimentos cirúrgicos estritamente assépticos. Qualquer infeção profunda de uma ferida cirúrgica representa um risco grave e pode afetar o resultado positivo da técnica. A infeção de uma ferida profunda representa uma complicação pós-operatória grave e pode exigir a remoção total do cimento incorporado. A infeção profunda da ferida pode ser latente e pode nem se manifestar durante muitos anos após a cirurgia.
- Os doentes devem ser atentamente monitorados no que se refere a qualquer alteração na pressão arterial durante e imediatamente após a aplicação do cimento ósseo. As reações adversas que afetam o sistema cardiovascular têm sido associadas ao uso de cimentos ósseos, tais como: hipotensão, hipoxemia, arritmia cardíaca, broncoespasmo, paragem cardíaca, enfarte do miocárdio, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e possível morte. As reações hipotensivas ocorreram entre 10 e 165 segundos após a aplicação do cimento ósseo e duraram de 30 segundos a 5 minutos ou mais. Algumas levaram a paragem cardíaca. Além disso, deve ser evitada a pressurização excessiva do cimento ósseo durante a inserção do cimento ósseo e do implante, a fim de minimizar a ocorrência de embolia pulmonar.
- A preparação da cavidade medular resulta numa entrada de medula óssea na corrente sanguínea. Antes da aplicação do cimento ósseo, a cavidade deve ser completamente limpa, escovando e lavando de modo a remover gordura, medula óssea e outros detritos. A cavidade deve estar o mais seca possível de modo a evitar que o sangue e os detritos se misturem com o cimento.
A limpeza minuciosa dos ossos reduz o risco de que o conteúdo da medula seja forçado a entrar no sistema vascular durante a inserção do cimento ósseo e subsequente pressurização. A ejeção da medula óssea foi associada à presença de embolia pulmonar, e esse risco resultou aumentado em doentes com ossos

altamente osteoporóticos e doentes com diagnóstico de fratura do colo do fémur. O alargamento da cavidade medular pode ter efeitos similares à introdução do cimento ósseo na pressão arterial média. As cavidades medulares devem ser esvaziadas quando o cimento é introduzido manualmente.

- A utilização de cimento ósseo acrílico deve ser avaliada em doentes:
 - com diagnóstico de fratura do colo do fémur, uma vez que existe uma literatura publicada a respeito que indica um potencial aumento da mortalidade em relação às técnicas não cimentadas.
 - idosos ou desidratados.
- A fixação inadequada ou eventos pós-operatórios inesperados podem afetar a interface cimento-osso e levar a micromovimentos do cimento contra a superfície óssea com a qual o cimento está em contacto. Pode-se desenvolver uma camada de tecido fibroso entre o cimento e o osso. Recomenda-se um acompanhamento de todos os doentes com base num cronograma regular.
- A prótese a ser implantada deve ser compatível com a utilização de cimento ósseo.
- A conclusão da polimerização do cimento ocorre no doente e é uma reação exotérmica com uma libertação considerável de calor. Os efeitos a longo prazo do calor produzido in situ ainda não foram definidos.

Incompatibilidade:

- As soluções aquosas (por exemplo as que contêm antibióticos) não devem ser adicionadas ao cimento ósseo porque têm um efeito prejudicial significativo nas propriedades físicas e mecânicas do cimento.

Precauções farmacológicas / avisos específicos para a gentamicina:

- A exposição prolongada à gentamicina in situ pode induzir estirpes resistentes a antibióticos. Este cimento pode, portanto, ser inadequado para as revisões se já tiver sido utilizado um cimento com adição de gentamicina numa cirurgia anterior.
- Pode ser observado um aumento na resistência a antibióticos em doentes com infeções anteriores, onde as bactérias eram resistentes à gentamicina.
- Em alguns hospitais verificou-se a resistência à gentamicina e é geralmente devida a uma alteração do aminoglicosídeo mediado pelo plasmídeo. O cimento ósseo **G1A** pode ser eficaz contra estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* sensíveis à metilicina, mas não tão eficaz contra estirpes resistentes à metilicina desses organismos.
- Os efeitos tóxicos mais comuns da gentamicina são a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Estes efeitos tóxicos são dependentes da concentração. Demonstrou-se que a gentamicina inibe a síntese proteica, causando nefrotoxicidade e ototoxicidade com frequências <26% e 2-3%, respetivamente. A nefrotoxicidade pode manifestar-se clinicamente com creatinina sérica elevada, ureia elevada e diminuição do clearance de creatinina. Em altas concentrações, a gentamicina foi associada à supressão da enzima D durante a glicólise, resultando em baixa utilização de glicose e depleção de glicogénio. O acúmulo seletivo no tecido vestibular e da

cóclea pode causar ototoxicidade, que pode ser irreversível. O bloqueio neuromuscular observado com o uso da gentamicina é atribuído ao fortalecimento dos bloqueadores não despolarizantes. Esta atividade agrava-se sob anestesia e é uma preocupação especial para doentes com miastenia. Este medicamento demonstrou causar insuficiência renal neonatal em estudos com animais.

- A utilização de **G1A** em doentes com insuficiência renal, em idosos e naqueles que recebem medicamentos nefrotóxicos deve ser seriamente avaliada, tendo em conta o potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade.
- Possíveis reações alérgicas estão relacionadas com o uso de cimento ósseo que contém gentamicina. Em doentes sob terapia sistêmica com Gentamicina foram relatadas reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia e reações dermatológicas, entre elas dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Embora raros, foram relatados acidentes fatais.
- Outros possíveis efeitos colaterais que podem ocorrer após a utilização de gentamicina são hipomagnesemia após terapia prolongada, colite associada a antibiótico, náusea, vômito, erupção cutânea e insuficiência renal.
- Potenciais impurezas alergênicas resultantes do processo de produção da gentamicina incluem Garamina, Sisomicina e Gentamicina B1

Precauções durante a gravidez, amamentação e em crianças.

- A segurança e a eficácia do cimento ósseo **G1A** em mulheres grávidas ou crianças ainda não foram estabelecidas. O cimento ósseo antibiótico G1A não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre da gravidez e durante o restante período da gravidez deve ser usado somente em caso de doenças fatais. Não há dados suficientes sobre a utilização de Gentamicina em mulheres grávidas que permitam excluir qualquer risco possível. Os aminoglicosídeos atravessam a barreira placentária. A ototoxicidade no feto não pode, portanto, ser excluída. Nas crianças nascidas após a exposição pré-natal à estreptomina foi encontrada perda auditiva bilateral e irreversível congênita. A perda auditiva foi documentada após a exposição pré-natal a outros aminoglicosídeos. Considerando a possibilidade de concentração renal de Gentamicina no feto, pode-se considerar que a nefrotoxicidade fetal é um perigo potencial. Estudos em modelos animais mostraram nefrotoxicidade e ototoxicidade após a exposição pré-natal à gentamicina ou a outros aminoglicosídeos. Por essas razões, o uso na gravidez de G1A é desaconselhável e deve ser evitado, a menos que o benefício para a mãe se sobreponha ao risco potencial para a criança.
- Amamentação A gentamicina é excretada em quantidades modestas no leite materno. Devido à importante permeabilidade intestinal nos recém-nascidos, não se excluem a acumulação de gentamicina no lactente e a ototoxicidade. Por essa razão, considerar a utilização de **G1A** em doentes em lactação somente

quando o benefício para a mãe se sobrepõe ao risco potencial para o lactente.

- O cimento ósseo antibiótico **G1A** só deve ser utilizado em crianças para salvar os membros se nenhum outro procedimento oferecer uma boa probabilidade de sucesso no tratamento.

Monitoração

Doentes tratados com cimento **G1A** devem ser monitorados periodicamente com níveis de pico e de queda de antibiótico, eletrólitos séricos, função renal sérica, análise de urina e audiogramas (em doentes idosos e/ou em doentes desidratados, onde há um risco maior de eventos adversos associados à utilização de gentamicina).

Interação com outros medicamentos

Deve ser avaliada a administração de medicamentos ototóxicos ou nefrotóxicos simultaneamente ou imediatamente após a utilização do **G1A**. Isto aplica-se sobretudo no caso de doentes idosos.

Deve ser evitada a utilização de **G1A** com os seguintes tratamentos:

- Utilização sequencial ou concomitante de outros antibióticos neurotóxicos / nefrotóxicos
- Outros aminoglicosídeos
- Cefaloridina
- Viomicina
- Polimixina B
- Colistina
- Cisplatina
- Vancomicina

No caso da administração de relaxantes musculares e éter pode resultar intensificada a propriedade bloqueadora neuromusculares da gentamicina. No entanto, isso é pouco provável devido aos níveis séricos muito baixos alcançados.

Eventos adversos

Eventos adversos graves, alguns com desfecho fatal, associados ao uso de cimentos ósseos acrílicos incluem:

- Enfarte do miocárdio.
- Paragem cardíaca.
- Embolia cardíaca
- Acidente vascular cerebral.
- Embolia pulmonar
- Anafilaxia

As reações adversas mais frequentes relatadas com cimentos ósseos acrílicos são:

- Queda transitória da pressão arterial.
- Níveis elevados de soro gama-glutamil-transpeptidase (GGTP) até 10 dias após a operação.
- Tromboflebite.
- Hemorragia e hematoma.
- Dor e / ou perda de função.
- Desprendimento ou deslocação da prótese.
- Infecção da ferida superficial ou profunda.
- Bursite trocantérica.
- Irregularidade da condução cardíaca a curto prazo.
- Formação heterotópica de novo tecido ósseo.
- Separação trocantérica.

Outros potenciais eventos adversos relatados para cimentos ósseos incluem:

- Hipotensão
- Hipoxemia.
- Arritmia cardíaca.
- Broncoespasmo.
- Reação tecidual adversa.
- Pirexia devido a alergia ao cimento ósseo.
- Hematúria.
- Disúria.
- Fístula da bexiga.
- Neuropatia local.
- Erosão ou oclusão vascular local.
- Agravamento transitório da dor devido ao calor libertado durante a polimerização.
- Aprisionamento retardado do nervo ciático devido à extrusão do cimento ósseo para além da região da sua aplicação prevista.
- Obstrução intestinal devido a aderências e estenoses do íleo devido ao calor libertado durante a polimerização do cimento.
- Possível morte.

Não são esperadas reações adversas ao sulfato de gentamicina nos baixos níveis utilizados dentro do cimento G1A. No entanto, as reações adversas seguintes foram associadas a doses mais elevadas, típicas das doses prescritas de sulfato de gentamicina.

- neurotoxicidade -
- manifesta-se tanto como ototoxicidade auditiva como vestibular, incluindo uma perda irreversível da audição
- dormência
- formigueiro da pele
- contrações musculares
- convulsões

- nefrotoxicidade -
- comum em doentes com dano renal pré-existente
- também em doentes com função renal normal a quem são administrados aminoglicosídeos durante períodos mais longos ou em doses mais elevadas do que as recomendadas
- os sintomas podem ocorrer após a suspensão da terapia.

Alguns estudos clínicos referem-se a estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à metilina e à gentamicina como causa de infeções profundas dos tecidos responsáveis por falhas clínicas de artroplastia de quadril e / ou joelho.

O doente deve ser informado pelo médico dos riscos potenciais mencionados, bem como das possíveis complicações que podem ocorrer no caso da aplicação de cimento ósseo com Gentamicina. O doente também deve ser informado sobre as medidas a serem tomadas a fim de reduzir as possíveis consequências.

Modo de utilização

A preparação e a aplicação de cimento ósseo **G1A** contempla quatro fases:

- IX. Mistura
- X. Espera (o cimento cola às luvas)
- XI. Aplicação (o cimento tem a consistência de pasta fluida, não cola nas luvas e pode ser manuseado e aplicado com uma espátula ou injetado)
- XII. Endurecimento (o cimento não implantado é demasiado viscoso para ser manuseado ou injetado; nesta fase o cimento já implantado termina o seu endurecimento).

A duração das fases II a IV depende da temperatura dos componentes e da temperatura e humidade do ambiente. Temperaturas elevadas aceleram o tempo de endurecimento, enquanto baixas temperaturas diminuem a velocidade (ver a fig. 1) Preparar a mistura no recipiente apropriado em função do tipo de aplicação escolhida (manual ou com seringa).

Preparação do cimento:

- A bolsa protetora de alumínio externa, a bolsa externa com abertura que contém o componente em pó e o blister com a ampola que contém o componente líquido devem ser abertos por um enfermeiro da sala de operações que não opere na zona estéril. A bolsa interior com o componente em pó e a ampola estéril com o componente líquido são transferidos asseticamente para a zona estéril da sala de operações.
- Abrir a ampola estéril que contém o componente líquido, deixando a parte mais estreita sem o protetor de dedo e segurando a cabeça no ponto mais largo, esvaziar todo o conteúdo num recipiente limpo, estéril e seco, adequado para misturar e constituído por um material inerte (por exemplo, vidro, cerâmica, aço inoxidável ou plásticos não reativos). Para evitar que de vidro partido entrem no recipiente, não abrir a ampola por cima do recipiente.

- A embalagem estéril (ou bolsa) que contém o pó é aberta com uma tesoura estéril e todo o conteúdo é esvaziado no recipiente de mistura.
- Uma dose normal de cimento ósseo prepara-se misturando todo o conteúdo líquido do frasco com todo o conteúdo do saco de pó. Não é permitido nem misturar o conteúdo de várias ampolas com o conteúdo de várias bolsas de pó, nem a utilização parcial do conteúdo da bolsa do pó ou da ampola. Utilizar cada dose separadamente. Os procedimentos não autorizados, incluindo todos os casos possíveis de reutilização, comprometem seriamente as características químicas e físicas do cimento, tanto na fase de preparação como após o implante, e podem comprometer a esterilidade do cimento, a operação e representar um sério risco de complicações para o doente tal como infeção e sépsis. A quantidade de cimento misturado, necessário para a utilização clínica é determinada pelo cirurgião, caso a caso.

Mistura e aplicação manual:

- O **G1A** pode ser aplicado manualmente. O cirurgião deve valer-se do seu próprio juízo clínico para decidir quando o cimento tem a viscosidade adequada para permitir que o procedimento cirúrgico continue.
- O cimento é misturado com cuidado mas tendo atenção para minimizar a incorporação de ar. Ao usar um dispositivo de mistura ou de aplicação de cimentos ósseos, observar rigorosamente as instruções e advertências do fabricante. Proceder de forma regular, não apressada, continuando a misturar durante um minuto. Não ultrapassar, de forma alguma, o tempo de mistura indicado.
- A viscosidade aumenta progressivamente com o avançar do processo de polimerização, ou seja, durante as fases II a IV. Aguardar até a conclusão da fase II (fase de espera) e prosseguir com a aplicação quando o cimento adquirir a consistência pastosa (fase de aplicação). Seguir as instruções do fabricante da seringa e dos dispositivos de acesso utilizados.
- Após a preparação da pasta, o cirurgião deve esperar até que o cimento deixe de aderir à luva. Pode-se agora pegar no cimento amassado com as mãos com luvas. É essencial evitar introduzir prematuramente o cimento, pois pode levar a uma queda na pressão sanguínea do doente. Para evitar isso, é necessário observar a aparência do cimento que deve tornar-se opaco em comparação com o efeito brilhante inicial. O tempo de aplicação do cimento e a colocação da prótese ficam ao critério do cirurgião e dependerão do procedimento cirúrgico utilizado.
- A inserção do implante deve ser realizada no momento apropriado para o tipo de osso/articulação e próteses em questão. Em geral, a inserção do implante deve ser adiada até o cimento desenvolver o grau de viscosidade suficiente para resistir ao deslocamento excessivo do implante. No entanto, a inserção do implante não deve ser excessivamente retardada, porque existe o risco de que o processo não possa ser concluído, devido a um endurecimento excessivo do cimento.
- Após a introdução, o implante deve ser firmemente mantido no lugar de modo a evitar a movimentação e a

pressurização deve ser mantida até que o cimento endureça. O excesso de cimento ósseo deve ser removido antes que o cimento esteja completamente endurecido.

- As características de processamento e o tempo de polimerização são influenciados pela temperatura ambiente. Consultar o fim do folheto informativo no que se refere aos gráficos de orientação (Nota: os gráficos de utilização foram realizados com base em condições laboratoriais controladas).

Conservação

- Conservar a embalagem selada a uma temperatura máxima de 25 °C (77 °F) e proteger da luz para evitar a polimerização prematura do monómero líquido.
- Não utilizar o produto após o prazo de validade.
- Não usar o conteúdo de embalagens não utilizadas mas abertas ou danificadas.

Eliminação

Eliminar as embalagens de G1A com a validade expirada, inutilizáveis ou danificadas de acordo com as regras e procedimentos prescritos e aplicáveis a este tipo de resíduos hospitalares especiais.

CE 0344

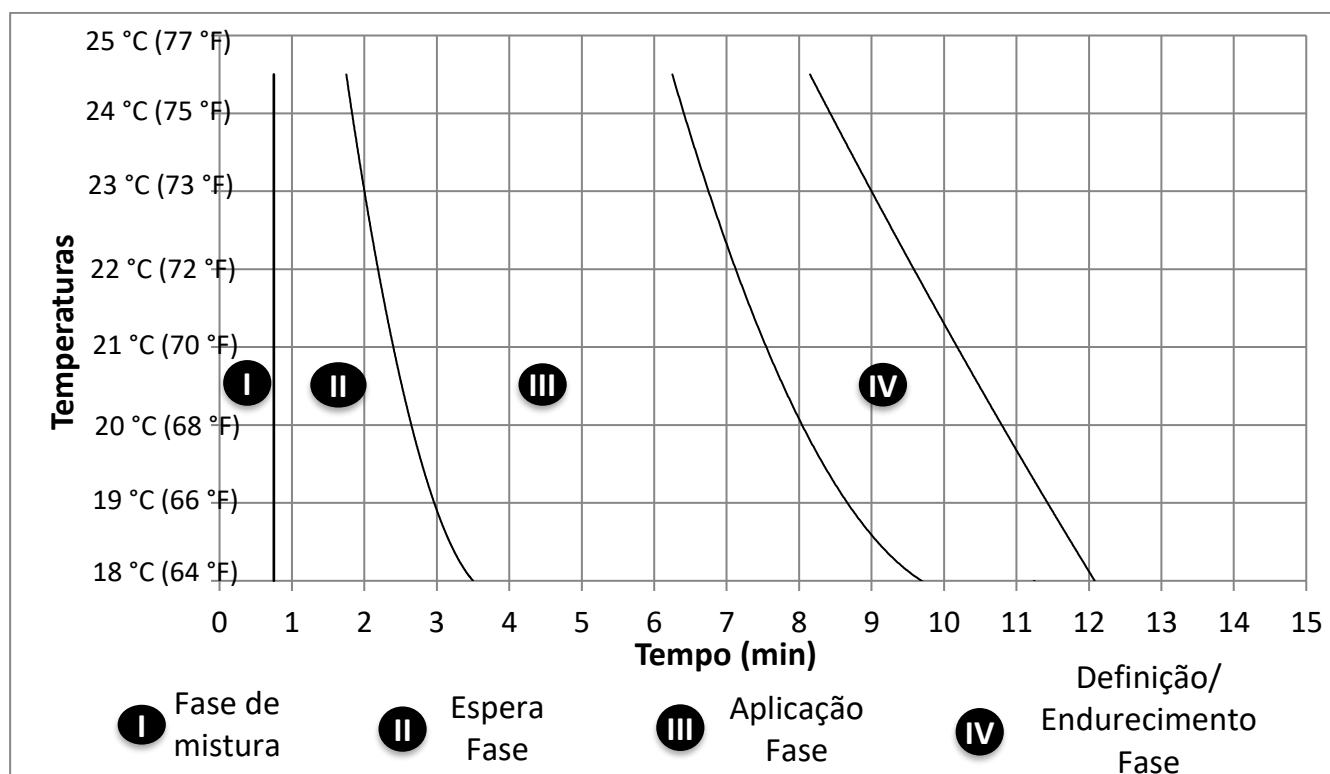


Fig.1 Gráfico das fases temporais de mistura, espera, aplicação e polimerização/endurecimento, em função da temperatura ambiente.

Os tempos mostrados no gráfico foram obtidos realizando testes com humidade relativa de $50 \pm 10\%$.

Os tempos são aproximações e podem ser mais ou menos longos, dependendo da técnica cirúrgica e do sistema de mistura/inserção utilizado.

Cihaz açıklaması

G1A kemik çimentosu; aşağıda belirtilen durumlarda olan hastalar için özel olarak formüle edilmiş, kalça, diz ve diğer eklemlerin artroplasti revizyon ameliyatlarında canlı kemiğe metal ya da polimerik bir protez takmak için kullanılan, kendiliğinden sertleşen, radyoopak ve polimetil metakrilat bazlı bir çimentodur:

- genel ve lokal durumun herhangi bir enfeksiyon riski göstermesi durumunda,
- genel durumu riskli olan hastalarda (beslenme bozukluğu, diyabet, sistemik enfeksiyonlar)
- lokal bir enfeksiyon gelişmesi durumunda kalça veya diğer eklemlerin protez revizyonu gerektiği durumlarda.

Sertleşen çimentoyu ve gentamisine duyarlı mikrobiyal kontaminasyona karşı bitişik yerlerdeki dokuyu korumak için aminoglikosid gentamisin antibiyotik içerir ve salgılar.

Kemik çimentosu intrinsek yapışkan özelliklere sahip değildir fakat işlevi, düzgün olmayan kemik yüzeyi ile protez arasında sıkı bir mekanik kaynaşmayı baz alır.

Kemik çimentosu, sıvı ve toz halde iki ayrı steril elemandan oluşan ve kullanılacağı anda çimento elde etmek için birbirine karıştırılan iki bileşenli bir sistem olarak tedarik edilir.

Sıvı bileşen membrandan filtre edilerek sterilize edilir ve aseptik olarak steril bir cam ampule konur. Ampul, etilen oksit ile sterilize edilmiş kapalı bir blister içinde bulunmaktadır. Toz haldeki bileşen polietilen bir torba içinde bulunmaktadır, daha sonra açılabilir bir torbanın içine yerleştirilmiştir ve gama radyasyonu ile sterilize edilmiştir. Steril toz bileşen laminat alüminyumdan steril olmayan dış koruyucu bir ambalaj içinde tedarik edilir. **G1A** çimentosu bileşenlerinin üretim ve ambalajlanması işlemi, geçerli uluslararası standartlar uyarınca ve kontrollü ortamlarda sıkı kalite işlemlerine tabi olarak yürütülür.

G1A, temel olarak manuel olarak uygulanması amaçlanan standart viskoziteli bir kemik çimentosudur. Cerrah, cerrahi işleme devam edilmesine izin vermek amacıyla çimentonun ne zaman uygun viskozitede olduğuna karar vermek için klinik görüşünü kullanmalıdır.

G1A çimentosunun hazırlanması, elleçlenmesi ve kullanımı, sadece özel olarak eğitilmiş kişiler tarafından ve ameliyattan sorumlu olan medikal cerrahin gözetimi altında yapılmalıdır. Üretici, **G1A** çimentosunun yanlış kullanımı veya yeterli derecede kalifiye ve eğitilmiş olmayan kişilerce kullanımından kaynaklanan hiçbir sorumluluğu kabul etmez.

G1A, 2 farklı boyutta mevcuttur. Ambalaj içinde tedarik edilen toz ve sıvı miktarı açısından farklılık gösteren **G1A 20** ve **G1A 40**.

Boyut	20	40
Toz ağırlığı (g)	20,50	41,00
Sıvı hacmi (ml)	9,14	18,29

Bileşimi

G1A çimentosunun nicel ve nitel bileşimi aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Toz bileşenin bileşimi (%w/w)	
Polimetilmetakrilat	86,64 ± 4,33
Benzoil peroksit	1,16 ± 0,19
Baryum sülfat	9,76 ± 0,49
Gentamisin sülfat	2,44 ± 0,24

Sıvı bileşenin bileşimi (%w/w)	
Metilmetakrilat	97,50 ± 4,88
N,N dimetil ptoluidin	2,50 ± 0,13
Hidrokinon metil eter	50 ± 5 ppm

Gentamisin içeriği

Boyut	20	40
Gentamisin baz (g)	0,3	0,6

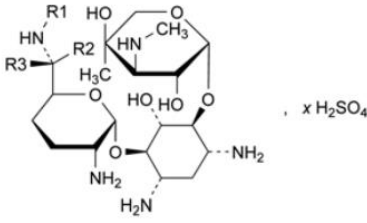
Endikasyonlar

G1A kemik çimentosu, ilk enfeksiyon ortadan kalktıktan sonra toplam artroplastinin iki aşamalı revizyonunda iki aşamada kullanım için endikedir.

G1A kemik çimentosu, yukarıda belirtilenler haricinde farklı bir uygulama için kullanılamaz.

Mikrobiyolojik bakış

Gentamisin sülfat, aminoglikosid grubuna ait suda çözünür geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Fermantasyon işlemi ile üretilmiştir ve gentamisin ile ilişkili bileşenlerin karışımından oluşur. Temel bileşenler Gentamisin C1, C1a, C2 ve C2a'dır.



Gentamisin.	Mol. Formülü	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Moleküler ağırlık:

Gentamisin C1: 477,61

Gentamisin C1a: 449,55

Gentamisin C2: 463,58

Gentamisin C2a: 463,58

Gentamisin C2b: 463,58

Gentamisinin bileşimi:

Gentamisin C1: %25,0 - 45,0

Gentamisin C1a: %10,0 - 30,0

Gentamisin C2+2A+2B: %35,0 - 35,0

Safsızlık:

Genellikle, diğer minör aminoglikosidler de farmasötik gentamisin bir terkip içinde bulunmaktadır.

Üretim proseslerinden kaynaklanan potansiyel safsızlıkta Garamina, Sisomisin ve Gentamisin B1 bulunmaktadır.

Gentamisin sülfat Avrupa Farmakopesi monografi gerekliliklerine uygundur.

Etki mekanizması: Gentamicin'nin bakterisit etkisi protein sentezini inhibe etme yeteneği ile ilişkilendirilir. Gentamisin, başlangıçta, elektron taşıma vasıtası ile iç membran boyunca bir gentamisin akışına olanak sağlayan sulu kanalları oluşturarak hücrenin dış membranına bağlanır. Membranın içine girdikten sonra bakteri hücre membranının geçirgenliği değişir ve genetik kod hatalı okunur. Hücre ölümü, doğrudan, başlatma bloğu için protein sentezi ile erken kesilme için ve yanlış amino asitler inkorporasyonu için ilave translasyonun etkileşimine atfedilir. Etkinliğinin kuvveti Gentamisin konsantrasyonuna bağlıdır.

Farmakokinetik (absorpsiyon ve metabolizma dahil): Gentamisin oral yoldan alındığında çok az absorbe edilir ve genellikle parenteral olarak verilir. Bu ilaç, suda çözünürdür böbreklerde konsantre olur ve düşük plazmatik protein bağlamaya (<%20) sahiptir. Gentamisinin metabolize olduğuna dair bir kanıt yoktur. Atılması neredeyse sadece salgılanmadan önce, yani hemen hemen idrarda hiç değişmeden böbreklerde glomerüler filtrasyon yoluyla olur.

Kas içine uygulama ile karşılaştırıldığında, sistemik kemik çimentosu ile elde edilen konsantrasyon seviyeleri düşüktür, genelde maksimum seviye <1 mg/ml (<%10) olur. Uygulamadan yedi gün sonra saptanabilir sistemik seviyesi yoktur. Kemik çimentosunun uygulanmasından sonra idrardaki Gentamisin seviyeleri ilk başlarda 10 mcg/ml ile yedi gün sonra 1-2 mg/ml'ye kadar değişiklik göstermektedir.

Farmakodinamik ve Gentamisin etkinlik spektrumu:

Bakterisit eylemi etki mekanizması ile açıklanır. Minimum inhibe edici konsantrasyon aralığı (MIC) 0,06-8 mg/ml'dir. Gentamisin, birçok anaerobik gram-negatif bakteri türlerine karşı etkili olduğunu göstermiştir ve anaerobik bakteriler, mantarlar ya da mayalar üzerinde çok fazla aktiviteye sahip olmadığını göstermiştir. Gram-pozitif bakteriler, cihaz implantasyonu cerrahisinde iki önemli suş olan Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis hariç daha az hassastır. Gentamisin, tüpte, S. aureus suşlarına karşı %90 ve S. epidermidis suşlarına karşı %75 aktiftir. Bazı dirençli Staphylococcus suşları tespit edilmiştir. Gentamisin P. aeruginosa'ya karşı ve diğer sık kemik ve eklemler enfeksiyonları nedenine karşı aktiftir. Gentamisin, Staphylococcus metisiline duyarlı türlerine karşı etkili olduğunu ve de Staphylococcus türü metisiline dirençli suşlara karşı eşit derecede etkili olduğu göstermiştir. Staphylococcus suşları enfekte ortopedik implantlar ile ilgili enfeksiyonların en sık nedenidir. Gentamisin, Streptococcus türleri ve anaeroblara karşı aktif değildir.

Etki mekanizması dahil Gentamisin ile ilgili beyanlar ve Gentamisin içeren kemik çimentolarının antibakteriyel aktivitesi klinik olarak kanıtlanmamıştır. Gentamisin içeren kemik çimentoların klinik olarak yukarıda belirtilen organizmaların suşlarına karşı aktif olduğu kanıtlanmamıştır.

Kontrendikasyonlar

G1A kullanımı şunlar için kontrendikedir:

- Aktif bir enfeksiyon olduğunda veya kemik çimentosunun uygulanması gereken yerin tamamen tedavi edilmemiş olması;
- Ağır bir miyasteni olduğunda;
- Gentamisine, başka aminoglikositlere, kontrast maddeye (baryum sülfat) veya kemik çimentosunun diğer bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda; Aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlılık veya ciddi toksik reaksiyonlar öyküsü bu sınıf ilaçlara veya diğer her türlü çimento bileşenlerine karşı hastaların bilinen çapraz hassasiyeti nedeniyle gentamisin dahil herhangi bir başka aminoglikosit kullanımını kontrendike kılar;
- Gebelik veya emzirme sırasında;
- Aşırı böbrek yetmezliği durumunda;
- Metabolik bozukluklar durumunda;
- İlgili uzvun kas kaybı veya nöromusküler bozukluğu olduğunda cerrahi operasyon yersiz olur.

Önlemler/Uyarılar

Kemik çimentosunun hazırlanması:

- Kullanmadan önce içeriğin sterilliğini riski atacak herhangi bir hasar olmadığından emin olmak için koruyucu ambalajı dikkatlice kontrol edin.
- **G1A** kemik çimentosu steril ve tek kullanımlık olarak tedarik edilir. Tekrar kullanmayın. Çimento bileşenlerinin yeniden sterilizasyona teşebbüs edilmemelidir.
- İç ambalajların ve bileşenlerin hasarlı olmadığından emin olun. Toz, homojen (topaksız), sararmamış veya rengi kahverengiye dönmemiş olmalıdır. Ampulün içindeki içerik, düşük viskoziteli bir sıvı olarak görünmelidir. Sertleşme veya erken polimerizasyon işaretleri gösteren monomer sıvıyı kullanmayın. Operasyona başlamadan önce her zaman monomer sıvısının durumunu kontrol edin. Tozun rengi sarımtırak veya kahverengiyse veya sıvı şurubumsu ise ürünü kullanmayın. Bu, ürünün doğru bir şekilde saklanmadığını gösterir.
- Bir doz, çimento tozu torbasındaki tüm içeriğin bir ampul sıvı ile karıştırılmasıyla hazırlanır. Gerekli çimento miktarı cerrahi operasyona ve kullanılan tekniğe bağlıdır. En az bir ilave **G1A** dozu operasyona başlamadan önce hazır tutulmalıdır. Tavsiye edilen maksimum çimento dozu:

Ambalaj	Ambalaj sayısı
G1A 20	6
G1A 40	3

- Koruyucu dış alüminyum paket ve açılabilir dış paket steril değildir ve steril alana taşınmamalıdır.
- Ambalaj açıldıktan sonra mutlaka operatör sorumluluğunda aseptik tekniğin uygulanması gerekir. Kemik çimentosunun steril alana taşınması, hazırlanması ve uygulanması esnasında elleçleme işleminde herhangi bir hata meydana gelmesi, çimento ve cerrahi işlemin sterilliğini riske atabilir ve ölümcül de olabilecek enfeksiyon ve sepsisler gibi hastaya yönelik ciddi risklere yol açabilir.
- Özel eğitim ve tecrübesi ile cerrahın antibiyotik içeren kemik çimentolarının özelliklerini, işlenebilirlik özelliklerini ve uygulamasını bilmesi gerekir. Kullanıcıya, **G1A**'yı ilk kez kullanmadan önce operasyon sırasında oluşabilecek olanlara denk koşullar altında tüm karıştırma, elleçleme ve uygulama prosedürünü tamamen pratik etmesi tavsiye edilir. Karıştırma sistemlerini detaylı olarak bilmesi ve çimentonun uygulanması için kullanılan şırıngaları da tanınması gerekir. Bu çimentoların elleçleme ve polimerizasyon özellikleri sıcaklık ve karıştırma tekniğine göre değişiklik gösterdiğinden cerrahın efektif deneyimi ile en iyi şekilde değerlendirilir.
- Kemik çimentolarının işleme özellikleri ve polimerizasyon süresi şunlardan etkilenir:
 - sıcaklık
 - nem
 - vakum karıştırma

- Sıcaklığa göre klinik elleçleme ve polimerizasyon süreleri ile ilgili bilgi için bu prospektüsün altında yer alan grafiklere göz atın.
- Çimentonun elle işlenmesi ve vücut ısısı polimerizasyon süresini düşürecektir.
- Nem değişiklikleri işlenebilirlik ve polimerizasyon özelliklerini etkileyecektir.
- Çimentonun polimerizasyon sürelerindeki değişiklikler, çimentonun tavsiye edilen koşullarda depolanmasını sağlayarak minimize edilebilir.
- Kullanmadan önce cerrah, yapılacak ameliyatta öngörülenlerle denk olan işlemleri takip edip uygulama simülasyonları gerçekleştirerek, çimentonun işlenebilirlik özellikleri ve polimerizasyon süreleri ile ilgili özel bir karıştırma sisteminin etkilerine ilişkin bilgi sahibi olmalıdır. Vakumlu karıştırma önemli ölçüde ürünün polimerizasyon süresini hızlandırabilir.

Sıvı monomerin elleçlenmesi:

- Monomer sıvısının son derece uçucu ve yanıcı olması nedeniyle monomer buharını mümkün olduğunca ortadan kaldırmak için ameliyathane uygun bir şekilde havalandırılmış olmalıdır. Henüz implante edilmiş kemik çimentosu yakınlarındaki cerrahi alanlarda elektrokoter cihazlarının kullanımından kaynaklanan monomer gazlarının ateşlenmesi fenomeni bildirilmiştir.
- Solunum yollarında, gözlerde ve muhtemelen karaciğerde tahrişe ve kontakt dermatite yol açabilecek konsantre monomer gazlarına maruz kalma riskini önlemek için iki bileşenin karıştırılması sırasında dikkatli olun. Sıvı bileşen göz ile temas ederse bol su ile yıkayın.
- Sıvı bileşenin konsantre gazları kontakt lensler ile olumsuz bir tepki meydana getirebilir. Yumuşak kontakt lensler sıvılara ve gazlara karşı geçirgen olduklarından metilmetakrilat kullanıldığında cerrahi sahada takılmamalıdır.
- Metilmetakrilatın anafilaktik tepki verebilen hassas bireylerde aşırı hassasiyete neden olduğu gösterilmiştir.
- Kemik çimentosunun sıvı bileşeni güçlü bir lipit çözücüdür. Bu bileşen cerrahi eldivenlerle temas ettirilmemelidir. İkinci bir eldiven kullanmak ve karıştırma talimatlarına uymak aşırı hassasiyet ve kontakt dermatit reaksiyonu olasılığını azaltabilir. PVP (polietilen, etilen vinilalkol kopolimer, polietilen) ve Viton® / bütül eldivenler uzun süreli iyi bir koruma sağladığını göstermiştir. Güvenlik nedeniyle üst üste iki çift eldiven kullanılması, örneğin standart lateks ameliyat eldiveni üzerine polietilen ameliyat eldiveni takılması tavsiye edilir. Sadece lateks eldiven veya polistiren-bütadien eldiven kullanımı yetersizdir. Eldivenlerin bu tür uygulama için uygun olup olmadığı hakkında lütfen tedarikçiden bilgi isteyin.

Kemik çimentosunun uygulanması:

- **G1A** kemik çimentosu, enfekte artroplasti olması halinde bir metot ya da sistemik antibiyotiklere alternatif olarak kullanılmak üzere tasarlanmamıştır.
- Klinik çalışmalar kesinlikle aseptik cerrahi işlemlerin korunması gerekliliğini göstermektedir. Cerrahi bir yaranın herhangi bir derin enfeksiyonu ciddi bir risktir ve tekniğin olumlu sonuçlanmasını etkileyebilir. Operasyon sonrası derin bir yaranın enfeksiyonu ciddi bir

komplikeasyondur ve bütünlüşmüş çimentonun tamamen çıkarılmasını gerektirebilir. Derin yara enfeksiyonu gizli olabilir ve ameliyat sonrası uzun yıllar boyunca bile kendini göstermeyebilir.

- Hastalar, kemik çimentosunun uygulanması sırasında ve hemen sonrasında kan basıncında herhangi bir değişikliğe karşı dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Kemik çimentoların kullanımı ile ilişkili bulunan kardiyovasküler sistemini etkileyen istenmeyen reaksiyonlar şunlardır: hipotansiyon, hipoksemi, kardiyak aritmi, bronkospazm, kalp krizi, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, serebrovasküler kaza ve olası ölüm. Hipotansif reaksiyonlar, kemik çimentosunun uygulanmasından 10 ila 165 saniye sonrasında doğrulanır ve 30 saniye ila 5 veya daha fazla dakika sürmüştür. Bazıları kalp durmasına yol açmıştır. Ayrıca, kemik çimentosu ve implantın yerleştirilmesi sırasında pulmoner embolizmi minimuma indirmek amacıyla aşırı basınçlandırılmasından kaçınılmalıdır.
- Kemik iliği kavitesinin hazırlanması kan akışına iliğin girişi ile olur. Kemik çimentosunun uygulanmasından önce fırçalama ve yıkama yoluyla kavitenin yağdan, iltihattan ve diğer artıklardan iyice temizlenmesi gerekmektedir. Kan ve kalıntıların çimento ile karışmasını önlemek için kavite mümkün olduğunca kuru olmalıdır. Kemiğin özenli bir şekilde temizlenmesi; kemik çimentosunun yerleştirilmesi ve sonra basınçlandırılması esnasında ilik içeriğinin vasküler sistemde zorlanması riskini azaltır. Kemik iliğinin atılması pulmoner embolizm varlığı ile ilişkilidir ve bu riskin, kemiği son derece osteoporotik olan hastalarda ve femur boyun kırığı tanısı olan hastalarda arttığı görülmüştür. İlik kavitesinin oyulması kemik çimentosunun ortalama arter basıncı üzerinde yerleştirilmesi ile benzer etkilere sahip olabilir. İlik kaviteleri çimento dijital olarak yerleştirildiğinde boşaltılmalıdır.
- Şu hastalarda akrilik kemik çimentosu kullanımının göz önünde bulundurulması gerekir:
 - çimentosuz tekniklere kıyasla potansiyel bir ölüm artışına işaret eden bu konuda yayınlanmış literatür olduğu için femur boyun kırığı tanısı olan.
 - yaşlı ya da susuz kalmış olanlar.
- Yetersiz sabitleme ya da operasyon sonraki beklenmedik olaylar çimento kemik arayüzünü etkileyebilir ve çimentonun temas edeceği kemik yüzeyine karşı mikro çimento hareketlerine yol açabilir. Çimento ve kemik arasında lifli bir doku tabakası oluşabilir. Tüm hastalarda düzenli bir programa dayalı bir izleme tavsiye edilir.
- İmplant edilecek protez, kemik çimentosu kullanımı ile uyumlu olmalıdır.
- Çimento polimerizasyonun tamamlanması hastadayken olur ve önemli ölçüde bir ısının açığa çıkması ile ekzotermik bir reaksiyondur. İlgili yerde üretilen uzun süreli ısı etkileri henüz tespit edilmemiştir.

Uyumsuzluk:

- Çimentonun fiziksel ve mekanik özellikleri üzerinde önemli ölçüde zararlı bir etkisi olduğu için sulu solüsyonlar (örneğin antibiyotik içerenler) kemik çimentosuna ilave edilmemelidir.

Farmakolojik önlemler/Gentamisin için özel uyarılar:

- İlgili yerde Gentamisine uzun süre maruz kalınması antibiyotiklere dirençli suşları indükleyebilir. Bu çimento, Gentamisin eklenmiş bir çimentoysa bir önceki cerrahi operasyonda kullanıldığından dolayı revizyonlar için uygun olmayabilir.
- Antibiyotik direncinin artması, bakterilerin gentamisine dirençli olduğu önceden enfeksiyonu olan hastalarda görülebilir.
- Gentamisin direnci bazı hastanelerde görülür ve genellikle plazmid tarafından aracılık edilen aminoglikosid alterasyondan kaynaklanır. **G1A** kemik çimentosu Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis'lerin metisiline duyarlı suşlarına karşı etkili olabilir ancak bu organizmaların metisiline dirençli suşlarına karşı aynı şekilde etkili değildir.
- Gentamisinin en yaygın toksik etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Bu toksik etkiler konsantrasyona bağlıdır. Gentamisinin sırasıyla <%26 ve %2-3 frekansları ile nefrotoksisite ve ototoksisiteye neden olan protein sentezini engellediğini göstermiştir. Nefrotoksisite, klinik olarak yüksek serum kreatinin, yüksek BUN ve düşürülmüş kreatinin klirensi ile görülebilir. Yüksek konsantrasyonlardaki gentamisin, kötü glikoz kullanımı ve glikojen tükenmesi ile sonuçlanan glikoliz sırasında bir enzimin bastırılması ile bağlantılıdır. Vestibüler ve koklear dokuda selektif birikim irreversibl olabilir bir ototoksisiteye neden olabilir. Gentamisin kullanımı ile gözlenen nöromusküler blokaj depolarize edici olmayan bloklayıcıların güçlendirilmesine atfedilir. Bu etki anestezisi ile kötüleşmiştir ve miyasteni olan hastalarda özellikle bir endişe oluşturur. Bu ilacın hayvanlar üzerindeki çalışmalarda neonatal böbrek yetmezliğine neden olduğu görülmüştür.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yaşlılarda ve nefrotoksik ilaç alan kişilerde **G1A** kullanımı, potansiyel nefrotoksisite ve ototoksisite açısından ciddi bir şekilde göz önünde bulundurulmalıdır.
- Olası alerjik reaksiyonlar gentamisin içeren kemik çimentosunun kullanılmasına bağlıdır. Gentamisin ile sistemik tedavi gören hastalarda anafilaksi ve ekzfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme ve Stevens Johnson sendromu gibi dermatolojik reaksiyonlar dahil olmak üzere ciddi alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Nadir olmakla birlikte ölümcül kazalar bildirilmiştir.
- Gentamisin kullanımından sonra ortaya çıkabilecek diğer olası yan etkiler: uzun süreli tedavi ardından hipomagnezemi, antibiyotik ilişkili kolit, mide bulantısı, kusma, deri dökülmesi ve böbrek yetmezliği.
- Gentamisin üretim proseslerinden kaynaklanan potansiyel alerjenik safsızlıkta Garamina, Sisomisin ve Gentamisin B1 bulunmaktadır

Gebelik, emzirme sırasında ve çocuklarda önlemler.

- Hamile kadınlarda veya çocuklarda **G1A** kemik çimentosunun güvenliği ve etkinliği henüz tespit edilmemiştir. **G1A** antibiyotikli kemik çimentosu gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır ve gebeliğin kalan döneminde sadece ölümcül vakalarda kullanılmalıdır. Herhangi bir olası riski ekarte edebilmek için hamile kadınlarda Gentamisin kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir. Aminoglikozitler, plasenta bariyerini geçer. Bu nedenle fetüste ototoksistete ekarte edilemez. Öncesinde streptomisine maruz kalan doğumlarda doğuştan, iki taraflı ve geri dönüşü olmayan işitme kaybı meydana gelmiştir. Doğum öncesinde diğer aminoglikozitlere maruz kalındığında da işitme kaybı bildirilmiştir. Fetüste Gentamisin böbrek konsantrasyonu olasılığı göz önüne alındığında fetal nefrotoksitenin potansiyel bir tehlike olduğu düşünülür. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, doğum öncesinde Gentamisin ya da diğer aminoglikozitlere maruz kalındığında nefrotoksiste ve ototoksistete meydana geldiğini göstermiştir. Bu nedenlerden dolayı, bebeğe yönelik potansiyel riskle kıyaslandığında anneye olan faydası daha büyük değilse hamilelikte G1A kullanımı tavsiye edilmez ve kaçınılmalıdır.
- Emzirme. Gentamisin, anne sütünde az miktarda salgılanır. Yeni doğanlarda büyük oranda bağırsak geçirgenliğinden dolayı, süt çocuğunda Gentamisin birikimi ve ototoksistete ekarte edilemez. Bu nedenle emziren hastalarda **G1A** kullanımı, sadece bebeğe yönelik potansiyel riskle kıyaslandığında anneye olan faydası daha büyük olduğunda düşünülmelidir.
- **G1A** antibiyotikli kemik çimentosu çocuklarda sadece başarılı bir tedavi için başka olasılığın olmadığı durumlarda uzuvların kurtarılması için kullanılmalıdır.

İzleme

G1A çimentosu ile tedavi edilen hastalar periyodik olarak antibiyotiğin pik ve en düşük seviyelerinde, serum elektrolitleri, serumda böbrek fonksiyonu, idrar ve odyogram tahlilleri (gentamisin kullanımına bağlı advers olay risklerinin fazla olduğu yaşlı hastalarda ve/veya susuz kalmış hastalarda) ile izlenmelidir.

Diğer ilaçlarla etkileşimi

G1A kullanımı ile eş zamanlı veya kullanımdan hemen sonra ototoksik veya nefrotoksik ilaçların alınması hususu

göz önünde bulundurulması gerekir. Bu özellikle yaşlı hastalar için geçerlidir.

Aşağıdaki tedavilerle birlikte **G1A** kullanımından kaçınılmalıdır:

- Diğer nörotoksik/nefrotoksik antibiyotiklerin hemen sonrasında veya eş zamanlı kullanımı
- Diğer aminoglikozidler
- Sefaloridin
- Viomisin
- Polimiksin B
- Kolistin
- Cisplatin
- Vankomisin

Kas gevşeticileri ve eter alınması ve gentamisin nöromüsküler bloke edici özelliklerinin tatbik edilmesi durumunda yoğunlaşmış olabilir. Ancak bu, ulaşılan serum düzeylerinin çok düşük olması nedeniyle mümkün değildir.

Advers olaylar

Akrilik kemik çimentoların kullanımıyla ilişkili bazıları ölümcül olan ciddi advers olaylar şunlardır:

- Miyokard enfarktüsü.
- Kalp krizi.
- Kalp embolisi.
- Serebrovasküler kaza.
- Pulmoner emboli
- Anafilaksi.

Akrilik kemik çimentolar ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır:

- Kan basıncında geçici düşüş.
- Operasyondan sonra 10 güne kadar, yüksek gamma-glutamyl transpeptidaz (GGTP) serum düzeyleri.
- Tromboflebit.
- Kanama ve hematoma.
- Ağrı ve/veya fonksiyon kaybı.
- Protezlerin gevşemesi veya dislokasyonu.
- Yüzeysel veya derin yara enfeksiyonu.
- Trokanterik bursit.
- Kısa süreli kardiyak iletim düzensizliği.
- Yeni kemik dokusunun heterotopik oluşumu.
- Trokanterik ayrılma.

Kemik çimentolarına karşı bildirilen diğer potansiyel advers etkiler şunlardır:

- Hipotansiyon
- Hipoksemi.
- Kardiyak aritmi.
- Bronkospazm.
- Advers doku reaksiyonu.
- Kemik çimentosuna alerji nedeniyle yüksek ateş.
- Hematüri.
- Disüri.
- Mesane fistülü.

- Lokal nöropati.
- Lokal vasküler erozyon ve oklüzyon.
- Polimerizasyon sırasındaki salınan ısı nedeniyle geçici olarak ağrının kötüleşmesi.
- Uygulamaya bağlı olarak, öngörülen yerden başka kemik çimentosu ekstrüzyonu nedeniyle siyatik sinirinin sıkışmasındaki gecikme.
- Çimentonun polimerizasyonu sırasında ortaya çıkan ısıdan kaynaklanan ileum adesyon ve stenoz nedeniyle bağırsak tıkanması.
- Olası ölüm.

Gentamisin sülfata karşı olan advers reaksiyonlar **G1A** çimento içinde kullanılan düşük seviyeler için öngörülmemiştir. Bununla birlikte, aşağıdaki advers reaksiyonlar gentamisin sülfat öngörülen tipik daha yüksek dozlarla ilişkilendirilmiştir.

- nörotoksisite -
- irreversibl işitme kaybı dahil hem vestibüler hem de işitme ototoksitesi olarak görülür,
- uyuşma
- cildin karıncalanması
- kas seğirmesi
- kasılmalar
- nefrotoksisite -
- önceden var olan böbrek yetmezliği olan hastalarda olağan,
- böbrek fonksiyonları normal olan tavsiye edilenden daha uzun süreli veya daha yüksek dozlarda aminoglikozid kullanılan hastalarda da,
- semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıkabilir.

Bazı klinik çalışmalar, kalça ve/veya diz artroplastisinde klinik başarısızlığın sorumlusu olan derin doku enfeksiyonlarının nedeni olarak metisiline ve gentamisine dirençli Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis suşları referans göstermektedir.

Hastalar, Gentamisin eklenen kemik çimentosu uygulanması durumunda oluşabilecek olası komplikasyonlar ve belirtilen olası riskler hakkında hekim tarafından bilgilendirilmelidir. Hasta, sonuçları azaltmak amacıyla alınacak önlemler hakkında da bilgilendirilmelidir.

Kullanım şekli

G1A kemik çimentosunun hazırlanması ve uygulanması dört temporal aşamada gerçekleştirilir:

- karıştırma
- bekleme (çimento eldivenlere yapışır)
- uygulama (çimento sıvı harç durumundadır, yapışmaz ve elleçlenebilir, spatula kullanılarak uygulanabilir veya enjekte edilebilir)
- katılaşma (implante edilmeyen çimento, elleçlemek veya enjekte etmek için aşırı yapışkandır; bu aşamada implante edilmiş olan çimento katılaşmasını tamamlar).

Aşama II ila IV arasında geçen süre, bileşenlerin sıcaklığına ve ortamın sıcaklığı ve nemine bağlıdır. Yüksek sıcaklıklar, katılaşma süresini artırırken düşük sıcaklıklar süreyi azaltır (bkz. şekil 1). Seçilen uygulama tipine göre uygun konteynerde karışımı hazırlayın (manuel ya da şırınga kullanarak).

Çimentonun hazırlanması:

- Toz haldeki bileşenin dış koruyucu alüminyum torbası, açılabilir dış torbası ve sıvı bileşenin bulunduğu ampulün kapatıldığı blister, steril alanda çalışmayan bir hemşire tarafından açılması gerekir. Toz haldeki bileşeni içeren iç torba ve sıvı bileşeni içeren steril ampul aseptik koşullarda steril çalışma alanına transfer edilir.
- Parmak koruyucudaki kısıtlamayı serbest bırakarak ve en geniş olduğu yerde kafayı tutarak sıvı bileşeni içeren steril ampulü açın ve içeriğin tamamını karışıma uygun temiz, steril, kuru ve inert (örneğin cam, seramik, paslanmaz çelik veya reaktif olmayan plastik) malzemeden yapılmış bir kap içine boşaltın. Cam parçalarının konteynere düşmesini önlemek için ampulü konteyner üzerinde kırmayın.
- Tozu içeren steril torba (veya poşet) steril bir makasla açılır ve tüm içerik karışım kabına boşaltılır.
- Kemik çimentosunun standart bir dozu, ampuldeki tüm sıvı içeriğin toz haldeki bileşen torbasındaki tüm içerik ile karıştırılarak hazırlanır. Toz torbasının alabileceğinden daha fazlasını içeren birden fazla ampulün karıştırılmasına ve toz torbası ya da ampul içeriğinin bir kısmının kullanılmasına izin verilmez. Her bir dozu ayrı ayrı işleyin. Olası her tür yeniden kullanım gibi izin verilmeyen işlemler, hem hazırlık aşamasında hem de implant sonrasında çimentonun fiziko kimyasal özelliklerini önemli ölçüde olumsuz etkiler, çimentonun sterilliğini riske atabilir ve enfeksiyon ve sepsisler gibi hastaya yönelik ciddi risklere yol açabilir. Klinik kullanım için gerekli çimento karışım miktarı, cerrah tarafından duruma göre belirlenir.

Karıştırma ve manuel uygulama:

- **G1A**, manuel olarak uygulanabilir. Cerrah, cerrahi işleme devam etmek amacıyla çimentonun ne zaman uygun viskozitede olduğuna karar vermek için klinik görüşünü kullanmalıdır.
- Çimento, özenle ve havanın içeride tutulmasını en aza indirmek için dikkatle karıştırılır. Kemik çimentosunu karıştırma veya uygulama cihazı kullanıldığında üretici talimatları ve uyarıları dikkatle gözden geçirilmelidir. Bir dakika boyunca devam ederek düzenli ve yavaş bir şekilde karıştırın. Belirtilen karıştırma süresini asla aşmayın.
- Viskozite, polimerizasyon işleminin ilerlemesiyle, yani aşama II ila IV arasında geçen sürede gittikçe artar. II. aşamanın (bekleme aşaması) tamamlanmasını bekledikten sonra, çimento harç durumuna geldiğinde (uygulama aşaması) uygulamaya başlayın. Kullanılan erişim cihazları ve şırınga üreticisinin talimatlarını takip edin.
- Harç hazırlandıktan sonra cerrah, malzemenin eldivene yapışmaması için beklemelidir. Sonra çimento eldivenli ellere alınır ve iyice yoğrulur. Hastanın kan basıncında düşüşe yol açabileceği için çimentonun erken

yerleştirilmesinden kaçınmak esastır. Bunu önlemek için çimentonun başlangıçtaki parlak efekte göre opak görünüm aldığını gözlemlemek gerekir.

Çimentonun uygulama ve protezin takılma zamanı cerrahin takdirine ve kullanılan cerrahi prosedüre bağlıdır.

- İmplantın takılması kemik/eklem ve ilgili protez tipine göre uygun bir anda yapılmalıdır. Genellikle, implantın takılması, implantın aşırı dislokasyonuna dayanabilmesi için çimento yeterli viskoziteye ulaşana kadar geciktirilmelidir. Ancak, çimentonun fazla katılaşmasından dolayı prosedürün tamamlanamama riski olduğu için implantın takılması aşırı geciktirilmemelidir.
- Takılmasından sonra, implant, hareketi önlemek için ilgili pozisyonda sıkıca ve çimento katılaşınca kadar bastırılarak tutulmalıdır. Fazla kemik çimentosu, çimento tamamen sertleşmeden önce temizlenmelidir.
- İşleme özellikleri ve polimerizasyon süresi ortam sıcaklığından etkilenir. Kılavuz grafikler için prospektüsün sonuna bakın (Not: Kullanım grafikleri verileri kontrollü laboratuvar koşullarından elde edilmiştir).

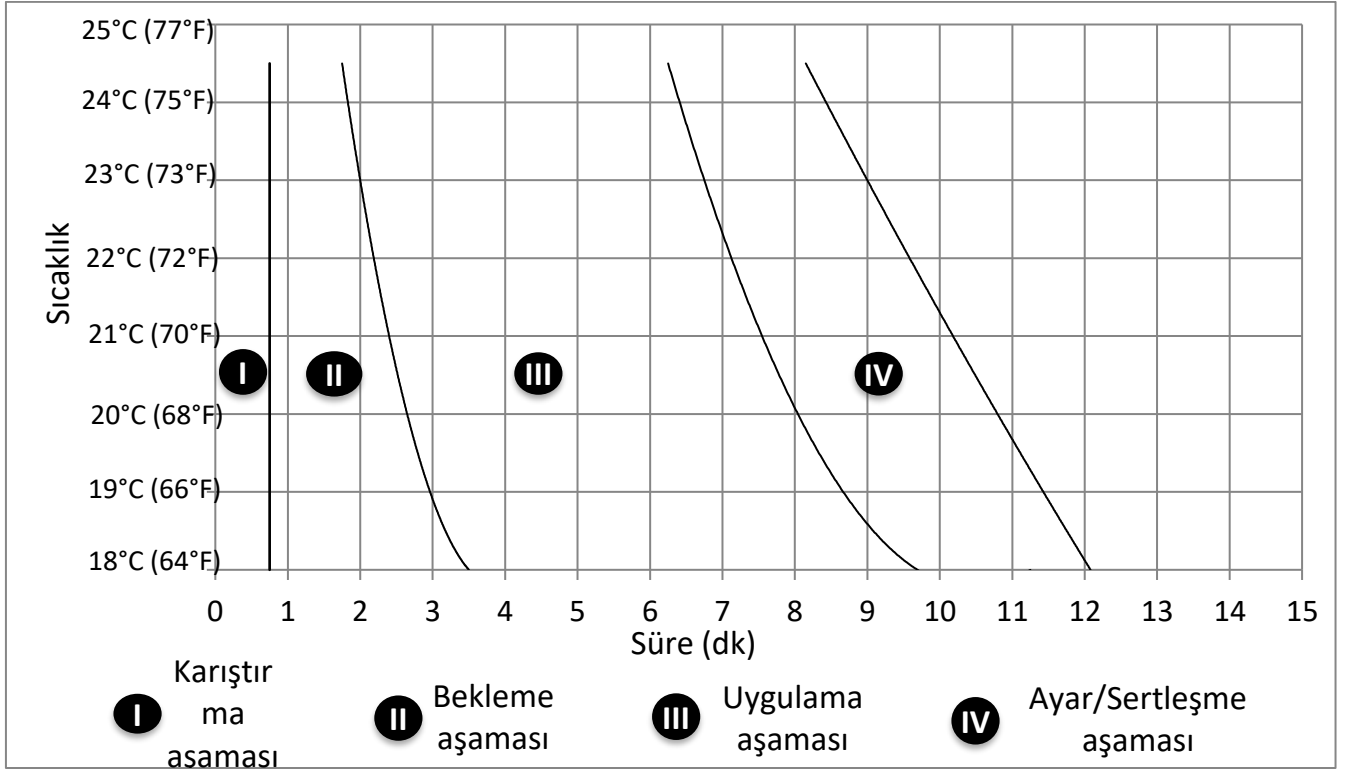
Saklama

- Kapalı ambalajı en fazla 25°C (77°F) sıcaklıkta saklayın ve monomer sıvının erken polimerizasyonunu önlemek için ışıktan koruyun.
- Ürünü son kullanma tarihi geçtikten sonra kullanmayın.
- Kullanılmayan ancak açılmış ve hasar görmüş ambalajlardaki içeriği kullanmayın.

İmha

Süresi geçmiş, kullanılmaz durumdaki ya da hasar görmüş **G1A** ambalajlarını, bu özel tıbbi atık tipine göre belirlenmiş ve geçerli olan kural ve prosedürleri takip ederek imha edin.

CE 0344



Şek.1 Ortam sıcaklığına göre karıştırma, bekleme, uygulama ve polimerizasyon/katılaşma süreleri tablosu.

Tabloda belirtilen süreler 50 ± 10 bağıl nem ile yapılan testlerde elde edilmiştir.

Süreler yaklaşıktır ve cerrahi tekniğe ve karıştırma/dağıtım sistemine bağlı olarak göre daha az veya fazla olabilir.

Popis prostředku

G1A kostní cement je samotvrdnoucí radiopákní cement na bázi polymethylmethakrylátu, který se používá k zajištění kovové nebo polymerní protézy do živé kosti při revizním výkonu artroplastiky, jako je náhrada kyčelního kloubu, náhrada kolenního kloubu, a náhrada jiných kloubů, specificky určených pro pacienty:

- kde obecné nebo místní stavy naznačují zvýšené riziko infekce
- s narušeným obecným stavem (podvýživa, diabetes, systémové infekce, ...) to
- s potřebou revize kyčelních nebo jiných kloubních náhrad, kde se vyvinula lokální infekce.

Obsahuje a uvolňuje aminoglykosidové antibiotikum gentamicin, které chrání vytvrzený cement a sousední tkáň před kontaminací mikroby citlivými na gentamicin.

Kostní cement nemá žádné vlastní adhezní vlastnosti; jeho fungování závisí na vzájemném mechanickém spojení mezi nepravidelným kostním povrchem a kloubní náhradou.

Kostní cement se dodává jako dvoukomponentní systém, sestávající ze samostatných, sterilních kapalných a práškových složek, které se smíchají za účelem výroby cementu.

Kapalná složka je sterilizována membránovou filtrací a je asepticky naplněna do sterilní skleněné ampule. Ampule je umístěna v zataveném blistru, který je sterilizován za použití ethylenoxidu. Prášková složka je zabalena v polyethylenovém sáčku, v dalším spleném sáčku a je sterilizována gama zářením. Sterilní prášková složka je dodávána uvnitř vnějšího ochranného nesterilního laminovaného foliového sáčku. Výrobní a balicí proces složek cementu **G1A** se provádí za přísně dodržovaných postupů dodržování kvality v kontrolovaném prostředí, které odpovídá platným mezinárodním normám.

G1A kostní cement je cement standardní viskozity, určený především pro manuální aplikaci. Lékař musí použít svůj klinický úsudek, aby rozhodl, kdy je viskozita cementu vhodná pro pokračování v chirurgickém zákroku.

Přípravu, manipulaci an aplikaci kostního cementu **G1A** smí provádět pouze kvalifikovaný zdravotnický personál, specificky zaškolený v postupu a pod přímým dohledem lékaře odpovědného za tento postup.

Výrobce nenese žádnou odpovědnost za použití kostního cementu **G1A** v případech, které nesplňují jasně stanovené určené použití nebo za použití kostních cementů **G1A** osobami, které nejsou dostatečně kvalifikované a vyškolené.

G1A kostní cement je k dispozici ve dvou různých baleních: **G1A 20** a **G1A 40**, které se liší v závislosti na množství prášku a kapaliny v balení.

Obsah balení	20	40
Hmotnost práškové složky (g)	20,50	41,00
Množství kapalných složek (ml)	9,14	18,29

Složení

Kvalitativní a kvantitativní složení kostního cementu **G1A** je specifikováno v následujících tabulkách

Složení práškové složky (% w/w)	
Polymethylmethakrylát	86,64 ± 4,33
Benzoylperoxid	1,16 ± 0,19
Síran barnatý	9,76 ± 0,49
Gentamicin sulfát	2,44 ± 0,24

Složení kapalných složek (% w/w)	
Methylmethakrylát	97,50 ± 4,88
N,N dimethyl-p-toluidin	2,50 ± 0,13
Metylether Hydrochinonu	50 ± 5 ppm

Obsah gentamicinu

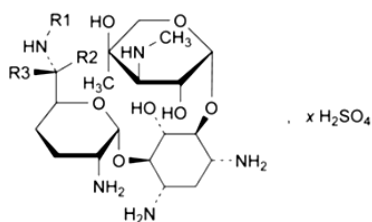
Velikost balení	20	40
Gentamicin (g)	0,3	0,6

Určené použití

Kostní cement **G1A** je indikován pro použití ve druhé fázi dvoustupňové revize pro celkovou artroplastiku kloubů po zbavení počáteční infekce. **G1A** není určen k žádnému jinému použití, než je uvedeno.

Mikrobiologický přehled

Gentamicin sulfát je širokospektrální, ve vodě rozpustné antibiotikum, patřící do skupiny aminoglykosidů. Vyrábí se fermentačním procesem a skládá se ze směsi příbuzných gentamicinových složek. Hlavními složkami jsou gentaminy C1, C1a, C2 a C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Molekulární hmotnost:

Gentamicin C1: 477.61

Gentamicin C1a: 449.55

Gentamicin C2: 463.58

Gentamicin C2a: 463.58

Gentamicin C2b: 463.58

Obsah gentamicinů:

Gentamicin C1: 25.0 - 45.0%

Gentamicin C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamicin C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Příměsi:

Obvykle se ve farmaceutickém preparátu gentamicinu nachází i menší množství aminoglykosidů.

Potenciální příměsi vznikající z výrobního procesu

zahrnují garamin, sisomicin a gentamicin B1.

Gentamicin sulfát splňuje požadavky monografie Evropského lékopisu.

Mechanismus účinku: Baktericidní účinek gentamicinu se přičítá jeho schopnosti inhibovat syntézu bílkovin. Gentamicin se nejprve váže na vnější membránu buňky a vytváří vodní kanály umožňující přítok Gentamicinu přes vnitřní membránu přenosem elektronů. Jakmile je uvnitř membrány, změní se propustnost bakteriální buněčné membrány a genetický kód se nesprávně přečte. Buněčná smrt je přímo přičítána interferenci syntézy bílkovin za účelem zablokování iniciace a další translace v důsledku předčasného ukončení a začlenění nesprávných aminokyselin. Síla tohoto účinku závisí na koncentraci Gentamicinu.

Farmakokinetika (včetně absorpce a metabolismu):

Gentamicin se špatně vstřebává prostřednictvím perorálního podání a obvykle se podává parenterálně. Tento lék je rozpustný ve vodě, hromadí se v ledvinách a má nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny (<20%). Neexistují

žádné důkazy o metabolizaci gentamicinu. Eliminace je téměř výlučně prostřednictvím glomerulární filtrace v ledvinách před vyloučením močí v téměř nezměněné formě. Ve srovnání s intramuskulárním podáváním jsou hladiny systémové koncentrace s kostním cementem nízké, obvykle je maximální hodnota <1 µg / ml (<10%). Po sedmi dnech o podávání neexistují detekovatelné systémové hladiny. Hladiny gentamicinu v moči po použití kostního cementu jsou v rozmezí o 10 µg / ml na počátku do 1-2 mg / ml po sedmi dnech.

Farmakodynamika a spektrum aktivity gentamicinu:

Jeho baktericidní účinek je vyjádřen mechanismem jeho působení. Uvedený rozsah minimální inhibiční koncentrace (MIC) je 0,06 až 8 mg / ml. Gentamicin se ukázal jako účinný proti mnoha kmenům aerobních gramnegativních bakterií a prokázal, že nemá příliš velký účinek na anaerobní bakterie, houby nebo kvasinky. Grampozitivní bakterie jsou méně citlivé, s výjimkou *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*, dvou důležitých kmenů při chirurgické implantaci prostředků. Gentamicin je aktivní in vitro proti více než 90% kmenů *S. aureus* a 75% *S. epidermidis*. Byly identifikovány některé rezistentní kmeny *Staphylococcus*. Gentamicin je účinný proti *P. aeruginosa*, jiné časté příčině infekcí kostí a kloubů. Ukázalo se, že gentamicin je účinný proti kmenům *Staphylococcus*, citlivým na meticilin, ale není účinný proti kmenům druhu *Staphylococcus* rezistentních vůči meticilinu. Druhy *Staphylococcus* představují většinu příčin infekcí, spojených s ortopedickými implantáty. Gentamicin není účinný proti druhům *Streptococcus* a anaerobním bakteriím. Prohlášení, vztahující se na Gentamicin, včetně mechanismu jeho účinku a antibakteriální funkce kostních cementů s obsahem Gentamicinu nebyla klinicky prokázána. Kostní cementy s obsahem Gentamicinu neprokázaly klinicky aktivní účinek proti výše uvedeným kmenům organismů.

Kontraindikace

Použití přípravku **G1A** je kontraindikováno:

- v případě aktivní nebo neúplně ošetřené infekce na místě, kde má být aplikován kostní cement;
- v případě přítomnosti Myasthenia Gravis;
- u pacientů s přecitlivělostí na gentamicin nebo jiné aminoglykosidy, na kontrastní látku (síran barnatý) nebo na kteroukoli jinou složku kostního cementu. Anamnéza přecitlivělosti nebo závažných toxických reakcí na aminoglykosidy může také kontraindikovat použití jakéhokoli jiného aminoglykosidu včetně gentamicinu a to kvůli známé křížové citlivosti pacientů na léky v této třídě nebo na kteroukoli jinou složku cementu;
- během těhotenství, nebo kojení;
- v případě závažné renální insuficience;
- v případě metabolických poruch;
- v případě, kdy ztráta svalstva, nebo neuromuskulární poškození v postižené končetině způsobí, že by chirurgický zákrok nebyl odůvodněný.

Upozornění / Varování

Příprava kostního cementu:

- Před použitím kostního cementu **G1A** pečlivě zkontrolujte ochranný obal a ujistěte se, zda nedošlo k poškození, které by molo narušit sterilitu obsahu.
- Kostní cement **G1A** je dodáván sterilní a pouze pro jedno použití. Nepoužívejte opakovaně. Nepokoušejte se opakovaně sterilizovat žádnou ze složek cementu.
- Ujistěte se, že vnitřní obaly a součásti nejsou poškozeny. Prášek by měl být konzistentní (žádné aglomerace) a neměl by být nažloutlé, ani hnědé barvy. Obsah ampule by měl vypadat jako kapalina s nízkou viskozitou. Nepoužívejte kapalný monomer, jestliže se jeví hustší nebo vykazuje známky předčasné polymerace. Vždy před zahájením přípravy zkontrolujte stav kapalného monomeru. Výrobek nepoužívejte, pokud je prášek nažloutlé, nebo nahnědlé barvy, nebo pokud je kapalina sirupovité konzistence. To může znamenat, že produkt nebyl správně uskladněn.
- Dávku připravíte smícháním celého obsahu sáčku s práškem s veškerou monomerní kapalinou v ampuli. Požadované množství cementové hmoty se určuje podle konkrétního chirurgického zákroku a závisí také na použité technice. Před zahájením operace by měla být k dispozici alespoň jedno další balení **G1A**. Maximální doporučená dávka cementu by měla být omezena následovně:

Velikost balení	Počet ks balení
G1A 20	6
G1A 40	3

- Vnější ochranný obal z hliníkové fólie a v něm umístěný slepený obal jsou nesterilními obaly a nesmí být přenášeny do sterilního pole.
- Po otevření obalu je povinností a zodpovědností operátora používat aseptickou manipulační techniku. Jakákoli chyba při manipulaci a během přenosu do sterilního pole může mít vliv na sterilitu kostního cementu, sterilitu chirurgického zákroku a na riziko závažných komplikací pro pacienta, jako jsou infekce a sepse, dokonce i se smrtelným následkem.
- Chirurg by se měl pomocí specifické odborné přípravy a zkušeností důkladně seznámit s vlastnostmi antibiotických kostních cementů, se způsobem manipulace a s jejich aplikací. Uživatel je doporučeno, aby před prvním použitím zkušebně míchal, manipuloval a zavedl **G1A** v podmínkách podobných prostředí operačního sálu. Podrobné znalosti jsou nezbytné i z hlediska míchacích prostředků a injekčních stříkaček, používaných pro aplikaci cementu. Vzhledem k tomu, že charakteristiky manipulace a vytvrzování těchto cementů se mění v závislosti na teplotě a technice míchání, jsou lépe zhodnoceny na základě dosažených zkušeností chirurga.

- Charakteristiku zpracování a dobu tuhnutí kostních cementů ovlivňuje:

- teplota
- vlhkost
- vakuové míchání

- Pokyny, týkající se klinické manipulační doby a tvrdnutí v závislosti na teplotě jsou uvedeny v grafech na konci této příbalové informace
- Ruční zpracování cementu a tělesná teplota snižují konečný čas ztuhnutí.
- Změny vlhkosti ovlivní charakteristiky zpracovatelnosti cementu a jeho dobu tuhnutí.
- Změny doby tuhnutí cementu je možné minimalizovat doporučeným způsobem skladování cementu.
- Chirurg by se měl před použitím seznámit s účinky různých způsobů míchání cementu, s charakteristikami zpracovatelnosti a časy tvrdnutí cementu prostřednictvím simulace použití prováděním postupů, odpovídajících plánovaným zákrokům. Vakuové míchání může značně urychlit dobu tvrdnutí produktu.

Manipulace s kapalným monomerním:

- Vzhledem k tomu, že kapalný monomer je vysoce těkavý a hořlavý, musí být operační sál dostatečně větrán, aby se dosáhlo odstranění co největšího množství výparů monomeru. Jsou zaznamenány případy vznícení monomerních výparů, způsobené použitím elektroauterizačních přístrojů v blízkosti čerstvě implantovaných kostních cementů.
- Při míchání obou složek cementu je nutné dbát zvýšené opatrnosti a zabránit nadměrnému vystavení koncentrovaným výparům monomeru, které mohou vyvolat: podráždění dýchacích cest, očí a případně poškození jater; kontaktní dermatitidu. Pokud dojde ke kontaktu kapalných složek s očima, vypláchněte oči dostatečným množstvím vody.
- Koncentrované páry kapalných složek mohou mít nežádoucí účinky pro osoby s kontaktními čočkami. Vzhledem k tomu, že měkké kontaktní čočky propouštějí kapaliny a plyny, nesmějí se používat na operačním sále, pokud se používá methylnmethakrylát.
- Metylnmethakrylát způsobuje přecitlivělost u vnímavých osob, což může vést k anafylaktické reakci.
- Kapalná složka kostního cementu je silné rozpouštědlo lipidů. Tato kapalná složka nesmí přijít do kontaktu s chirurgickými rukavicemi. Současné použití druhého páru a přísné dodržování pokynů pro míchání může snížit možnost reakcí z přecitlivělosti a kontaktní dermatitidy. Rukavice vyrobené z PVP (polyethylenu, kopolymer ethylen vinylalkoholu, polyethylenu) a rukavice Viton® / butyl vykazují dobrou dlouhodobou ochranu. Z bezpečnostních důvodů se doporučuje použít současně dva páry rukavic, např. polyetylenové chirurgické rukavice na vnitřní pár standardních latexových chirurgických rukavic. Současné použití dvou párů latexových nebo polystyren-butadienových

rukavic je nedostatečné. Ohledně typu rukavic, vhodných pro dané využití si vyžádejte informace u vašeho dodavatele.

Aplikace kostního cementu:

- **G1A** kostní cement není určen pro rutinní použití nebo jako alternativa k systémovým antibiotikům v případě infekce artroplastiky.
- Klinické studie ukazují nutnost striktního dodržování aseptických chirurgických postupů. Jakákoli hluboká infekce chirurgické rány představuje vážné riziko a ovlivní úspěšný výsledek. Hluboká infekce představuje závažnou pooperační komplikaci a může vyžadovat úplné odstranění vloženého kostního cementu. Hluboká infekce může být latentní a nemusí se projevit ani několik let po operaci.
- Pacienti by měli být pečlivě sledováni kvůli jakékoliv změně krevního tlaku během a bezprostředně po aplikaci kostního cementu. Nežádoucí reakce pacientů postihující kardiovaskulární systém, které byly spojeny s použitím kostních cementů, včetně těchto: hypotenze, hypoxemie, srdeční arytmie, bronchospasmus, zástava srdce, infarkt myokardu, plicní embolie, cévní mozková příhoda a možné úmrtí. Hypotenzní reakce se vyskytly v době mezi 10 a 165 sekundami po aplikaci kostního cementu; trvaly 30 sekund až 5 nebo více minut. Některé vedly k zástavě srdce. Při aplikaci kostního cementu a umístění implantátu je nutné zamezit nadměrnému přetlakování kostního cementu, aby se minimalizovalo riziko vzniku plicní embolie.
- Příprava dutiny v kostní dřeni vede k tomu, že dřeň vstupuje do krevního oběhu. Před aplikací kostního cementu do kosti musí být dutina důkladně vyčištěna kartáčováním a výplachem (laváž), aby došlo k odstranění tuku, dřene a dalších nečistot. Dutina by měla být udržována co nejsušší, aby se zabránilo smíchání krve a kostních úlomků s cementem. Důkladné vyčištění kosti snižuje riziko vniknutí kostní tkáně do cévního systému během aplikace kostního cementu a jeho následného stlačení. Vylučování kostní dřene bylo spojeno s výskytem plicních embolií a bylo zjištěno, že toto riziko je zvýšené u pacientů s vysoce osteoporózní kostí a u pacientů s diagnostikovanou zlomeninou krčku femuru. Vystužení dutiny může mít při zavádění kostního cementu podobné účinky na střední arteriální tlak. Pokud je cement zaveden digitálně, dutiny dřene by měly být vyprázdněny.
- Použití akrylátového kostního cementu je třeba zvážit u pacientů:
 - s diagnostikovanou zlomeninou krčku femuru, kde některá publikovaná literatura uvádí, že existuje potenciál pro vyšší riziko úmrtí ve srovnání s necementovanými technikami;
 - starších, nebo dehydrovaných.
- Nedostatečná fixace, nebo neočekávané pooperační příhody mohou ovlivnit rozhraní mezi cementem a kostí a může dojít k mikropohybům cementu proti povrchu kostí, s nímž je cement v kontaktu. Mezi cementem a kostí se může

vyvinout vláknitá tkáňová vrstva. Doporučuje se dlouhodobé pravidelné sledování všech pacientů.

- Protéza, která má být implantována, musí být kompatibilní s použitým kostním cementem
- Dokončení polymerace cementu proběhne u pacienta a jedná se o exotermickou reakci se značným uvolněním tepla. Dlouhodobé účinky tepla vzniklého in situ nebyly dosud stanoveny.

Inkompatibilita

- Do kostního cementu nesmějí být přidávány vodní roztoky (např. roztoky obsahující antibiotika), protože mají značně nepříznivý účinek na fyzikální a mechanické vlastnosti cementu.

Farmakologické bezpečnostní opatření / varování specifické pro gentamicin:

- Prodloužené expozice gentamicinu in situ mohou vyvolat kmeny odolné vůči antibiotikům. Tento cement může být proto nevhodný pro revize, pokud byl v předchozím chirurgickém zákroku použitý cement s gentamycinem.
- U pacientů s dřívějšími infekcemi, u nichž byly bakterie rezistentní na gentamicin, může být pozorována zvýšená rezistence vůči antibiotikům.
- V některých nemocnicích se vyskytla rezistence na gentamicin, která byla nejčastěji způsobena změnou aminoglykosidu zprostředkovanou plasmidem. **G1A** kostní cementy mohou být účinné vůči kmenům *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* citlivým na meticilin, ale nejsou tak účinné proti kmenům těchto organismů rezistentním na meticilin.
- Nejčastějším toxickým účinkem gentamicinu je ototoxicita a nefrotoxicita. Tyto toxické účinky jsou závislé na koncentraci. Bylo prokázáno, že gentamicin inhibuje syntézu bílkovin, což způsobuje nefrotoxicitu a ototoxicitu s frekvencí <26% a 2-3%. Nefrotoxicita se může klinicky projevit zvýšením kreatininu v séru, zvýšením BUN a sníženým clearantem kreatininu. Při vysokých koncentracích byl gentamicin spojen s potlačením enzymů D během glykolýzy, což bylo důsledkem špatného využití glukózy a deplece glykogenu. Selektivní akumulace ve vestibulární a kochleární tkáni může vést k ototoxicitě, která může být nevratná. Neuromuskulární blokáda pozorovaná při použití gentamicinu je přičítána potenciování nedepolarizujících blokátorů. Tato aktivita je zhoršena v anestezii a je zvláštním problémem u pacientů s myasthenií. U studií na zvířatech bylo prokázáno, že tento lék způsobuje neonatální poškození ledvin.
- U pacientů s poruchou funkce ledvin, starších osob a u pacientů užívajících současně nefrotoxické léky je třeba vážně zvážit použití kostních cementů **G1A** vzhledem k možnosti nefrotoxicity a ototoxicity.
- S užíváním gentamicinového kostního cementu souvisejí možné alergické reakce. U pacientů léčených systémovou léčbou gentamicinem byly hlášeny závažné alergické reakce, včetně anafylaxe a dermatologických reakcí včetně exfoliativní dermatitidy, toxické epidermální nekrolýzy, multiformního erytému a Stevens-Johnsonova syndromu. Ačkoli vzácně, byla hlášena úmrtí.

- Další možné nežádoucí účinky, které mohou nastat při užívání gentamicinu zahrnují hypomagneziémii při prodloužené léčbě, kolitidu spojenou s antibiotiky, nevolnost, zvracení, vyrážku a poškození ledvin.
- Potenciální alergenní nečistoty vznikající při výrobě gentamicinu obsahují garamin, sisomicin a gentamicin B1.

Bezpečnostní opatření během těhotenství, kojení a u dětí.

- Bezpečnost a účinnost antibiotických kostních cementů **G1A** u těhotných žen nebo u dětí dosud nebyla stanovena. **G1A** antibiotické kostní cementy by neměly být užívány během první třetiny těhotenství a během zbytku těhotenství by se měly používat pouze v případě život ohrožujících onemocnění. Neexistuje dostatek údajů o použití gentamicinu u těhotných žen, aby se vyhodnotila jakákoli možná škodlivost. Aminoglykosidy procházejí placentární bariérou. Ototoxicitu plodu nelze vyloučit. Po prenatální expozici streptomycinu byla v dětském věku hlášena nevratná bilaterální kongenitální ztráta sluchu. Ztráta sluchu byla zdokumentována také u několika dalších aminoglykosidů. Vzhledem ke koncentraci gentamicinu ledvinách plodu je nefrotoxicita potenciálním nebezpečím. Studie na zvířatech prokázaly ototoxicitu a nefrotoxicitu po prenatální expozici Gentamicinu / aminoglykosidů. Z těchto důvodů není používání **G1A** během těhotenství doporučeno a mělo by být eliminováno a doporučuje se pouze v případě, že přínos pro matku převažuje nad možným rizikem pro dítě.
- Kojení. Gentamicin se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Z důvodu zvýšené střešní permeability u novorozenců nelze vyloučit hromadění Gentamicinu a ototoxicitu. Z tohoto důvodu by měl být před použitím **G1A** v průběhu laktace zvážěn přínos pro matku a potenciální riziko pro dítě.
- kostní cementy s antibiotickou clonou **G1A** by měly být u dětí používány pouze k záchraně končetin, pokud je pravděpodobné, že žádný jiný postup neumožňuje úspěšnou léčbu.

Monitorování

U pacientů, u kterých byl použit kostní cement **G1A**, by mělo být pravidelné sledování maximálních a minimálních hladin antibiotika, sérových elektrolytů, sérových renálních funkcí, analýz moči a audiogramů (u starších a / nebo dehydratovaných pacientů, u kterých je vyšší riziko nežádoucích účinků při užití gentamicinu).

Interakce s jinými léčivy

Je třeba vzít v úvahu podávání ototoxických nebo nefrotoxických léků souběžně nebo ihned po použití kostního cementu **G1A**. To se týká zejména starších pacientů.

Použití kostního cementu **G1A** by mělo být vyloučeno při následujících léčbách:

- Souběžné / postupné užívání jiných neurotických / nefrotoxických antibiotik
- Jiné aminoglykosidy
- Cefaloridin
- Viomicin
- Polymyxin B
- Colistin
- Cisplatin
- Vankomycin

V případě podání svalových relaxancií na bázi éteru mohou být neuromuskulárně blokující vlastnosti gentamicinu zesíleny. To je však nepravděpodobné kvůli velmi nízkým sérovým hladinám.

Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky, některé s fatálním následkem, spojené s použitím akrylových kostních cementů, zahrnují:

- Infarkt myokardu
- Zástava srdce
- Srdeční embolie
- Cévní mozková příhoda
- Plicní embolie
- Anafylaxe

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u akrylových kostních cementů jsou:

- Přechodný pokles krevního tlaku.
- Zvýšená sérová gama-glutamyl-transpeptidáza (GGTP) o 10 dnů po operaci.
- Tromboflebitida.
- Krvácení a hematoma.
- Bolest a/nebo ztráta funkce.
- Uvolnění nebo dislokace protézy.
- Infekce povrchní nebo hluboké rány.
- Trochanterická burzitida.
- Krátkodobé nepravidlosti srdečního rytmu.
- Heterotopická nová kostní tkáň.
- Trochanterická separace.

Další potenciální nežádoucí účinky hlášené u kostních cementů jsou následující:

- Hypotenze.
- Hypoxemie.
- Srdeční arytmie.

- Bronchospasmus.
- Nežádoucí reakce tkáně.
- Pyrexie způsobená alergií na kostní cement.
- Hematurie.
- Dysurie.
- Píštěle močového měchýře.
- Lokální neuropatie.
- Místní cévní eroze a okluze.
- Přechodné zvětšení bolesti způsobené teplem uvolněným během polymerizace.
- Uskřínutí sedacího nervu v důsledku extruze kostního cementu mimo oblast zamýšlené aplikace.
- Střevní obstrukce z důvodu adheze a restrikce močového měchýře vzniklé v důsledku tepla uvolněného během polymerizace cementu.
- Možnost úmrtí.

Nepříznivé reakce na gentamicin sulfát se na nízkých úrovních používaných v kostním cementu **G1A** nepředpokládají. Nicméně následující nežádoucí účinky byly spojeny s vyššími dávkami, typickými pro předepsané dávky gentamicin sulfátu:

-Neurotoxická-

- projevuje se ototoxicitou (auditori i vestibulární), včetně nezvratné ztráty sluchu
- ztráta citu
- svědění kůže
- svalové záškuby
- křeče

-Nefrotoxická-

- obvykle u pacientů s již existujícím poškozením ledvin
- také u pacientů s normální funkcí ledvin, kterým jsou podávány aminoglykosidy po delší dobu nebo ve vyšších dávkách, než je doporučeno.
- symptomy, které se mohou projevit po ukončení léčby.

Některé klinické studie uváděly kmeny *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* jako rezistentní na methicilin a gentamicin a zodpovědné za klinické selhání artroplastiky kyčle a / nebo kolene z důvodů hlubokých tkáňových infekcí.

Pacient musí být upozorněn a přijmout potenciální rizika a komplikace související s použitím kostního cementu s Gentamicinem. Pacient musí být informován o opatřeních, která by mohla být přijata pro snížení možných negativních účinků.

Návod k použití

Příprava a aplikace kostního cementu **G1A** probíhá ve čtyřech následujících fázích:

- míchání
- čekání (v této fázi se kostní cement při dotyku lepí na rukavice);
- aplikace (v této fázi má kostní cement vzhled tekutého těsta, nelepí se a je možné s ním manipulovat, může se aplikovat injekční stříkačkou a kanylou)
- vytvrzování (v této fázi by měl být kostní cement již implantován a dokončeno jeho vytvrzení. Neimplantovaný kostní cement dosáhl v této fázi příliš vysokou viskozitu, nemůže být používán a musí být odstraněn).

Délka fází od II do IV je závislá na teplotě komponentů a teplotě a vlhkosti prostředí. Vyšší teplota urychluje vytvrzování, zatímco nižší teplota ho zpomaluje (viz obr. 1). Připravte směs v příslušném typu nádoby pro vybraný způsob aplikace (manuálně nebo stříkačkou).

Příprava cementu:

- Vnější ochranný aluminiový sáček, vnější rozleповací sáček s práškovou složkou a blistrový obal, ve kterém je ampulka s kapalnou složkou, by měly být otevřeny sálovou sestrou. Vnitřní sáček obsahující práškovou složku a sterilní ampulka obsahující kapalnou složku jsou asepticky přeneseny do sterilní operační oblasti.
- Držte hrdlo lahvičky bez použití chrániče prstů a uchopte vrchní část ampule v nejširším místě, otevřete ji a nalijte celý obsah do vhodné čisté, suché sterilní míchací nádoby vyrobené z inertního materiálu (jako je sklo, keramika, nerezová ocel nebo nereaktivní plasty). Aby nedošlo k pádu skleněných úlomků do nádoby, neotevírejte lahvičku nad mísící miskou.
- Sterilní sáček obsahující práškový komponent rozstříhnete sterilními nůžkami a celý obsah vysypte do míchací nádoby.
- Standardní dávka kostního cementu se připraví smísením celého obsahu ampule s celým obsahem sáčku s práškovou složkou. Není povoleno použít pouze část prášku nebo tekutiny, nebo smíchání obsahu většího počtu ampulí. Připravte každou dávku samostatně. Nepovolené postupy, včetně jakéhokoli druhu opětovného použití, vážně ohrožují fyzikální a chemické vlastnosti kostního cementu jak ve fázi přípravy, tak i po implantaci, mohou ohrozit sterilitu materiálu, sterilitu chirurgického zákroku a mohou znamenat riziko těžkých komplikací pro pacienta, jako jsou infekce a sepse. Množství cementu, potřebné pro klinické použití stanoví chirurg v každém jednotlivém případě.

Míchání a manuální aplikace:

- **G1A** lze aplikovat manuálně. Lékař musí použít svůj klinický úsudek, aby rozhodl, kdy je viskozita cementu vhodná pro pokračování v chirurgickém zákroku.
- Cement se důkladně promíchá, zároveň se ale pečlivě zabráňuje, aby se do cementu zachytával vzduch. Pokud

používáte míchací nebo aplikační zařízení pro chirurgické cementy, postupujte podle pokynů výrobce. Aplikujte pravidelné míchání po dobu jedné minuty, ne příliš rychle. Nepřekračujte dobu míchání.

- Viskozita postupně roste v důsledku polymerační reakce během fází II až IV. Počkejte až do dokončení fáze II (fáze čekání) a poté pokračujte v aplikaci, jakmile získá cement pastovitou konzistenci (aplikační fáze). Dodržujte pokyny výrobce stříkačky a použitého příslušenství.

- Jakmile se z cementu vytvoří těstovitá hmota, chirurg by měl počkat, dokud se cement nepřestane lepit na rukavice. Cement potom uchopte do rukavic a důkladně prohněťte. Je nezbytné předejít předčasné aplikaci cementu, protože to může vést k poklesu krevního tlaku pacienta. Aby se tomu zabránilo, je nutno sledovat vzhled cementu, povrch cementu se změní z lesklého na matný. Kromě toho by se cement již neměl lepit na chirurgické rukavice. Doba aplikace cementu a vložení protézy je na rozhodnutí chirurga a bude záviset na použitém chirurgickém postupu.

- Vložení implantátu by mělo být provedeno ve vhodné době s ohledem na dotýcnou kost / kloub a typ protézy. Obecně platí, že vložení implantátu by mělo být zpožděno, dokud cement nebude v požadovaném stupni viskozity, aby odolal nežádoucímu pohybu implantátu. Zavedení implantátu by však nemělo být příliš zpožděno, protože existuje riziko, že by postup nebylo možné dokončit kvůli nadměrnému vytvrzení cementu.

- Po zavedení musí být implantát pevně zajištěn v požadované poloze, aby se zabránilo jeho pohybu a musí na něj být vyvíjen tlak do doby, dokud cement neztvrdne. Nadbytečný kostní cement musí být odstraněn ještě předtím, než cement úplně ztuhne.

- Způsoby manipulace a časy jsou ovlivněny okolní teplotou. Seznamte se s pokyny v návodu k použití (Poznámka: tabulky s časy byly vytvořeny za kontrolovaných laboratorních podmínek).

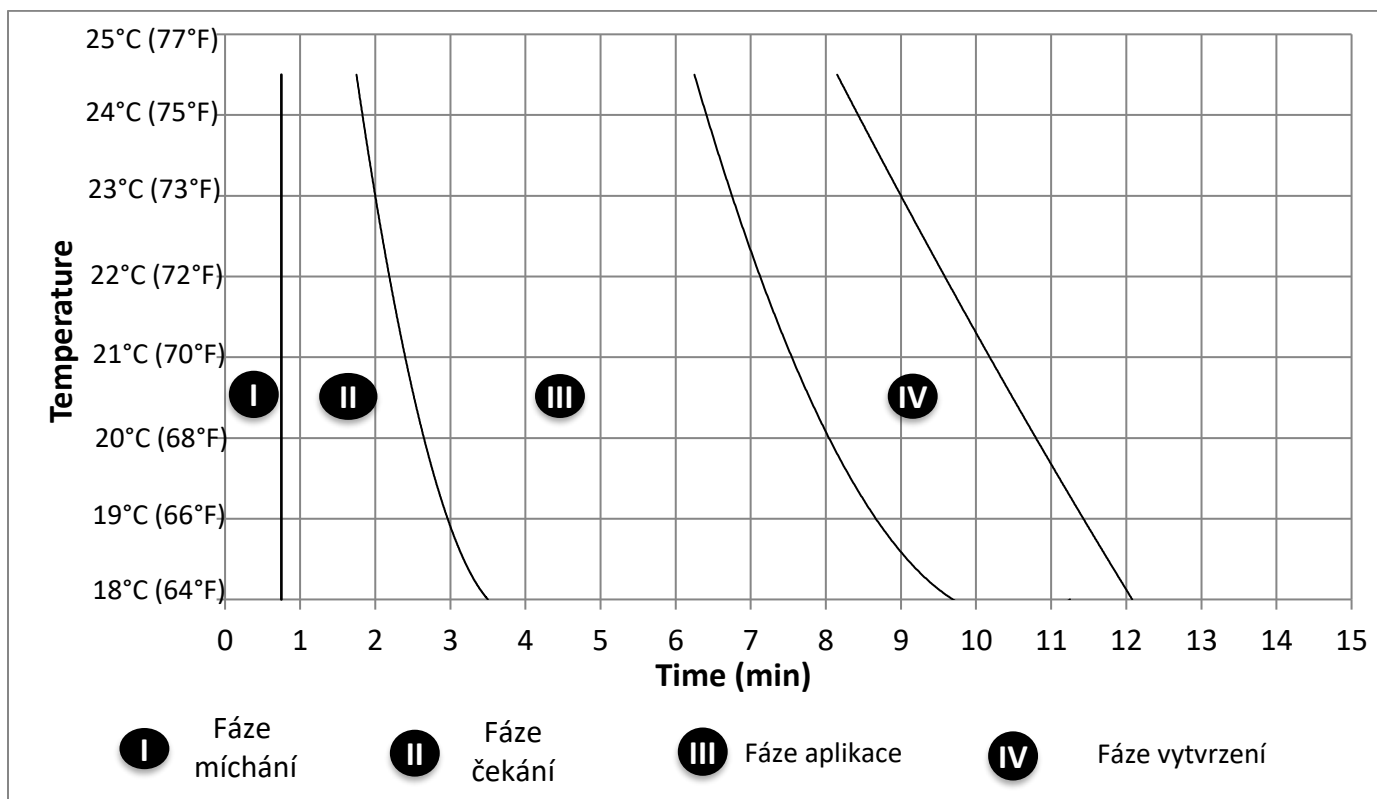
Skladování

- Uzavřené balení skladujte při maximální teplotě pod 25 °C a chraňte je před světlem, aby nedošlo k předčasné polymeraci kapalné monomerní složky.
- Nepoužívejte výrobek po uplynutí doby použitelnosti.
- Nepoužívejte výrobek, pokud je obal poškozený nebo otevřený.

Likvidace

- Expirované, nepoužitelné nebo poškozené balení kostního cementu G1A zlikvidujte podle pravidel a postupů platných pro tento typ nemocničního odpadu.

CE 0344



Obr. 1 Graf míchání, čekání, aplikace a vytvrzení jako funkce teploty okolí.

Časy uvedené v grafu byly dosaženy v provedených zkouškách při relativní vlhkosti $50 \pm 10\%$.

Časy jsou přibližné a mohou být kratší nebo delší v závislosti na chirurgické technice a použitém systému míchání / aplikace.

Device description

G1A bone cement is a self-curing, radiopaque, polymethyl methacrylate-based cement which is used for securing a metal or polymeric prosthesis to living bone in arthroplasty procedures. It contains and release the aminoglycoside antibiotic gentamicin to protect the cured cement and contiguous tissue against contamination by microbes sensitive to gentamicin.

Bone cement has no intrinsic adhesive properties but rely instead on close mechanical interlock between the irregular bone surface and the prosthesis.

The bone cement is supplied as a two-component system, consisting of separate, sterile liquid and powder components, which are mixed together at the point of use to produce the cement.

The liquid component is sterilized by membrane filtration and aseptically filled into a sterile glass ampoule. The ampoule is contained within a sealed blister pack, which is sterilized using ethylene oxide. The powder component is contained in a polyethylene bag, within a peelable pouch and is sterilized by gamma radiation. The sterile powder component is supplied within an outer, protective, non-sterile, laminated foil pouch.

G1A bone cement is a standard viscosity cement, primarily intended for manual application. The surgeon must use their clinical judgment to decide when the cement is of a suitable viscosity to allow the surgical procedure to continue.

G1A bone cement is available in two different sizes: G1A 20 and G1A 40 different for the quantity of powder and liquid provided in the packaging.

Pack size	20	40
Powder weight (g)	20,50	41,00
Liquid volume (ml)	9,14	18,29

Composition

The qualitative and quantitative composition of **G1A** bone cement is specified in the tables below:

Composition of the powder component (% w/w)	
Polymethyl Methacrylate	86,64 ± 4,33
Benzoyl Peroxide	1,16 ± 0,19
Barium Sulfate	9,76 ± 0,49
Gentamicin sulfate	2,44 ± 0,24

Composition of the liquid component (% w/w)	
Methyl Metacrylate	97,50 ± 4,88
N,N dimethyl-p-toluidine	2,50 ± 0,13
Methy Ether of Hydroquinone	50 ± 5 ppm

Gentamicin content

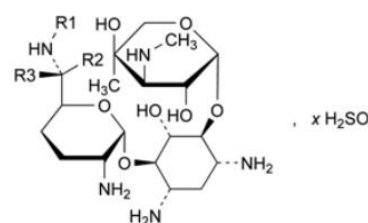
Pack size	20	40
Gentamicin base (g)	0,3	0,6

Indication for use

G1A bone cement is indicated for use in the second stage of a two-stage revision for total joint arthroplasty after the initial infection has been cleared.

Microbiology overview

Gentamicin sulfate is a broad-spectrum water-soluble antibiotic belonging to the group of aminoglycosides. It is manufactured by a fermentation process and consists of a mixture of related gentamicin components. The main constituents are gentamicins C1, C1a, C2 and C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Molecular weight:

Gentamicin C1: 477.61

Gentamicin C1a: 449.55

Gentamicin C2: 463.58

Gentamicin C2a: 463.58

Gentamicin C2b: 463.58

Composition of gentamicins:

Gentamicin C1: 25.0 - 45.0%

Gentamicin C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamicin C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Impurities:

Usually also other minor aminoglycosides are found in a pharmaceutical gentamicin preparation.

Potential impurities arising from the manufacturing process include garamine, sisomicin and gentamicin B1.

Gentamicin sulfate complies with the requirements of the monograph of the European Pharmacopoeia.

Mechanism of action: The bactericidal action of gentamicin is attributed to its ability to inhibit protein synthesis. Gentamicin initially binds to the outer membrane of the cell creating aqueous channels allowing an influx of Gentamicin across the inner membrane via electron transport. Once inside the membrane, permeability of the bacterial cell membrane is altered, and the genetic code is misread. Cellular death is directly attributed to the interference of protein synthesis from blockage of initiation and further translation to premature termination and incorporation of incorrect amino acids. The strength of this action is dependent on the concentration level of Gentamicin.

Pharmacokinetics (including absorption and metabolism): Gentamicin is absorbed poorly from oral administration and is usually administered parenterally. This drug is water-soluble, concentrates in the kidneys and has low plasma protein binding (<20%). There is no evidence of Gentamicin being metabolized. Elimination is almost exclusively via glomerular filtration in the kidneys before being excreted virtually unchanged in urine. Compared to intramuscular administration, systemic concentration levels are low with bone cement, usual maximum level being <1 µg/ml (<10%). There are no detectable systemic levels after seven days from administration. Gentamicin levels in urine after bone cement administration range from 10µg/ml initially to 1-2 µg/ml after seven days.

Pharmacodynamics and Gentamicin Activity Spectrum: Its bactericidal action is explained in the mechanism of action section. The reported range of minimum inhibitory concentration (MIC) is 0.06 to 8 µg/ml. Gentamicin has been proven to be effective against many gram-negative bacteria strains and has been shown to not have much activity on anaerobes, fungi or yeasts. Gram-positive bacteria are less sensitive, except for *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, two strains important in device implant surgery. Gentamicin is active in vitro against more than 90% of strains of *S. aureus* and 75% of *S. epidermidis*. Some resistant *Staphylococcus* strains have been identified. Gentamicin is active against *P. Aeruginosa*, other frequent cause of bone and joint infections. Gentamicin has been shown to be effective against aerobic gram negative and methicillin sensitive strains of *Staphylococcus* species but not as effective against methicillin resistant strains of *Staphylococcus* species. *Staphylococcus* species account for the majority of infected orthopaedic implant related infections. Gentamicin is not active against *Streptococcus* species and anaerobes.

The drug claims for gentamicin, including its mechanism of actions and antibacterial activities for the gentamicin containing bone cements have not been clinically proven. Gentamicin containing bone cements have not been shown clinically to be active against strains of the organisms indicated above.

Contraindications

The use of **G1A** is contraindicated:

- in presence of active or incompletely treated infection at the site where the bone cement is to be applied;
- in presence of Myasthenia Gravis;
- in patient with hypersensitivity to gentamicin or other aminoglycosides or any of the other components of the bone cement. A history of hypersensitivity or serious toxic reactions to aminoglycosides may also contraindicate the use of any other aminoglycoside including gentamicin because of the known cross-sensitivity of patients to drugs in this class or to any other of the cement components;
- during pregnancy or breast-feeding;
- in case of serious renal insufficiency;
- where the loss of musculature or neuromuscular compromise in the affected limb would render the surgical procedure unjustifiable.

Precautions/Warnings

Bone cement preparation:

- **G1A** bone cement is supplied sterile for single use only. Do not re-use. Re-sterilization of any components of the cement must not be attempted.
- Ensure the inner packages and components are undamaged. Powder should be consistent (no agglomerations) and not yellow or brown in color. The contents within the vial should appear as a low viscosity liquid. Do not use the liquid monomer if it shows any sign of thickening or premature polymerization. Always check the condition of the liquid monomer before performing the procedure. If the powder has a yellowish or brownish color or if the liquid is syrupy, do not use product. This indicates the product has not been stored properly.
- A dose is prepared by mixing the entire contents of the bag of cement powder with all the monomer liquid of an ampoule. The quantity of cement dough required depends on the specific surgical intervention and on the technique being used. At least one additional dose of **G1A** should be available before commencing the operation.
- The protective outer foil pouch and the outer peelable pouch are non-sterile and must not be transferred into the sterile field
- The surgeon should, by specific training and experience, be thoroughly familiar with the properties, handling characteristics and application of antibiotic bone cements. The user is advised to practice the entire procedure of mixing, handling and introducing **G1A** before using it for the first time. Detailed knowledge is necessary even if mixing systems and syringes are being used for application of the cement. Because the handling and curing characteristics of these cements vary with temperature and mixing technique, they are best determined by the surgeon's actual experience.

- Handling characteristics and setting time of bone cements are affected by:
 - o temperature
 - o humidity
 - o vacuum mixing
- Refer to clinical timing and usage charts at the end of this leaflet for effect of temperature on handling and setting times.
- Manual handling of the cement and body temperature will reduce the final setting time.
- Variations in humidity will affect the cement handling characteristics and setting time.
- Variations in setting time over the cement's shelf life can be minimized by storing the cement under the recommended conditions.
- The surgeon should be familiar with the effects of a particular mixing system on handling characteristics and setting time of the cement before use. Vacuum mixing can noticeably accelerate the setting time of the product.

Handling of the liquid monomer:

- As the liquid monomer is highly volatile and flammable, the operating room should be adequately ventilated to eliminate as much monomer vapor as possible. Ignition of monomer fumes caused by use of electrocautery devices in surgical sites near freshly implanted bone cements has been reported.
 - Caution should be exercised during the mixing of the two components to prevent excessive exposure to the concentrated vapors of the monomer, which may produce: irritation of the respiratory tract, eyes, and possibly the liver; contact dermatitis. If the liquid component comes into contact with the eyes, wash with copious amounts of water.
 - Concentrated vapors of the liquid component may have an adverse reaction with contact lenses. Since soft contact lenses are permeable to liquids and gases, they should be worn in the operating theater if methyl methacrylate is being used.
 - Methyl methacrylate has been demonstrated to cause hypersensitivity in susceptible persons, which may result in an anaphylactic response.
 - The liquid component of bone cement is a powerful lipid solvent. This liquid component should not be allowed to come into contact with surgical gloves. Wearing of a second pair of gloves and strict adherence to the mixing instructions may diminish the possibility of hypersensitivity reactions. Gloves made of PVP (polyethylene, ethylene vinylalcohol copolymer, polyethylene) and Viton ®/butyl gloves have proved to provide good protection over a lengthy period. For safety's sake it is recommended that two pairs of gloves be worn over one another, e.g. one polyethylene surgical glove over an inner pair of standard latex surgical gloves. The use of latex or polystyrene-butadiene gloves on their own is inadequate. Please make enquiries with your supplier to establish which gloves are suitable for such an application.
- Bone cement application:**
- **G1A** bone cement is not intended to be used routinely or as an alternative to systemic antibiotics in an infected arthroplasty.
 - Clinical studies show the need to maintain strictly aseptic surgical procedures. Any deep infection of a surgical wound is a serious risk and will affect the successful outcome of the technique. Deep wound infection is a serious post-operative complication and may require total removal of the embedded cement. Deep wound infection may be latent and not manifest itself even for several years post-operatively.
 - Patients should be carefully monitored for any change in blood pressure during and immediately following the application of bone cement. Adverse patient reactions affecting the cardiovascular system have been associated with the use of bone cements, these include hypotension, hypoxemia, cardiac arrhythmia, bronchospasm, cardiac arrest, myocardial infarction, pulmonary embolism, cerebrovascular accident and possible death. Hypotensive reactions have occurred between 10 and 165 seconds following application of bone cement; they have lasted from 30 seconds to 5 or more minutes. Some have progressed to cardiac arrest. In addition, the over-pressurization of the bone cement should be avoided during the insertion of the bone cement and the implant to minimize the occurrence of pulmonary embolism.
 - The preparation of the bone marrow cavity results in marrow contents entering the blood stream. Prior to the application of bone cement to the bone, the cavity should be thoroughly cleaned by brushing and washing (lavage) to remove fat, marrow and other debris. The cavity should be kept as dry as possible to prevent blood and debris becoming mixed with the cement. Thorough cleaning of the bone reduces the risk of marrow content being forced into the vascular system during the insertion of bone cement and subsequent pressurization. The expulsion of bone marrow has been associated with the occurrence of pulmonary embolisms, and this risk has been found to be increased in patients with highly osteoporotic bone and patients diagnosed with femoral neck fracture. Reaming of the marrow cavity can have similar effects on mean arterial pressure as the introduction of the bone cement. Marrow cavities should be vented when the cement is introduced digitally.
 - Consideration should be given to the use of acrylic bone cement in patients diagnosed with femoral neck fracture, as some published literature has indicated there is a potential for increased mortality compared with uncemented techniques.
 - Inadequate fixation or unanticipated post-operative events may affect the cement-bone interface and lead to micromotion of the cement against bone surfaces with which the cement is in contact. A fibrous tissue layer may develop between the cement and the bone. Long term follow-up is advised for all patients on a regular scheduled basis.
 - Prosthesis to be implanted must be compatible with the use of bone cement
 - The completion of cement polymerization occurs in the patient and is an exothermic reaction with considerable

liberation of heat. The long-term effects of the heat produced in situ have not yet been established.

Incompatibilities

- Aqueous solutions (e.g. ones containing antibiotics) must not be added to the bone cement because they have a considerable detrimental effect on the physical and mechanical properties of the cement.

Pharmacological precautions/warnings specific to gentamicin:

- Prolonged exposure to gentamicin in situ may induce antibiotic resistant strains. This cement, therefore, may be inappropriate for revisions if a gentamicin-laden cement had been used in a previous surgery.
- Increased antibiotic resistance may be observed in patients with previous infections where bacteria were resistant to gentamicin.
- Resistance to gentamicin has occurred in some hospitals and is most commonly due to plasmid mediated alteration of the aminoglycoside. **G1A** bone cements may be effective against methicillin-sensitive strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pidermidis* but not as effective against methicillin-resistant strains of these organisms.
- The most common toxic effects of gentamicin are ototoxicity and nephrotoxicity. These toxic effects are concentration dependent. Gentamicin has been shown to inhibit protein synthesis causing nephrotoxicity and ototoxicity with frequencies of < 26% and 2-3% respectively. Nephrotoxicity may be clinically manifested by elevated serum creatinine, elevated BUN and a lowered creatinine clearance. At high concentrations, gentamicin has been linked to enzyme suppression during glycolysis resulting from poor glucose utilization and glycogen depletion. Selective accumulation in vestibular and cochlear tissue may result in ototoxicity, which can be irreversible. Neuromuscular blockage observed with gentamicin use is attributed to the potentiation of non-depolarizing blockers. This activity is exacerbated under anesthesia and is a particular concern with patients with myasthenia. This drug has been shown to cause neonatal renal impairment in animal studies.
- The use of **G1A** bone cements in patients with renal impairment, the elderly and those receiving concomitant nephrotoxic medications should be seriously considered given the potential for nephrotoxicity and ototoxicity.
- Possible allergic reactions are related to gentamicin bone cement use. Serious allergic reactions including anaphylaxis and dermatologic reactions including exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome have been reported in patients on systemic Gentamicin therapy. Although rare, fatalities have been reported.
- Other possible side effects which can occur from the use of gentamicin include hypomagnesaemia on prolonged therapy, antibiotic associated colitis, nausea, vomiting, rash and renal impairment.

Precautions during pregnancy, breast-feeding and in children.

- The safety and effectiveness of **G1A** antibiotic bone cements in pregnant women or in children has not yet been established. **G1A** antibiotic bone cements should not be used during the first third of pregnancy, and during the rest of the pregnancy period should only be used in life-threatening illnesses. **G1A** antibiotic bone cements should only be used in children for limb preservation where no other procedure is likely to give a good chance of successful treatment.

Monitoring

Patients receiving **G1A** bone cement should be periodically monitored with peak and trough levels of the antibiotic, serum electrolytes, serum renal function, urinalysis and audiograms (in the elderly and/or dehydrated patient in whom there is a higher risk of adverse events associated with gentamicin use).

Interactions with other medications

Consideration should be given to the administration of ototoxic or nephrotoxic drugs concurrently or immediately following the use of **G1A** bone cement. This applies particularly to elderly patients.

Use of **G1A** bone cement should be avoided with the following treatments:

- Concurrent/sequential use of other neurotoxic / nephrotoxic antibiotics
- Other aminoglycosides
- Cephaloridine
- Viomycin
- Polymixin B
- Colistin
- Cisplatin
- Vancomycin

Owing to the administration of muscle relaxants and ether the neuromuscular blocking properties of gentamicin may be intensified. However, this is unlikely on account of the very low serum levels reached.

Adverse events

Serious adverse events, some with fatal outcome, associated with the use of acrylic bone cements include:

- Myocardial infarction.
- Cardiac arrest.
- Cerebrovascular accident.

- Pulmonary embolism.
- Anaphylaxis.

The most frequent adverse reactions reported with acrylic bone cements are:

- Transitory fall in blood pressure.
- Elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase (GGTP) up to 10 days post-operation.
- Thrombophlebitis.
- Hemorrhage and hematoma.
- Pain and/or loss of function.
- Loosening or displacement of the prosthesis.
- Superficial or deep wound infection.
- Trochanteric bursitis.
- Short-term cardiac conduction irregularities.
- Heterotopic new bone formation.
- Trochanteric separation.

Other potential adverse events reported for bone cements include:

- Hypoxemia.
- Cardiac arrhythmia.
- Bronchospasm.
- Adverse tissue reaction.
- Pyrexia due to allergy to the bone cement.
- Hematuria.
- Dysuria.
- Bladder fistula.
- Local neuropathy.
- Local vascular erosion and occlusion.
- Transitory worsening of pain due to heat released during polymerization.
- Delayed sciatic nerve entrapment due to extrusion of the bone cement beyond the region of its intended application.
- Intestinal obstruction because of adhesions and stricture of the ileum due to the heat released during cement polymerization.

Adverse reactions to gentamicin sulfate are not anticipated at the low levels used within **G1A** bone cement. However, the following adverse reactions have been associated with larger doses, typical of prescribed dosages of gentamicin sulfate:

Neurotoxicity -

- manifested as both auditory and vestibular ototoxicity, including irreversible hearing loss
- numbness
- skin tingling
- muscle twitching
- convulsions

Nephrotoxicity -

- usually in patients with pre-existing renal damage
- also in patients with normal renal function to whom aminoglycosides are administered for longer periods or in higher doses than recommended.
- the symptoms of which may manifest after cessation of

therapy.

Some clinical studies have referenced methicillin and gentamicin resistant strains of staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis as being responsible for clinical failures of hip and/or knee arthroplasties due to deep tissue infections.

Directions for use

Cement Preparation

- The protective outer foil pouch, the outer peelable pouch of the powder component and the blister pack enclosing the ampoule of liquid component, should be opened by a circulating nurse. The inner bag (or pouch) containing the powder component and the sterile ampoule containing the liquid component are aseptically transferred into the sterile operative area.
- The sterile bag (or pouch) containing the powder component is opened with sterile scissors and the entire contents are emptied into a suitable clean, dry, sterile mixing vessel made from an inert material (such as glass, ceramic, stainless steel, or non-reactive plastics). The sterile ampoule containing the liquid component is opened and the entire contents are emptied evenly onto the powder in the mixing vessel.
- A standard dose of bone cement is prepared by mixing the entire liquid contents of the ampoule with the entire contents of the powder bag. The amount of mixed cement required for clinical use is determined by the surgeon in each individual case.

Mixing and Digital Application

- **G1A** can be applied digitally. The surgeon must use their clinical judgement to decide when the cement is of a suitable viscosity to allow the surgical procedure to continue.
- The cement is mixed thoroughly but carefully to minimize the entrapment of air. Once a dough is formed the surgeon should wait until the cement no longer adheres to the glove. The cement can then be taken into gloved hands and kneaded thoroughly. It is vital that premature insertion of cement is avoided as this may lead to a drop in the patient's blood pressure. To avoid this, the appearance of the cement should be observed to ensure the surface has become dull as opposed to shiny. Also cement should not adhere excessively to the surgeon's gloves. The time of cement application and prosthesis insertion is at the discretion of the surgeon and will depend upon the surgical procedure used.
- Implant insertion should be carried out at a time appropriate for the bone/joint and prosthesis design concerned. In general, implant insertion should be delayed until the cement has developed a sufficient degree of viscosity to resist excessive displacement by the implant. However, implant insertion should not be delayed such that there is a risk that the procedure cannot be completed due to cement hardening.

- Following introduction the implant must be firmly held in position to avoid movement and pressurization must be maintained until the cement finally hardens. Excess bone cement must be removed before the cement has completely hardened.
- The handling characteristics and setting times are affected by ambient temperature. Please refer to the end of the instruction leaflet for guidance charts (Note: the usage charts were generated under controlled laboratory conditions).

Storage

- Store the sealed outer pack below 77°F (25°C) and protect it from light to prevent premature polymerization of the liquid monomer component.
- Do not use the product after the expiration date.

Disposal

- Dispose the expired, not usable or damaged packages of **G1A** bone cement, following rules and procedures applicable to this kind of hospital waste.

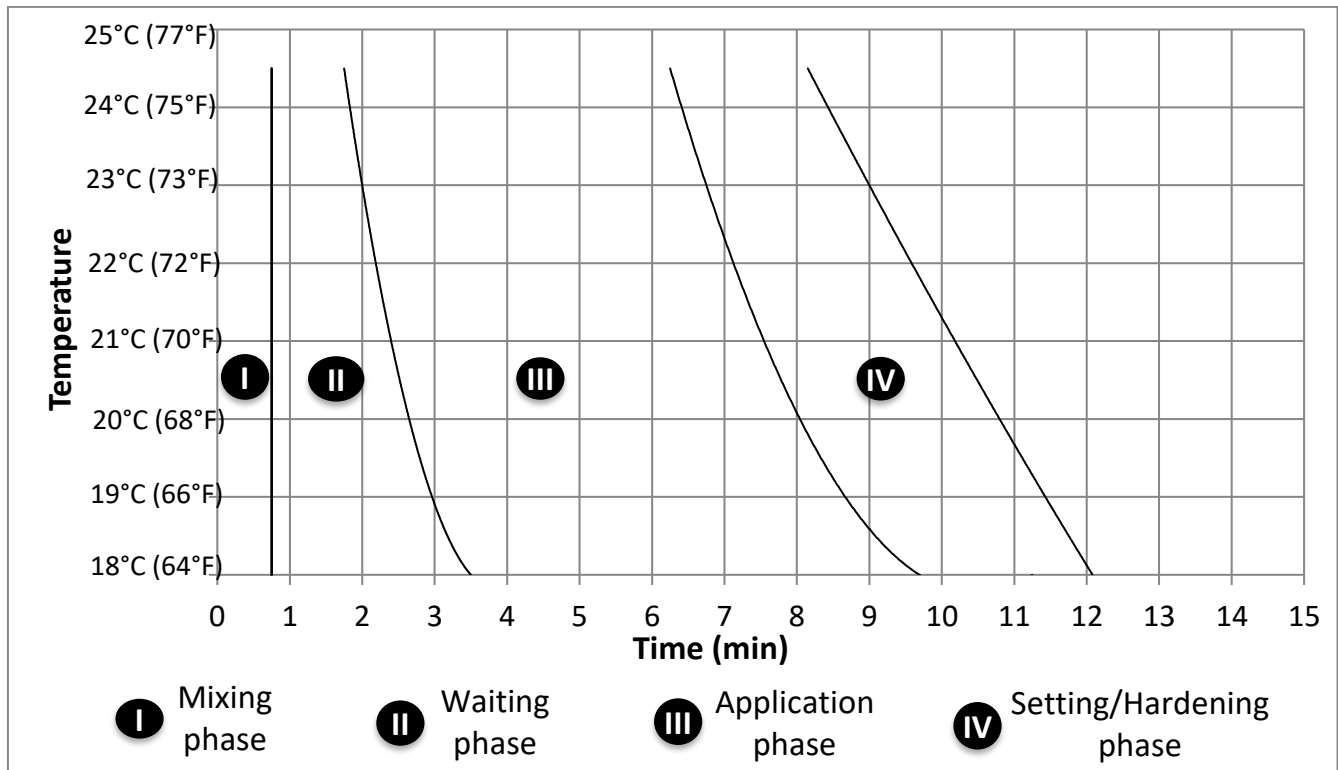


Fig.1 Chart of mixing, waiting, application and setting/hardening phases timing, as function of ambient temperature.
 Times shown in the chart were obtained by performing tests under 50 ± 10 % relative humidity.
 Times are approximations and may be shorter or longer depending on surgical technique and the mixing/delivery system used.

Описание на изделието

Костен цимент **G1A** е самополимеризиращ, рентгеноконтрастен цимент на основата на полиметилметакрилат, който се използва за фиксиране на метална или полимерна протеза за жива кост при хирургични процедури за ревизия на артропластика като тазобедрени, коленни и други стави, специално създадени за пациенти,

- когато общото или локалното състояние показват риск от инфекция,
- с компрометирано общо състояние (недохранване, диабет, системни инфекции,
- които се нуждаят от ревизия на протезата на тазобедрената става или на други стави, където се е развила локална инфекция.

Той съдържа и освобождава аминогликозидния антибиотик гентамицин за защита на полимеризирания цимент и прилежащата тъкан срещу микробно замърсяване, чувствително към гентамицин.

Костният цимент няма присъщите адхезивни свойства, но неговата функция се основава на тясното механично сцепление между неправилната костна повърхност и протезата.

Костният цимент се предлага като двукомпонентна система, състояща се от два отделни стерилни елемента, течност и прах, които се смесват по време на употребата за получаване на цимента.

Течният компонент се стерилизира чрез мембранна филтрация и се вкарва асептично в стерилна стъклена ампула. Ампулата е поставена в запечатан блистер, стерилизиран с етиленов оксид. Компонентът на прах се съдържа в полиетиленов плик, който от своя страна се поставя в отваряем плика и се стерилизира чрез гама лъчи. Стерилният компонент на прах се предлага във външен, нестерилен, плик от ламиниран алуминий. Процесът на производство и опаковане на компонентите на цимента **G1A** се осъществява чрез прилагането на строги процедури за качество в контролирана среда, отговарящи на приложимите международни стандарти.

G1A е костен цимент със стандартен вискозитет, предназначен предимно за ръчно приложение. Хирургът трябва да използва клиничната си преценка, за да реши кога циментът е с подходящ вискозитет, за да позволи процедурата да продължи.

Приготвянето, обработката и използването на цимент **G1A** могат да се извършват само от специално обучен персонал и под наблюдението на лекар хирург, специалист, отговорен за процедурата. Производителят отхвърля всякаква отговорност, произтичаща от неправилна употреба на цимента **G1A** или от използването на цимента от страна на недостатъчно квалифициран и обучен персонал.

G1A се предлага в 2 различни формата. G1A 20 и G1A 40, които се различават по количеството прах и течност, доставени в опаковката.

Формат	20	40
Тегло прах (g)	20,50	41,00
Обем течност (ml)	9,14	18,29

Състав

Качественият състав на цимента **G1A** е посочен в таблиците по-долу.

Състав на компонент на прах (% w/w)	
Полиметилметакрилат	86,64 ± 4,33
Бензоил пероксид	1,16 ± 0,19
Бариев сулфат	9,76 ± 0,49
Гентамицинов сулфат	2,44 ± 0,24

Състав на течния компонент (% w/w)	
Метилметакрилат	97,50 ± 4,88
N, N-диметил-Р-толуидин	2,50 ± 0,13
Метил етер на хидрохинон	50 ± 5 ppm

Съдържание на гентамицин

Формат	20	40
Гентамицин база (g)	0,3	0,6

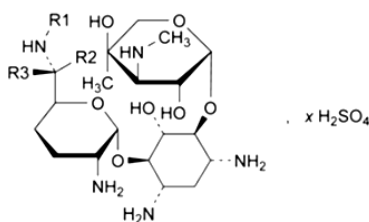
Указания за употреба

Костният цимент **G1A** той е показан за използване във втората фаза на двуетапна ревизия на обща артропластика, след като първоначалната инфекция е премахната.

Костен цимент **G1A** не може да се използва за приложения, различни от посочените.

Микробиологичен преглед

Гентамицин сулфат е широко разпространен водоразтворим антибиотик, принадлежащ към групата на аминогликозидите. Произвежда се чрез процес на ферментация и се състои от смес от гентамицин-свързани компоненти. Основните съставки са гентамицините C1, C1a, C2 и C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Молекулно тегло:

Гентамицин C1: 477,61

Гентамицин C1a: 449,55

Гентамицин C2: 463,58

Гентамицин C2a: 463,58

Гентамицин C2b: 463,58

Състав на гентамицини:

Гентамицин C1: 25,0 - 45,0%

Гентамицин C1a: 10,0 - 30,0%

Гентамицин C2+2A+2B: 35,0 - 55,0%

Примеси:

Обикновено други незначителни аминокликозиди също се намират във фармацевтичен препарат на гентамицин.

Потенциалните примеси от производствения процес включват Гарамин, Сизомицин и Гентамицин B1.

Гентамицин сулфатът отговаря на изискванията на монографията на Европейската фармакопея.

Механизъм на действие: Бактерицидното действие на Гентамицина се дължи на способността му да инхибира синтеза на протеини. Първоначално гентамицинът се свързва с външната мембрана на клетката, създавайки водни канали, които позволяват приток на гентамицин през вътрешната мембрана чрез транспорт на електрони. След като влезе в мембраната, пропускливостта на бактериалната клетъчна мембрана се променя и генетичният код се чете неправилно. Клетъчната смърт директно се приписва на намесата в протеиновия синтез чрез блокада на инициране и по-нататъшна трансляция, чрез ранно прекратяване и включване на неправилни аминокиселини. Силата на активността зависи от концентрацията на Гентамицин.

Фармакокинетика (включително абсорбция и метаболизъм): Гентамицинът се абсорбира слабо при перорално приложение и обикновено се прилага парентерално. Това лекарство е водоразтворимо, концентрира се в бъбреците и има слабо свързване с

плазмените протеини (<20%). Няма доказателства, че Гентамицин се метаболизира. Елиминирането става почти изключително чрез гломерулна филтрация в бъбреците, преди да се екскретира практически непроменен с урината. В сравнение с интрамускулното приложение системните нива на концентрация, достигнати при костен цимент, са ниски, обикновено максималното ниво е <1 mg / ml (<10%). Няма системни нива, откриваеми седем дни след прилагането. Нивата на гентамицин в урината след прилагане на костен цимент варират от 10 mcg / ml първоначално до 1-2 mg / ml след седем дни.

Фармакодинамика и спектър на активност на гентамицин: Бактерицидното му действие се обяснява с механизма му на действие. Диапазонът на минимална инхибиторна концентрация (MIC) е 0,06-8 mg/ml. Доказано е, че гентамицинът е ефективен срещу много аеробни грам-отрицателни бактериални щамове и е показал, че няма голяма активност върху анаероби, гъби или дрожди. Грам-положителните бактерии са по-малко чувствителни, с изключение на *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, два важни щама в операцията по имплантиране на изделия. Гентамицинът е активен *in vitro* срещу над 90% от щамове *S. aureus* и 75% от тези на *S. epidermidis*. Установени са някои резистентни щамове на *Staphylococcus*. Гентамицинът е активен срещу *P. aeruginosa*, друга често срещана причина за костни и ставни инфекции. Доказано е, че гентамицинът е ефективен срещу метицилин-чувствителните видове *Staphylococcus*, но също толкова ефективен срещу метицилин-резистентните щамове на *Staphylococcus*. Видовете стафилококи са най-честата причина за инфекции, свързани с инфектирани ортопедични импланти. Гентамицинът не е активен срещу стрептококи и анаеробни видове.

Противопоказания

Използването на **G1A** е противопоказано:

- При наличие на активна или непълно излекувана инфекция на мястото, където трябва да се приложи костния цимент;
- При наличие на миастения гравис;
- При пациенти със свръхчувствителност към гентамицин или други аминокликозиди, към контрастното вещество (бариев сулфат) или към някой от другите компоненти на костния цимент. История на свръхчувствителност или сериозни токсични реакции към аминокликозиди може да е противопоказана за използването на всеки друг аминокликозид, включително гентамицин поради известната кръстосана чувствителност на пациентите към лекарства от този клас или към който и да е друг от компонентите на цимента;
- По време на бременност или кърмене;
- В случай на тежка бъбречна недостатъчност;
- В случай на метаболитни нарушения;

- Ако мускулната загуба или невромускулното увреждане на засегнатия крайник прави хирургичната процедура неоправдана.

Предпазни мерки/Предупреждения

Приготвяне на костен цимент:

- Преди употреба внимателно проверете защитната опаковка, за да се уверите, че по нея няма никакви повреди, които биха могли да нарушат стерилността на съдържанието.
- Костен цимент **G1A** се доставя стерилен и е за еднократна употреба. Не използвайте повторно. Не трябва да се прави повторна стерилизация на компонентите на цимента.
- Уверете се, че вътрешните опаковки и компоненти не са повредени. Прахът трябва да бъде хомогенен (без агломерат), да не е пожълтял или кафяв на цвят. Съдържанието в ампулата трябва да изглежда като течност с нисък вискозитет. Не използвайте течния мономер, ако показва признаци на втвърдяване или преждевременна полимеризация. Винаги проверявайте състоянието на течния мономер, преди да извършите процедурата. Ако прахът има жълтеникав или кафяв цвят или ако течността е като сироп, не използвайте продукта. Това показва, че продуктът не е съхраняван правилно.
- Дозата се приготвя чрез смесване на цялото съдържание на пакета с циментов прах с цялата течност от ампулата. Необходимото количество цимент зависи от конкретната хирургическа операция и от използваната техника. Поне една допълнителна доза от **G1A** трябва да е на разположение преди започване на операцията. Максималната препоръчителна доза цимент е:

Опаковка	Брой опаковки
G1A 20	6
G1A 40	3

- Външният защитен алуминиев плик и отваряемият външен плик не са стерилни и не трябва да се прехвърлят в стерилното поле.
- От отварянето на плика и нататък е абсолютно необходимо и е отговорност на оператора да прилага строго асептична техника. Всяка грешка при боравене по време на преместване в стерилното поле, по време на подготовка и прилагане на костен цимент може да компрометира стерилността на цимента, хирургическата операция и да представлява сериозен риск от усложнения за пациента, като инфекция и сепсис, дори и фатален изход.

- Чрез специфично обучение и опит хирургът трябва да има задълбочени познания за свойствата, характеристиките на обработваемостта и прилагането на костни цименти, съдържащи антибиотици. На потребителя се препоръчва да практикува цялата процедура на смесване, обработка и въвеждане на **G1A** в условия, съответстващи на тези, при които ще бъде в момента на операцията, преди да го използва за първи път. Необходими са и подробни познания за системите на смесване и спринцовките, които се използват за поставянето на цимента. Тъй като характеристиките на обработка и полимеризация на тези цименти варират в зависимост от температурата и техниката на смесване, те се оценяват по-добре от реалния опит на хирурга.
- Характеристиките на обработката и времето на втвърдяване на костните цименти се влияят от:
 - температура
 - влажност
 - вакуумно смесване
- Вижте графиките в края на този лист с инструкции за указаните времена за клиничното боравене и полимеризация в зависимост от температурата.
- Ръчната обработка на цимента и телесната температура ще намалят времето за полимеризация.
- Измененията във влажността ще повлияят на характеристиките на обработваемостта и полимеризацията на цимента.
- Промените във времето на полимеризация на цимента могат да бъдат сведени до минимум, като циментът се поддържа при препоръчителните условия по време на периода на съхранение.
- Преди употреба хирургът трябва да се запознае с въздействието на определена система за смесване върху характеристиките на обработваемостта и върху времената на полимеризация на цимента, като извършва симулации на приложение, следвайки процедури, съответстващи на предвидените в операциите, които ще бъдат извършени. Смесването във вакуум може значително да ускори времето за полимеризация на продукта.

Работа с течния мономер:

- Тъй като течният мономер е силно летлив и запалим, операционната зала трябва да бъде адекватно вентилирана, за да елиминира възможно най-много пари на мономера. Съобщава се за запалване на парите на мономера, дължащо се на използването на устройства за електрокаутеризация в хирургични места в близост до новоимплантираните костни цименти.
- Бъдете внимателни при смесване на двата компонента, за да избегнете прекомерното излагане на концентрирани мономерни пари, което може да доведе до: гадене, замаяност, дразнене на дихателните пътища, очите и въздействие върху черния дроб; контактен дерматит. Ако течният компонент влезе в контакт с очите, измийте обилно с вода.

- Концентрираните пари от течния компонент могат да предизвикат нежелана реакция при контактни лещи. Тъй като меките контактни лещи са пропускливи за течности и газове, те не трябва да се носят на оперативното поле, ако се използва метилметакрилат.
- Доказано е, че метилметакрилатът причинява свръхчувствителност при чувствителни индивиди, което може да доведе до анафилактичен отговор.
- Течният компонент на костния цимент е мощен липиден разтворител. Този течен компонент не трябва да влиза в контакт с хирургическите ръкавици. Носенето на втори чифт ръкавици и стриктното спазване на инструкциите за смесване може да намали възможността от реакции на свръхчувствителност и контактен дерматит. Доказано е, че ръкавиците от PVP (полиетилен, етилен винил алкохол кополимер, полиетилен) и Viton® / бутил осигуряват добра защита за дълъг период. От съображения за безопасност се препоръчва да се носят два чифта ръкавици една върху друга, например чифт полиетиленови хирургични ръкавици върху стандартни латексови хирургически ръкавици. Използването само на латексови или полистирен-бутадиенови ръкавици е неподходящо. Моля, свържете се с вашия доставчик, за да определите дали ръкавиците са подходящи за това приложение.

Прилагане на костен цимент:

- Костният цимент **G1A** не е предназначен да се използва като метод или като алтернатива на системните антибиотици в случай на инфектирана артропластика.
- Клиничните изследвания показват необходимостта от поддържане на строго асептични хирургични процедури. Всяка дълбока инфекция на хирургическа рана представлява сериозен риск и може да повлияе на положителния резултат от техниката. Инфекцията на дълбока рана е сериозно усложнение след операцията и може да изисква пълно отстраняване на вградения цимент. Инфекцията на дълбоките рани може да бъде латентна и може да не се прояви дълги години след операцията.
- Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за всяка промяна в кръвното налягане по време и непосредствено след прилагането на костния цимент. Нежеланите реакции, засягащи сърдечно-съдовата система, са свързани с използването на костни цименти, те включват: хипотония, хипоксемия, сърдечна аритмия, бронхоспазм, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, белодробна емболия, мозъчно-съдов инцидент и възможна смърт. Хипотензивните реакции настъпват между 10 и 165 секунди след прилагането на костния цимент и продължават от 30 секунди до 5 или повече минути. Някои от тях водят до сърдечен арест. Освен това трябва да се избягва прекомерното натискане на костния цимент по време на поставянето на костния цимент и на импланта, за да се сведе до минимум появата на белодробна емболия.
- Подготовката на медуларната кухина води до навлизане на костен мозък в кръвния поток. Преди да поставите костния цимент, кухината трябва да се почисти старателно с изчеткване и промиване, за да се премахнат мазнини, мозък и други остатъци. Кухината трябва да е възможно най-суха, за да не се смесват кръвта и остатъците с цимента. Старателното почистване на костите намалява риска съдържанието на костен мозък да навлезе принудително в съдовата система по време на поставяне на костен цимент и последващото притискане. Експулсията на костния мозък е свързана с наличието на белодробни емболии и този риск е повишен при пациенти със силно остеопоротична кост и пациенти с диагноза фрактура на шийката на бедрената кост. Вътрешният диаметър на медуларната кухина може да има подобни ефекти като при въвеждането на костен цимент при средно кръвно налягане. Медуларните кухини трябва да се изпразнят, когато циментът се въвежда под електронно наблюдение.
- Използването на акрилен костен цимент трябва да се оценява при пациенти:
 - с диагноза фрактура на шийката на бедрената кост, тъй като има публикувана литература за това, която показва потенциално увеличаване на смъртността в сравнение с безциментните техники.
 - възрастни или дехидратирани лица.
- Неадекватната фиксация или неочаквани следоперативни събития могат да засегнат взаимодействието цимент-кост и да доведат до микродвижения на цимента срещу костната повърхност, с която циментът е в контакт. Между цимента и костта може да се развие слой от фиброзна тъкан. Препоръчва се проследяване за всички пациенти по редовен график.
- Протезата, която трябва да се имплантира, трябва да е съвместима с използването на костен цимент.
- Завършването на полимеризацията на цимента става в пациента и представлява екзотермична реакция със значително отделяне на топлина. Дългосрочните ефекти на топлината, получена in situ, все още не са установени.

Несъвместимости:

- Към костния цимент не трябва да се добавят водни разтвори (например такива, които съдържат антибиотици), тъй като те имат значително вредно влияние върху физичните и механичните свойства на цимента.

Фармакологични предпазни мерки / специфични предупреждения за гентамицин:

- Продължителното излагане на гентамицин in situ може да индуцира резистентни на антибиотици щамове. Следователно този цимент може да е неподходящ за ревизия, ако вече е бил използван

цимент с добавен гентамицин при предишна хирургическа операция.

- Увеличение на антибиотичната резистентност може да се наблюдава при пациенти с предишни инфекции, при които бактериите са били резистентни на гентамицин.
- Гентамициновата резистентност се установена в някои болници и обикновено се дължи на плазмидно медирано изменение на аминогликозида. Костен цимент **G1A** може да бъде ефективен срещу метицилин-чувствителни щамове на *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, но не е толкова ефективен срещу резистентните на метицилин щамове на тези организми.
- Най-честите токсични ефекти на гентамицина са ототоксичност и нефротоксичност. Тези токсични ефекти са зависими от концентрацията. Доказано е, че гентамицинът инхибира синтеза на протеини, като предизвиква нефротоксичност и ототоксичност с честоти съответно <26% и 2-3%. Нефротоксичността може да се прояви клинично чрез повишен серумен креатинин, повишен BUN и намален креатининов клирънс. При високи концентрации гентамицинът е свързан с потискане на ензим D по време на гликолизата, което води до лоша употреба на глюкоза и изчерпване на гликоген. Селективното натрупване във вестибуларната и кохлеарната тъкан може да причини ототоксичност, което може да бъде необратимо. Невромускулната блокада, наблюдавана при употребата на гентамицин, се дължи на подсилването на недеполяризиращи блокери. Тази активност се засилва при упойка и предизвиква особено притеснение при пациенти с миастения. Доказано е, че това лекарство причинява неонатална бъбречна недостатъчност при проучвания върху животни.
- Използването на **G1A** при пациенти с бъбречна недостатъчност, в напреднала възраст и при тези, които получават нефротоксични лекарства, трябва да бъде оценена сериозно, като се има предвид потенциалната нефротоксичност и ототоксичност.
- Възможните алергични реакции са свързани с употребата на костен цимент, съдържащ гентамицин. Съобщавани са сериозни алергични реакции, включително анафилаксия и дерматологични реакции, включително екسفолитивен дерматит, токсична епидермална некролиза, мултиформена еритема и синдром на Стивънс-Джонсън при пациенти на системна терапия с гентамицин. Макар и редки, са регистрирани случаи с фатален изход.
- Други възможни нежелани реакции, които могат да се появят след употребата на гентамицин, включват хипомагнезиемия след продължителна терапия, свързан с антибиотици, колит, гадене, повръщане, кожни обриви и бъбречна недостатъчност.
- Потенциалните алергенни примеси от производствения процес на гентамицин включват Гарамин, Сизомицин и Гентамицин B1

Предпазни мерки по време на бременност, кърмене и при деца.

- Безопасността и ефикасността на костния цимент **G1A** при бременни жени или деца все още не са установени. Антибиотичният костен цимент **G1A** не трябва да се използва през първия триместър на бременността, а през останалия период от бременността трябва да се използва само в случай на смъртоносни заболявания. Няма достатъчно данни относно употребата на Гентамицин при бременни жени, за да може да се изключи всеки възможен риск. Аминогликозидите преминават през плацентарната бариера. Следователно ототоксичността при плода не може да бъде изключена. Съобщава се за вродена, двустранна и необратима загуба на слуха при родени след пренатална експозиция на стрептомицин. Загубата на слуха е документирана след пренатална експозиция на други аминогликозиди. Като се има предвид възможността за бъбречна концентрация на гентамицин в плода, феталната нефротоксичност може да се счита за потенциална опасност. Изследванията върху животински модел показват нефротоксичност и ототоксичност след пренатална експозиция на гентамицин или други аминогликозиди. Поради тези причини употребата при бременност на **G1A** не е препоръчително и трябва да се избягва, освен ако ползата за майката не надвишава потенциалния риск за нероденото дете.
- Кърмене. Гентамицинът се екскретира в малки количества в кърмата. Поради сериозната чревна пропускливост при кърмачета не може да се изключи натрупването на гентамицин при кърмачета и ототоксичността. По тази причина предвидете използването на **G1A** при кърмещи пациенти само в случаите, когато ползите за майката надвишават потенциалните рискове за кърмачето.
- Костен цимент **G1A** той трябва да се използва само при деца за спасяване на крайниците, в случай че никоя друга процедура не дава добър шанс за успешно лечение.

Мониторинг

Пациенти, лекувани с цимент **G1A** трябва да се наблюдават периодично с пикови и най-ниски нива на антибиотик, серумни електролити, бъбречна функция в серума, анализ на урината и аудиограми (при пациенти в напреднала възраст и/или при дехидратирани пациенти, когато има повишен риск от нежелани събития, свързани с употребата гентамицин).

Взаимодействие с други лекарства

Прилагането на ототоксични или нефротоксични лекарства трябва да се обмисля едновременно или

веднага след употреба **G1A**. Това се отнася особено за пациенти в напреднала възраст.

Употребата на **G1A** трябва да се избягва със следните лечения:

- Последователна или едновременно употреба на други невротоксични/нефротоксични антибиотици
- Други аминогликозиди
- Цефалоридин
- Виомицин
- Полимиксин В
- Колистин
- Цисплатин
- Ванкомицин

В случай на прилагане на мускулни релаксанти и етер невромускулното блокиращо свойство на гентамицин може да се засили. Това обаче е малко вероятно поради достигнатите много ниски серумни нива.

Нежелани събития

Сериозните нежелани събития, някои с фатален изход, свързани с използването на акрилни костни цименти, включват:

- Инфаркт на миокарда.
- Сърдечен арест.
- Сърдечна емболия.
- Цереброваскуларен инцидент.
- Белодробна емболия.
- Анафилаксия.

Най-честите нежелани реакции, съобщавани с акрилни костни цименти, са:

- Преходен спад на кръвното налягане.
- Високи нива на серум на гама-глутамил трансептидаза (GGTP) до 10 дни след операцията.
- Тромбофлебит.
- Кръвоизлив и хематом.
- Болка и/или загуба на функция.
- Разхлабване или разхлабване на протезата.
- Инфекция на повърхностната или дълбоката рана.
- Трохантерен бурсит.
- Краткосрочно нарушение на сърдечната проводимост.
- Хетеротопично образуване на нова костна тъкан.
- Трохантерно разделяне.

Други потенциални нежелани събития, съобщавани за костни цименти, включват:

- Ниско артериално налягане.
- Хипоксемия.
- Сърдечна аритмия.
- Бронхоспазм.
- Нежелана тъканна реакция.
- Пирексия поради алергия към костен цимент.
- Хематурия.

- Дизурия.
- Фистула на пикочния мехур.
- Локална невропатия.
- Локална съдова ерозия или оклузия.
- Временно влошаване на болката поради топлина, отделена по време на полимеризацията.
- Забавено захващане на седалищния нерв поради екструзия на костен цимент извън предвидения регион на приложението му.
- Чревна обструкция поради сраствания и стеноза на илеума поради топлината, отделена по време на полимеризацията на цимента.
- Възможна смърт.

Нежелани реакции към гентамициновия сулфат не се очакват при ниските нива, използвани в цимента **G1A**. Следните нежелани реакции обаче са свързани с по-високи дози, характерни за предписаните дози гентамицинов сулфат.

- невротоксичност -

- протича както като слухова, така и като вестибуларна ототоксичност, включително необратима загуба на слуха
- скованост
- изтръпване на кожата
- мускулни контракции
- конвулсии

- нефротоксичност -

- обикновено при пациенти с съществуващо увреждане на бъбреците
- също и при пациенти с нормална бъбречна функция, на които се прилагат аминогликозиди за по-дълги периоди или в по-високи дози от препоръчителните
- чиито симптоми могат да се появят след спиране на терапията.

Някои клинични проучвания се отнасят за щамове на *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, резистентни към метицилин и гентамицин, като причина за дълбоки тъканни инфекции, отговорни за клиничните неуспехи на артропластиката на тазобедрената става и/или на коляното.

Пациентът трябва да бъде информиран от лекаря за споменатите потенциални рискове, както и за възможните усложнения, които могат да възникнат в случай на прилагане на костен цимент с добавен гентамицин. Пациентът трябва да бъде информиран също и за мерките, които трябва да бъдат предприети, за да се намалят последствията.

Начин на употреба

Подготовката и поставянето на костния цимент **G1A** включва четири времеви фази:

XVII. смесване

XVIII. изчакване (циментът полепва по ръкавиците)

- XIX. поставяне (циментът има консистенция на течна паста, не полепва по ръкавиците и може да се използва и поставя чрез шпатула или да се инжектира)
- XX. втвърдяване (неимплантираният цимент е твърде вискозен, за да се обработва или инжектира; в тази фаза вече имплантираният цимент завършва втвърдяването си).

Продължителността на фази от II до IV зависи от температурата на компонентите и температурата и влажността на околната среда. Високите температури ускоряват времето за втвърдяване, докато ниските температури го забавят (виж фиг.1). Пригответе сместа в подходящия съд според избрания вид приложение (ръчно или чрез спринцовка).

Приготвяне на цимента:

- Защитният външен алуминиев плик, външният отваряем плик за компонента на прах, и блистера, в който е поставена ампулата с течния компонент, трябва да се отворят от операционна медицинска сестра, която не работи в стерилната зона. Вътрешният плик, съдържащ прахообразния компонент, и стерилната ампула, съдържаща течния компонент, се пренасят асептично в стерилната оперативна зона.
- Отворете стерилната ампула, съдържаща течния компонент, оставяйки ограничението без предпазител за пръсти и придържайки главата в най-широката точка, и изпразнете цялото съдържание в чист, стерилен и сух съд, подходящ за смесване и произведен от инертен материал (например стъкло, керамика, неръждаема стомана или нерективни пластмаси). За да предотвратите попадането на стъклени късове в контейнера, не счупвайте флакона над самия съд.
- Стерилната торбичка (или плик), съдържаща праха, се отваря със стерилни ножици и цялото съдържание се изпразва в съда за смесване.
- Стандартна доза костен цимент се приготвя чрез смесване на цялото течное съдържание на ампулата с цялото съдържание на плика с прах. Частичното използване на съдържанието на плика с прах или ампулата не е разрешено. Забранените процедури, включително всеки възможен случай на повторна употреба, сериозно компрометират химико-физичните характеристики на цимента както в подготвителната фаза, така и след имплантирането и могат да нарушат стерилността на цимента, на оперативния акт и представляват сериозен риск от усложнения за пациента, като инфекция и сепсис. Количеството смесен цимент, необходимо за клинична употреба, се определя от хирурга за всеки отделен случай.

Смесване и ръчно приложение:

- **G1A** може да се прилага ръчно. Хирургът трябва да използва клиничната си преценка, за да реши кога циментът е с подходящ вискозитет, за да позволи продължаване на хирургичната процедура.

- Циментът се смесва старателно и внимателно, за да се сведе до минимум задържането на въздух. Ако се използва устройство за смесване или приложение на костен цимент, стриктно спазвайте инструкциите и предупрежденията на производителя. Действайте равномерно, без бързване, като удължавате разбъркването с една минута. Никога не превишавайте посоченото време за смесване при никакви обстоятелства.
- Вискозитетът се увеличава прогресивно с напредването на процеса на полимеризация, т.е. по време на фази от II до IV. Изчакайте до завършване на фаза II (фаза на изчакаване) и продължете с поставянето, когато циментът има консистенцията на паста (фаза на нанасяне). Следвайте инструкциите на производителя на спринцовката и използваните устройства за достъп.
- След като се формира сместа, хирургът трябва да изчака, за да може циментът да не се прилепва към ръкавицата. След това циментът може да се вземе с ръкавици и да се смеси старателно. Важно е да се избягва ранното въвеждане на цимента, тъй като това може да доведе до спад в кръвното налягане на пациента. За да се избегне това, е необходимо да се наблюдава видът на цимента, който трябва да стане непрозрачен в сравнение с първоначалния лъскав ефект.
- Времето за поставяне на цимента и поставянето на протезата е по преценка на хирурга и ще зависи от използваната хирургична процедура.
- Поставянето на импланта трябва да се извърши в подходящо време за съответния тип кост/става и протеза. Като цяло поставянето на импланта трябва да се забави, докато циментът не е развил достатъчна степен на вискозитет, за да устои на прекомерното изместване от импланта. Поставянето на импланта обаче не трябва да се отлага прекомерно, тъй като съществува риск процедурата да не бъде завършена поради прекомерно втвърдяване на цимента.
- След въвеждането имплантатът трябва да бъде здраво закрепен, за да се избегне движението и налягането трябва да се поддържа, докато циментът се втвърди. Излишъкът от костен цимент трябва да бъде отстранен, преди циментът да се втвърди напълно.
- Характеристиките на обработката и времето на полимеризация се влияят от температурата на околната среда. Моля, вижте в края на листовката насочващите графики (Забележка: графиките за използване са генерирани при контролирани лабораторни условия).

Съхранение

- Съхранявайте запечатаната опаковка при максимална температура от 77°F (25°C) и я предпазвайте от светлина, за да предотвратите преждевременната полимеризация на течния мономер.

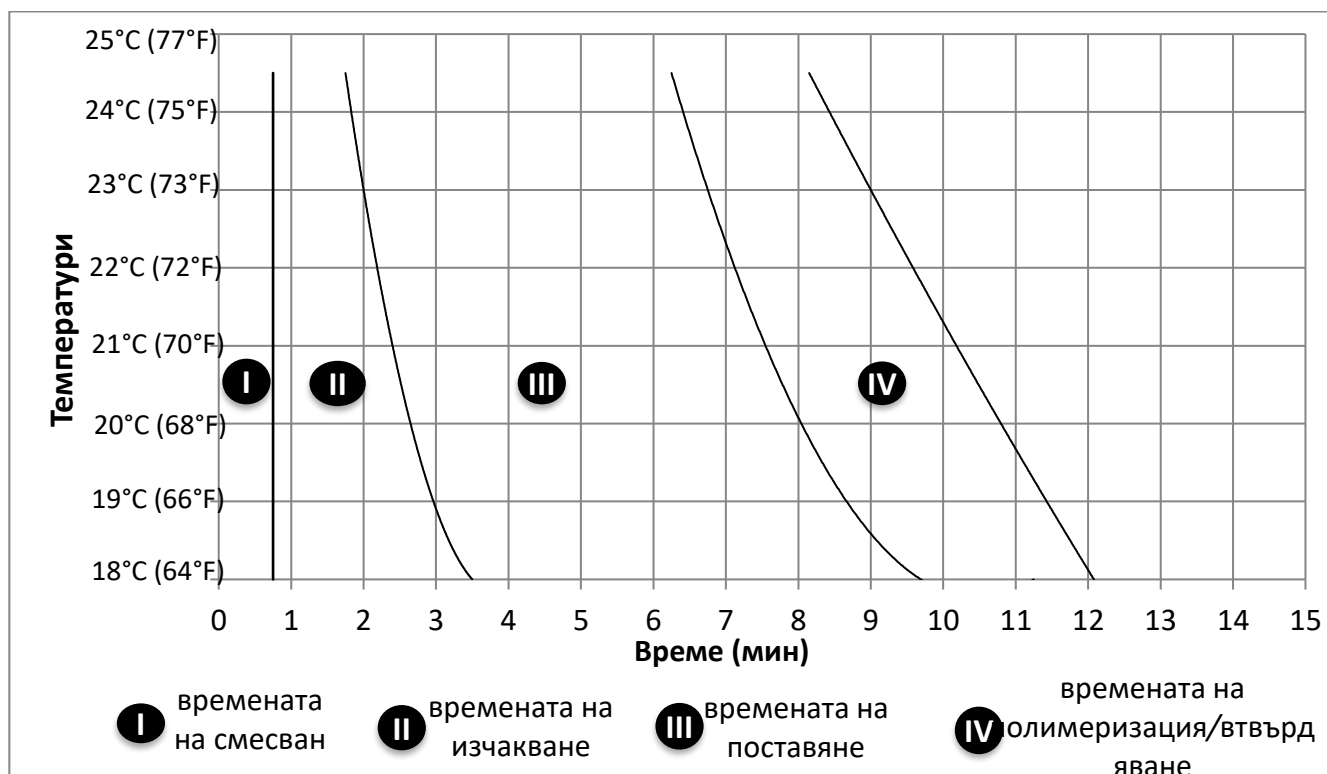


- Не използвайте продукта след крайния срок на годност.
- Не използвайте съдържанието на неизползвани, отворени или повредени опаковки.

Изхвърляне

Изхвърляйте опаковките **G1A**, които са с изтекъл срок на годност, неизползваеми или повредени съгласно предписаните правила и процедури и приложими за този вид специални болнични отпадъци.

CE 0344



Фиг. 1 Графика на времената на смесване, изчакване, поставяне и полимеризация/втвърдяване за ръчно поставяне в зависимост от температурата на околната среда.

Времената, посочени в таблицата, са получени от тестове, проведени при $50 \pm 10\%$ относителна влажност. Времената са приблизителни и могат да бъдат по-дълги или по-кратки в зависимост от хирургичната техника и използваната система за смесване и инжектиране.

Опис препарату

Кістковий цемент **G1A** – самозатверджуючий, рентгеноконтрастний цемент на основі поліметилметакрилату, який використовується для кріплення металевих або полімерних протезів до живої кістки під час виконання ревізійного оперативного втручання з артропластики при заміні тазостегнового (кульшового), колінного та інших суглобів, спеціально розроблений для пацієнтів

- де загальні або локальні умови вказують на підвищений ризик інфікування,
- зі скомпрометованим загальним станом (неправильне харчування, діабет, системні інфекції),
- потребуючих ревізії після протезування кульшових чи інших суглобів, там, де розвилася локальна інфекція.

Він містить та вивільняє аміноглікозидний антибіотик гентаміцин, для захисту затверділого цементу та сусідніх тканин від забруднення мікробами, чутливими до гентаміцину.

Кістковий цемент не має характерних адгезивних властивостей; його функція спирається на тісний механічний взаємозв'язок між нерівною кістковою поверхнею та протезом.

Кістковий цемент постачається у вигляді двокомпонентної системи, яка складається з окремого стерильного рідкого та порошкового компонентів, які змішуються безпосередньо перед їх використанням. Під час стерилізації рідкого компоненту застосовують мембранну фільтрацію та асептично переносять у стерильну скляну ампулу. Ампула міститься у герметичній стерилізованій блістерній упаковці, застосовуючи метод стерилізації за допомогою етилен-оксиду. Порошковий компонент міститься у поліетиленовому пакету, завернутому плівкою, та стерилізується гамма-випромінюванням. Стерильний порошковий компонент поставляється у зовнішньому захисному нестерильному пакеті із фольги. Процес виготовлення та пакування компонентів цементу **G1A** відбувається шляхом застосування суворих процедур якості у контрольованому середовищі, відповідно до діючих міжнародних стандартів.

G1A - це кістковий цемент стандартної в'язкості, призначений, головним чином, для ручного нанесення. Для продовження хірургічної операції хірург, посилаючись на свій досвід, вирішує рівень в'язкості цементу, який підходить для застосування.

Підготовкою, обробкою та застосуванням цементу **G1A** можуть займатися лише кваліфіковані медичні фахівці, та тільки під безпосереднім наглядом лікаря-спеціаліста, відповідального за процедуру. Виробник не несе відповідальності, яка виникає внаслідок невірної застосування цементу **G1A**, або внаслідок використання цементу некваліфікованим та не підготованим персоналом.

Кістковий цемент **G1A** постачається у 2-х різних форматах: G1A 20 та G1A 40, які відрізняються за кількістю порошку та рідини, що міститься в упаковці.

Формат	20	40
Вага порошку (г)	20,50	41,00
Об'єм рідини (мл)	9,14	18,29

Склад

Якісний склад кісткового цементу **G1A** вказаний у наступних таблицях.

Компоненти порошку (% w/w)	
Поліметилметакрилат	86,64 ± 4,33
Бензоїлпероксид	1,16 ± 0,19
Сульфат барію	9,76 ± 0,49
Гентаміцину сульфат	2,44 ± 0,24

Компоненти рідини (% w/w)	
Метилметакрилат	97,50 ± 4,88
N,N диметил-п-толуїдин	2,50 ± 0,13
Гідроксид метилового ефіру	50 ± 5 ppm

Вміст гентаміцину:

Формат	20	40
Основа: гентаміцин (г)	0,3	0,6

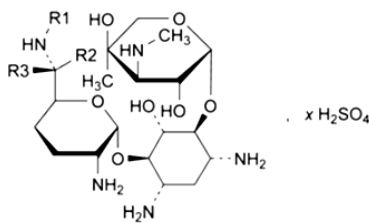
Застосування

Кістковий цемент **G1A** спеціально призначений для використання під час другої стадії хірургічного втручання двоступеневої ревізії для тотальної артропластики суглоба, коли початкова інфекція була належним чином вилікувана.

Кістковий цемент **G1A** не повинен застосовуватися для будь-якого іншого використання, окрім зазначеного призначення.

Мікробіологічні властивості

Гентаміцину сульфат – це водорозчинний антибіотик з групи аміноглікозидів широкого спектру дії. Його виготовляють методом ферментації, що складається з суміші споріднених компонентів гентаміцину. Основними складовими є гентаміцини C1, C1a, C2, C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Молекулярна маса:

Гентаміцин C1: 477.61

Гентаміцин C1a: 449.55

Гентаміцин C2: 463.58

Гентаміцин C2a: 463.58

Гентаміцин C2b: 463.58

Склад гентаміцинів:

Гентаміцин C1: 25.0 - 45.0%

Гентаміцин C1a: 10.0 - 30.0%

Гентаміцин C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Домішки:

Зазвичай інші незначні аміноглікозиди також містяться у фармацевтичному препараті гентаміцину.

Потенційні домішки, які виникли в процесі виробництва включають гарамін, сизоміцин та гентаміцин B1.

Гентаміцин сульфат відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї.

Механізм дії: Бактерицидна дія гентаміцину пояснюється його здатністю інгібувати синтез білка. Гентаміцин спочатку зв'язується із зовнішньою мембраною клітини, створюючи водні канали, які забезпечують приплив гентаміцину через внутрішню мембрану за допомогою пересування електронів. Потрапивши всередину мембрани, проникність бактеріальної клітинної мембрани порушується, а генетичний код зчитується невірно. Загибель клітин безпосередньо пояснюється втручанням білкового синтезу шляхом блокування ініціації та подальшої трансляції, з приводу раннього припинення та поєднання невірних амінокислот. Сила активності залежить від концентрації гентаміцину.

Фармакокінетика (засвоєння та метаболізм включно): гентаміцин погано засвоюється при оральному застосуванні та зазвичай вводиться парентерально. Це водорозчинний препарат, який концентрується в нирках та обмежено зв'язується плазмою білка (<20%).

Гентаміцин не метаболізується в організмі. Виводиться у незмінені вигляді з сечею, переважно шляхом клубочкової (гломерулярної) фільтрації у нирках. Порівняно з внутрішньом'язовим введенням, рівень концентрації, досягнутий завдяки кістковому цементу - низький. Зазвичай, максимальний рівень становить <1 мг / мл (<10%). Через сім днів після введення рівнів, які б можна було виявити, немає. Рівень гентаміцину в сечі після введення кісткового цементу коливається спочатку від 10 мкг / мл до 1-2 мг / мл через сім днів.

Фармакодинаміка та спектр активності гентаміцину:

Його бактерицидна дія пояснюється його механізмом дії. Діапазон мінімальної інгібіторної концентрації (MIK) становить 0,06-8 мг / мл. Доказано, що гентаміцин є ефективним проти багатьох аеробних грам-негативних бактеріальних штамів та не проявляє великої активності до анаеробних, грибів або дріжджів. Грам-позитивні бактерії менш чутливі, за винятком золотистого та епідермального стафілококу, двох важливих штамів в хірургічній імплантації пристроїв. Гентаміцин активний «in vitro» (в лабораторних умовах) проти більше ніж 90% штамів золотистого та 75% епідермального стафілококів. Було виявлено деякі штами стафілококу, які демонструють стійкість до гентаміцину. Гентаміцин активний проти палички синьогнійної (*P. aeruginosa*), ще одного фактору частих кісткових та суглобових інфекцій. Показано, що гентаміцин є ефективним проти метицилін-чутливих видів стафілококів, але однаково ефективним проти метицилінрезистентних видів стафілококів. Різні види стафілококів є найбільш частою причиною інфекцій, пов'язаних із зараженими ортопедичними імплантатами. Гентаміцин не є активним відносно стрептококів та анаеробних видів.

Протипоказання

Застосування **G1A** протипоказано в наступних випадках:

- За наявності активної або не повністю вилікуваної локальної інфекції, у ділянці, для якої передбачене застосування кісткового цементу;
- За наявності стану міастенія гравіс;
- У пацієнтів з підвищеною чутливістю до гентаміцину або інших аміноглікозидів, до контрастної речовини (сульфату барію) або до будь-якого з інших компонентів кісткового цементу. Історія гіперчутливості або серйозних токсичних реакцій на аміноглікозиди можуть бути протипоказаннями щодо використання будь-якого іншого аміноглікозиду, включаючи гентаміцин, з приводу відомої перехресної чутливості пацієнтів до препаратів цього класу або до будь-якого іншого компонента цементу;
- Під час вагітності та годування груддю;
- У разі важкої ниркової недостатності;
- При порушенні обміну речовин;
- Якщо втрата м'язів або нервово-м'язові порушення ураженої кінцівки роблять хірургічну процедуру невиправданою.

Попередження/Застереження

Процес підготовки кісткового цементу:

- Перед використанням слід ретельно перевірити захисну тару, щоб переконатися, що вона не зазнала жодних пошкоджень, які могли б пошкодити стерильність вмісту.
- Одноразовий стерильний кістковий цемент **G1A**. Не використовувати повторно. Не намагатися повторно стерилізувати компоненти цементу.
- Переконайтеся, що внутрішні пакети та компоненти не пошкоджені. Порошок повинен бути однорідним (без агломерату), не жовтуватого та не коричневого кольору. Вміст всередині ампули повинен виглядати як рідина низької в'язкості. Не застосовувати рідкий мономер, якщо він виявляє ознаки твердіння або передчасної полімеризації. Перед проведенням процедури слід завжди перевіряти стан рідкого мономера. Не слід застосовувати препарат, якщо порошок має жовтуватий або коричневий колір, а рідина є в'язкою. Це вказує на неналежне зберігання засобу.
- Дозу цементу готують, змішуючи весь порошкоподібний вміст пакету зі всією кількістю рідини в ампулі. Кількість необхідного цементу залежить від конкретного оперативного втручання та застосовуваної техніки. Перед початком операції необхідно підготувати щонайменше ще одну додаткову дозу **G1A**. Максимальна рекомендована доза цементу:

Упаковка	Кількість упаковок
G1A 20	6
G1A 40	3

- Захисний пакет із фольги та зовнішній пакет не є стерильними та не можуть застосовуватися в операційному полі.
- З моменту відкриття упаковки й надалі, потрібно обов'язково застосовувати асептичну техніку, відповідальність за яку несе фахівець. Будь-яка помилка в діях під час перенесення в стерильне поле, під час підготовки та застосування кісткового цементу, може погіршити стерильність кісткового цементу, стерильність хірургічного втручання та спричинити ризик серйозних ускладнень для пацієнта, таких як інфекції та сепсис, а в деяких випадках, навіть летальний результат.
- За рахунок знань та досвіду, хірург повинен ознайомитися з властивостями, особливостями поведінки, застосуванням кісткових цементів, що містять антибіотики. Перед першим застосуванням, користувачеві рекомендується повністю виконати процедуру перемішування, обробки та введення **G1A** в умовах, відповідних тим, у яких він опиниться на момент оперативного втручання. Необхідні також

детальні знання систем змішування та шприців, які застосовуються для нанесення цементу. Оскільки характеристики обробки та полімеризації цих цементів змінюються залежно від температури та технології перемішування, то їх краще оцінити з фактичного досвіду хірурга.

- На характеристики обробки та час полімеризації кісткових цементів впливають:
 - температура
 - вологість
 - змішування у вакуумі
- Слід брати до уваги графіки в кінці цієї інструкції, для вказівки клінічного часу обробки та полімеризації в залежності від температури.
- Ручна обробка цементу та температура тіла скорочують час полімеризації.
- Перепади вологості впливатимуть на характеристики обробки та полімеризації цементу.
- Перепади часу полімеризації цементу можна звести до мінімуму, зберігаючи цемент у рекомендованих умовах протягом періоду зберігання.
- Перед застосуванням хірург повинен ознайомитися з конкретною системою змішування, з характеристиками обробки та часом полімеризації цементу, виконуючи імітацію застосування, дотримуючись процедур, які відповідають умовам, аналогічним середовищу в операційній. Змішування у вакуумі може значно прискорити час полімеризації засобу.

Поводження з рідким мономером:

- Оскільки рідкий мономер є летючою та займистою рідиною, в операційній кімнаті слід встановити необхідну вентиляційну систему, щоб усунути якомога більше парів мономера. Були виявлені випадки займання парів мономерів за рахунок використання пристроїв електроаутизації в місцях хірургічного втручання, поблизу щойно імплантованих кісткових цементів.
- Будьте обережні при змішуванні двох компонентів, щоб уникнути надмірного впливу концентрованих мономерних парів, які можуть спричинити: нудоту, запаморочення, подразнення дихальних шляхів, подразнення очей та вплинути на печінку; контактний дерматит. Якщо рідкий компонент потрапить в очі, слід негайно промити їх проточною водою.
- Концентровані пари рідкого компонента можуть викликати небажану реакцію з контактними лінзами. Оскільки в м'які контактні лінзи проникають рідини та газу, їх не слід носити в операційному полі під час використання метилметакрилату.
- Були випадки, коли метилметакрилат викликав у пацієнтів гіперчутливість, яка може призвести до анафілактичної реакції.
- Рідкий компонент кісткового цементу є потужним ліпідним розчинником. Рідкий компонент не повинен взаємодіяти з хірургічними рукавичками. Друга, додаткова пара рукавичок та чітке дотримання інструкцій щодо змішування, може зменшити ймовірність реакцій гіперчутливості та контактного дерматиту. Рукавички на основі полівінілхлориду PVP (тришарові: поліетилен, вініл кополімер,

поліетилен) та рукавички Viton®-бутил забезпечують хорошу ступінь захисту впродовж тривалого періоду часу. З приводу безпеки слід використовувати дві пари рукавичок, вдягнені одна на одну, наприклад, хірургічні синтетичні гумові рукавички з другою парою хірургічних рукавичок з поліетилену. Не слід використовувати рукавички з латексу або полістирену-бутадієну. Слід звернутися до постачальника, щоб визначити, чи підходять рукавички для цього виду застосування.

Нанесення кісткового цементу:

- Кістковий цемент **G1A** не призначений для застосування як метод чи альтернатива системним антибіотикам у випадку інфікованої артропластики.
- Клінічні дослідження демонструють необхідність в підтриманні суворих асептичних хірургічних процедур. Будь-яке глибоке зараження хірургічної рани є серйозним ризиком і може вплинути на позитивний результат застосованої техніки. Глибока інфекція рани є серйозним післяопераційним ускладненням та може потребувати повного видалення введеного цементу. Інфекція глибокої рани може бути прихованою та може не проявлятися навіть протягом багатьох років після операції.
- Пацієнтів слід ретельно контролювати у випадку будь-якої зміни артеріального тиску під час та безпосередньо після нанесення кісткового цементу. Кісткові цементи можуть викликати у пацієнта побічні реакції, які впливають на серцево-судинну систему. Побічні реакції, пов'язані з застосуванням кісткових цементів включають: гіпотензію, гіпоксемію, серцеву аритмію, бронхоспазм, зупинку серця, інфаркт міокарда, легенеvu емболію, порушення мозкового кровообігу та можливу смерть. Гіпотензивні реакції відбувались між 10 та 165 секундою після застосування кісткового цементу; вони тривали від 30-ти секунд до 5-ти й більше хвилин. Інколи прогресували до зупинки серця. Крім того, слід уникати надмірного тиску кісткового цементу під час його введення разом з імплантатом, щоб мінімізувати виникнення легеневої емболії.
- Медулярна порожнина готується на вході кісткового мозку в кровоток. Перед нанесенням кісткового цементу порожнину необхідно ретельно очистити щіткою та промити, щоб видалити жир, кістковий мозок та інші дотрити. Порожнина повинна бути максимально сухою, щоб запобігти змішуванню крові та дотритів з кістковим цементом. Ретельне очищення кістки знижує ризик потрапляння вмісту кісткового мозку у судинну систему під час введення кісткового цементу та подальшого тиску. Виділення кісткового мозку пов'язане з наявністю легеневої емболії, і цей ризик був підвищений у пацієнтів із ослабленою остеопоротичною кісткою та пацієнтів з діагнозом перелому шийки стегнової кістки. Розширення медулярної порожнини може мати схожі ефекти з введенням кісткового цементу при середньому кров'яному тиску. Медулярні порожнини повинні бути випорожнені, коли цемент вводиться в цифровій формі.

- Слід оцінити використання акрилового кісткового цементу у наступних пацієнтів:
 - з діагнозом перелому шийки стегнової кістки, оскільки є опублікована література з цього приводу, яка свідчить про потенційне збільшення смертності порівняно з застосуванням безцементних методів.
 - у людей похилого віку або з симптомами зневоднення.
- Неадекватна фіксація або несподівані післяопераційні випадки можуть вплинути на цементно-кісткову поверхню і призвести до мікропересування цементу проти кісткової поверхні, з якою цемент контактує. Між цементом і кісткою може утворитися шар волокнистої тканини. Спостереження рекомендуються за регулярним графіком для всіх пацієнтів.
- Протез, який потрібно імплантувати, повинен співпадати з типом використання кісткового цементу.
- Завершення полімеризації цементу відбувається вже у пацієнті та є екзотермічною реакцією зі значним виділенням тепла. Довгострокові ефекти тепла, що виникають в умовах «in situ», ще не встановлені.

Несумісність:

- Водні розчини (наприклад, ті, що містять антибіотики) не слід додавати до кісткового цементу, оскільки вони мають істотний шкідливий вплив на фізичні та механічні властивості цементу.

Фармакологічні запобіжні заходи / попередження щодо гентаміцину:

- Тривалий вплив гентаміцину в умовах «in situ» може викликати стійкість до антибіотиків. Отже, цей цемент може бути невідповідним для ревізійного втручання, якщо цемент з додаванням гентаміцину вже використовувався в попередній операції.
- Підвищення стійкості до антибіотиків може спостерігатися у пацієнтів з попередніми інфекціями, у яких бактерії були резистентними до гентаміцину.
- Резистентність до гентаміцину спостерігається в деяких лікарнях і, як правило, пояснюється зміною аміноглікозиду, викликаного плазмідом. Кістковий цемент **G1A** може бути ефективним проти метицилін-чутливих штамів золотистого та епідермального стафілококу, але не однаково ефективним проти метицилінрезистентних видів цих організмів.
- Найпоширенішими токсичними ефектами гентаміцину є ототоксичність та нефротоксичність. Токсичні ефекти залежать від концентрації. Показано, що гентаміцин інгібує синтез білка, викликаючи нефротоксичність та ототоксичність з частотою <26% та 2-3% відповідно. Нефротоксичність може клінічно проявлятися підвищеним вмістом креатиніну в сироватці крові, підвищеною концентрацією азоту сечовини крові (BUN) та зниженням кліренсу креатиніну. У високих концентраціях гентаміцин був пов'язаний з пригніченням ферменту D під час гліколізу, що призводить до поганого використання глюкози та

вичерпання глікогену. Вибіркове скупчення у вестибулярній та кохлеарній тканинах може викликати безповоротну ототоксичність. Нейром'язова блокада, що спостерігається при застосуванні гентаміцину, пояснюється посиленням дії недеполяризуючих блокаторів. Ця активність посилюється під наркозом та викликає особливе занепокоєння у пацієнтів з міастенією. Доказано, що препарат викликає неонатальну ниркову недостатність у дослідженнях на тваринах.

- Слід серйозно оцінити застосування **G1A** на пацієнтах з нирковою недостатністю, людях похилого віку та особах, які вживають нефротоксичні препарати, враховуючи потенційну нефротоксичність та ототоксичність
- Можливе виникнення алергічних реакцій, пов'язаних з використанням кісткового цементу з гентаміцином. Повідомлялося про серйозні алергічні реакції в пацієнтах, які систематично лікувалися гентаміцином, включаючи анафілаксію та дерматологічні реакції, включаючи ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, багатиформну еритему та синдром Стівенса Джонсона. Траплялися, хоча й досить рідко, навіть смертельні випадки.
- Інші можливі побічні ефекти, які можуть виникнути після застосування гентаміцину, включають, після тривалої терапії, гіпомагніємію, коліт, викликаний прийманням антибіотиків, нудоту, блювоту, шкірні висипання та ниркову недостатність.
- Потенційні домішки алергенів, викликані процесом виробництва гентаміцину включають гарамін, сизоміцин та гентаміцин B1

Заходи безпеки під час вагітності, годування груддю та у дітей.

- Безпека та ефективність кісткового цементу **G1A** у вагітних жінок чи дітей ще не встановлена. Антибіотичний кістковий цемент **G1A** не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності, а в інший період вагітності його слід застосовувати лише у разі виявлення захворювань із смертельним наслідком. Даних недостатньо про застосування гентаміцину вагітними жінками, щоб оцінити будь-яке можливу шкідливість. Аміноглікозиди проходять плацентарний бар'єр. Не можна виключити ототоксичність плоду. Незворотня та двостороння вроджена втрата слуху виявлялася у дітей, народжених після передродового впливу стрептоміцину. Зниження слуху також було задокументоване на кілька інших аміноглікозидів. Враховуючи концентрацію гентаміцину в нирках плоду, потенційною небезпекою є нефротоксичність. Дослідженням на тваринах виявлено ототоксичність та нефротоксичність після внутрішньоутробного впливу гентаміцину чи інших аміноглікозидів. З цих причин застосування **G1A** під час вагітності не рекомендується та його слід уникати, якщо тільки користь для матері не є переважальною порівняно з потенційним ризиком для ненародженої дитини.

- Годування груддю. Невелика кількість гентаміцину виділяється разом з грудним молоком. Через значну кишкову проникність у немовлят не можна виключити накопичення гентаміцину, а також виявлення ототоксичності. Таким чином слід передбачити застосування **G1A** для пацієнтів, які годують груддю, лише в тих випадках, коли користь для матері є переважальною порівняно з потенційним ризиком для немовляти.
- Кістковий цемент **G1A** слід застосовувати дітям лише для збереження кінцівок, якщо жодна інша процедура не дає хороших шансів на успішне лікування.

Спостереження

Пацієнтам, які лікувалися кістковим цементом **G1A**, слід періодично перевіряти піковий рівень та спад антибіотиків, електроліти в сироватці крові, ниркову функцію в сироватці, аналіз сечі та аудіограми (у пацієнтів літнього віку та / або у пацієнтів з симптомами зневоднення, коли існує підвищений ризик виникнення несприятливих випадків, пов'язаних з вживанням гентаміцину).

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

Слід розглядати прийом ототоксичних чи нефротоксичних препаратів одночасно або відразу після застосування кісткового цементу **G1A**. Особливо це стосується пацієнтів літнього віку.

Застосування кісткового цементу **G1A** слід уникати при наступних методах лікування:

- Послідовне або одночасне застосування інших нейротоксичних / нефротоксичних антибіотиків
- Інші аміноглікозиди
- Цефалоридин
- Біоміцин
- Поліміксин В
- Колістин
- Цисплатин
- Ванкоміцин

У разі введення міорелаксантів та ефіру властивість нервово-м'язової блокади гентаміцину може посилюватися. Однак це малоімовірно через дуже низький досягнутий рівень сироватки.

Побічні ефекти

Серйозні побічні ефекти, деякі з летальним результатом, пов'язані з використанням акрилових кісткових цементів включають:

- Інфаркт міокарду.
- Зупинку серця.
- Серцеву емболію.
- Порушення мозкового кровообігу.
- Легеневу емболію.
- Анафілаксію.

Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляється при застосуванні акрилових кісткових цементів, є:

- Тимчасове зниження артеріального тиску.
- Підвищений рівень гамма-глутаміл-транспептидази сироватки (GGTP) до 10 днів після операції.
- Тромбофлебіт.
- Кровотеча та гематома.
- Біль та / або втрата функцій.
- Ослаблення або переміщення протеза.
- Глибокі або поверхневі ранові інфекції.
- Трохантернічний бурсит.
- Короткочасні порушення серцевої провідності.
- Гетеротопічне утворення нової додаткової кісткової тканини.
- Трохантерит.

Інші можливі побічні ефекти, які проявляються при застосуванні кісткових цементів:

- Гіпотензія.
- Гіпоксемія.
- Сердечна аритмія.
- Бронхоспазм.
- Побічні ефекти в тканинах.
- Пірексія, викликана алергією на кістковий цемент.
- Гематурія.
- Дізурія.
- Свищ сечового міхура.
- Локальна невропатія.
- Місцева ерозія або оклюзія судин.
- Тимчасове посилення больового синдрому за рахунок тепла, що виділяється під час полімеризації.
- Затримане захоплення сідничного нерва внаслідок екструзії кісткового цементу за межі передбаченої області його застосування.
- Кишкова непрохідність, яка виникла внаслідок спайок та стенозу клубової кишки з приводу тепла, що виділяється під час полімеризації цементу.
- Можлива смерть.

Побічні ефекти на сульфат гентаміцину при низьких рівнях, що використовуються в цементі **G1A**, не виявлені. Однак наступні побічні ефекти були пов'язані з більш високими дозами, типовими для призначених доз гентаміцину сульфату.

- невротоксичність -
- проявляється як ототоксичність вестибулярного та слухового апарату, включаючи незворотну втрату слуху
- нечутливість

- відчуття поколювання та мурашок по шкірі
- м'язове скорочення
- конвульсії

- нефротоксичність -
- зазвичай проявляється у пацієнтів з раніше існуючим ураженням нирок
- а також у пацієнтів із нормальною функцією нирок, яким аміноглікозиди вводяться довше або в більш високих дозах, ніж рекомендовано
- симптоми яких можуть з'явитися після припинення терапії.

Деякі клінічні дослідження беруть до уваги штами золотистого та епідермального стафілококу, стійких до метициліну та гентаміцину, які стають причиною глибоких інфекцій тканин, що призводять до клінічних збоїв артропластики стегна та / або коліна.

Лікар повинен повідомити пацієнта про потенційні ризики, згадані вище, а також про можливі ускладнення, які можуть виникнути у разі застосування кісткового цементу з гентаміцином. Хворому потрібно повідомити про заходи, які можуть бути прийняті для зменшення можливих негативних наслідків.

Спосіб застосування

Підготовка та нанесення кісткового цементу **G1A** передбачає чотири наступних часових етапи:

- XXI. змішування
- XXII. очікування (кістковий цемент прилипає до рукавичок);
- XXIII. застосування (кістковий цемент має консистенцію рідкого тіста, він не прилипає до рукавичок, може оброблятися та наноситися шпателем або вводиться);
- XXIV. застигання (на цьому етапі кістковий цемент повинен бути вже імплантованим та завершити затвердіння. Якщо кістковий цемент не встигли імплантувати, на цьому етапі він досягає дуже високої в'язкості та не може використовуватися).

Тривалість фаз від II до IV залежить від температури компонентів, а також від температури і вологості навколишнього середовища. Високі температури прискорюють час затвердіння, а низькі температури уповільнюють його (див. рис.1). Готувати суміш слід у відповідній ємкості, згідно з обраним типом застосування (вручну або за допомогою шприца).

Процес підготовки кісткового цементу:

- Зовнішній захисний алюмінієвий конверт, зовнішній пакетик з порошковим компонентом та блістер з ампулою з рідким компонентом, повинні відкриватися операційною медсестрою, яка не працює в стерильній зоні. Внутрішній пакетик з порошковим компонентом та стерильна ампула з рідким компонентом, асептичним методом переміщуються для застосування в стерильному операційному полі.

- Слід відкрити стерильну ампулу з рідким компонентом тримаючи кінчик в найширшій точці, та перелити весь вміст в чисту, стерильну і суху ємкість, придатну для змішування, яка виготовлена з інертного матеріалу (наприклад, скло, кераміка, нержавіюча сталь або nereактивні пластмаси). Щоб уникнути потрапляння осколків скла в ємкість, не відламуйте кінчик ампули над ємкістю.
- Стерильний конверт (чи пакетик з порошком, відрізується стерильними ножицями та весь вміст пересипається у ємкість для змішування.
- Стандартну дозу кісткового цементу готують шляхом змішування всього вмісту рідини в ампулі з усім вмістом пакетика з порошком. Забороняється часткове використання вмісту пакетика з порошком або вмісту ампули. Заборонене застосування, включаючи всі можливі випадки повторного використання, серйозно ставлять під загрозу хіміко-фізичні характеристики цементу, як на етапі приготування, так і після імплантації, можуть погіршити стерильність цементу, стерильність хірургічного втручання та спричинити ризик серйозних ускладнень для пацієнта, таких як інфекції та сепсис. Кількість змішаного цементу, необхідного для клінічного використання, визначає хірург у кожному конкретному випадку.

Змішування та ручне нанесення:

- **G1A** може наноситися вручну. Для продовження хірургічної операції хірург, посилаючись на свій досвід, вирішує рівень в'язкості цементу, який підходить для застосування.
- Кістковий цемент слід ретельно перемішувати, уникаючи потрапляння повітря в розчин. Якщо використовується пристрій для змішування або нанесення кісткового цементу, слід ретельно дотримуватися інструкцій та попереджень виробника. Дійте спокійно, не кваплячись, змішуючи компоненти впродовж однієї хвилини. Ні за яких обставин не перевищуйте вказаний час змішування.
- В'язкість поступово збільшується з розвитком процесу полімеризації, тобто під час фаз від II до IV. Дочекайтеся завершення етапу II (етап очікування) та приступіть до нанесення, коли цемент придбав консистенцію пасти (етап нанесення). Слідкуйте інструкціям виробника шприца та використовуваних пристроїв доступу.
- Після утворення суміші, хірург повинен дочекатися стану, в якому цемент відлипне від рукавичок. Таким чином можна перейти до етапу кінцевого замішування цементу. Важливо уникати раннього введення цементу, оскільки це може призвести до зниження артеріального тиску у пацієнта. Щоб цього уникнути, необхідно спостерігати за зовнішнім виглядом цементу, який повинен стати матовим, відносно початкового глянцевого ефекту. Час нанесення цементу та введення протеза встановлюється хірургом та буде залежати від застосованої хірургічної процедури.
- Встановлення імплантату слід робити у відповідний момент, в залежності від типу кістки/суглоба та протеза. Як правило, встановлення імплантату слід

затримувати до тих пір, поки цемент не досягне необхідної в'язкості, щоб протистояти надмірному зміщенню імплантата. Однак встановлення імплантату не слід надмірно затягувати, оскільки існує ризик, що процедура може не завершитися через надмірне затвердіння цементу.

- Після введення, імплантат слід щільно притримувати у місці позиціонування, щоб уникнути руху та зміщення, підтримуючи натиск до тих пір, поки цемент повністю не затвердіє. Надлишки кісткового цементу необхідно видалити ще до повного затвердіння цементу.
- На характеристики обробки та час затвердіння кісткового цементу впливає температура навколишнього середовища. Будь ласка, зверніться за довідкою та порадами в кінці інструкції щодо застосування, посилаючись на графіки (примітка: графіки використання були створені в контрольованих лабораторних умовах).

Зберігання

- Зберігайте закриту упаковку при температурі не вище 77°F (25°C) та подалі від сонячних променів, щоб запобігти передчасної полімеризації рідкого мономеру.
- Не слід використовувати засіб після закінчення терміну дії.
- Не слід використовувати вміст невикористаних, але відкритих чи пошкоджених упаковок.

Утилізація

Слід утилізувати частково використані, прострочені, непридатні або пошкоджені упаковки **G1A** відповідно до наказаних правил і процедур, застосованих до цього виду спеціальних лікарняних відходів.

CE 0344



UA.TR.101

Виробник: G21 S.r.l.

via Sandro Pertini 8, 41039,
Сан Поссідоніо, Модена, Італія
+39 0535 30312, e-mail: info@g-21.it

Уповноважений представник в Україні: ТОВ "Медгруп"

оф. 718, буд. 10, вул. Дружківська, 03113, м. Київ, Україна
+38 (044) 228-58-46, e-mail: med-group@ukr.net

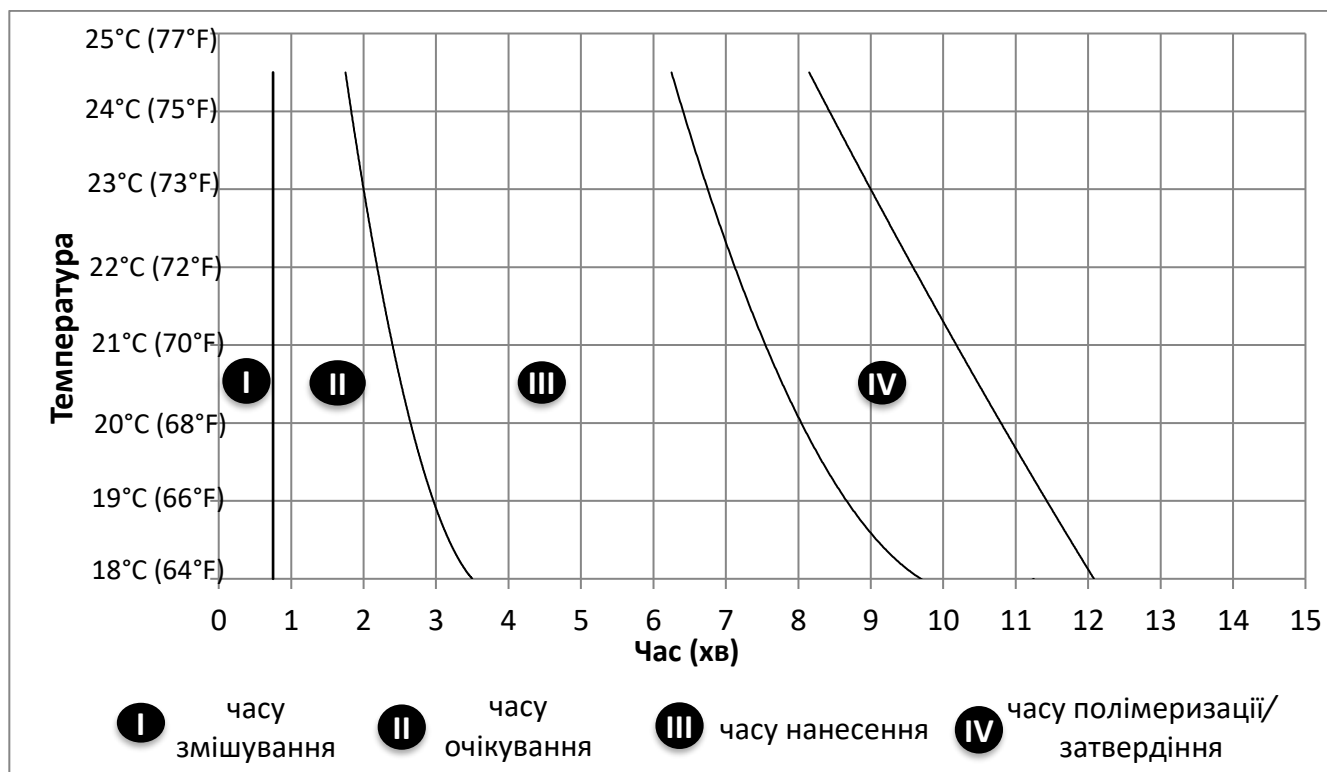


Рис.1 Графік часу змішування, очікування, нанесення та полімеризації/затвердіння для ручного застосування, залежно від температури навколишнього середовища.

Відрізок часу, зазначений в таблиці, був отриманий з випробувань, проведених при $50 \pm 10\%$ відносної вологості.

Відрізок часу є приблизним та може бути довшим або коротшим, залежно від хірургічного методу й використовуваної системи змішування/введення.

Opis preparatu

Cement kostny **G1A** to cement autopolimeryzacyjny, nieprzepuszczalny dla promieni rentgenowskich, na bazie polimetylometakrylanu, stosowany do mocowania protez metalowych lub polimerowych do kości podczas zabiegów chirurgicznych rewizji po artroplastyce biodra, kolana i innych stawów, opracowany specjalnie dla pacjentów

- których stan ogólny lub miejscowy wskazuje na ryzyko zakażenia,
- których stan ogólny jest słaby (niedożywienie, cukrzyca, zakażenie ogólnoustrojowe,
- którzy wymagają kontroli protezy biodra lub innych stawów, gdzie rozwinęło się zakażenie miejscowe.

Zawiera i uwalnia antybiotyk aminoglikozydowy, gentamycynę, w celu ochrony spolimeryzowanego cementu i przyległych tkanek przed zakażeniem bakteriami wrażliwymi na gentamycynę.

Cement kostny nie ma swoistych właściwości przylepnych; jego działanie opiera się natomiast na ścisłym, mechanicznym przyleganiu pomiędzy nieregularną powierzchnią kości a protezą.

Cement kostny jest dostarczany w postaci dwuskładnikowego systemu złożonego z dwóch oddzielnych, jałowych elementów, płynu i proszku, które należy wymieszać razem w momencie ich wykorzystania w celu przygotowania cementu.

Komponent płynny jest sterylizowany filtracyjnie przez membranę i aseptycznie umieszczany w jałowej fiolce szklanej. Fiolka znajduje się w szczelnym opakowaniu konturowym, sterylizowanym tlenkiem etylenu. Komponent proszkowy znajduje się w saszetce z polietylenu, umieszczonej w otwieranym woreczku, sterylizowanym promieniami gamma. Jałowy komponent proszkowy jest umieszczony w niej jałowym woreczku ochronnym z laminowanego aluminium. Cement **G1A** jest produkowany i pakowany z zachowaniem rygorystycznych procedur jakości, w otoczeniu kontrolowanym, spełniającym wymogi międzynarodowych standardów obowiązujących w danej kwestii.

G1A to cement kostny o standardowej lepkości, przeznaczony głównie do aplikacji ręcznej. Chirurg musi zdecydować na podstawie własnego osądu klinicznego kiedy cement ma właściwą lepkość, odpowiednią do kontynuowania procedury.

Cement **G1A** mogą przygotowywać, przenosić oraz używać wyłącznie osoby odpowiednio przeszkolone, działające pod nadzorem lekarza chirurga specjalisty, odpowiadającego za procedurę. Producent uchyła się od wszelkiej odpowiedzialności za nieprawidłowe użycie cementu **G1A** lub za użycie cementu przez osoby bez odpowiednich kwalifikacji i bez przeszkolenia.

G1A jest dostępny w 2 różnych formatach. G1A 20 oraz G1A 40, różniących się ilością proszku i płynu w opakowaniu.

Format	20	40
Waga proszku (g)	20,50	41,00
Objętość płynu (ml)	9,14	18,29

Skład

Skład jakościowy cementu **G1A** podano w poniższych tabelach.

Skład komponentu proszkowego (% w/w)	
Polimetylometakrylan	86,64 ± 4,33
Nadtlenek benzoilu	1,16 ± 0,19
Siarczan baru	9,76 ± 0,49
Siarczan gentamycyny	2,44 ± 0,24

Skład komponentu płynnego (% w/w)	
Metylometakrylan	97,50 ± 4,88
N,N-Dimetylo-p-toluidyna	2,50 ± 0,13
Mety eter hydrochinonu	50 ± 5 ppm

Skład gentamycyny

Format	20	40
Gentamycyna podstawa (g)	0,3	0,6

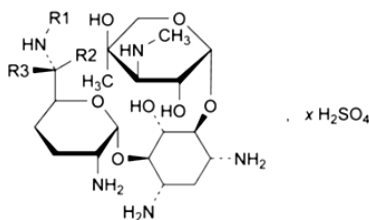
Informacje użytkowe

Cement kostny G1A jest przeznaczony do użytku w drugim etapie dwuetapowej rewizji po artroplastyce całkowitej po zwalczeniu zakażenia początkowego.

Nie wolno stosować cementu kostnego **G1A** do aplikacji innych niż podano.

Przegląd mikrobiologiczny

Siarczan gentamycyny to rozpuszczalny w wodzie antybiotyk o szerokim spektrum, należący do grupy aminoglikozydów. Otrzymuje się ją na drodze fermentacji i składa się z mieszaniny komponentów skorelowanych z gentamycyną. Główne składniki to gentamycyna C1, G1a, C2 i C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Masa cząsteczkowa:

Gentamycyna C1: 477.61

Gentamycyna C1a: 449.55

Gentamycyna C2: 463.58

Gentamycyna C2a: 463.58

Gentamycyna C2b: 463.58

Skład gentamycyny:

Gentamycyna C1: 25.0 - 45.0%

Gentamycyna C1a: 10.0 - 30.0%

Gentamycyna C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Zanieczyszczenia:

W preparacie farmaceutycznym gentamycyny znajdują się zazwyczaj również inne, pomniejsze aminoglikozydy.

Potencjalne zanieczyszczenia pochodzące z procesu otrzymywania obejmują graminę, sisomycynę i gentamycynę B1.

Siarczan gentamycyny spełnia wymogi monografii Farmakopei Europejskiej.

Działanie: Bakteriobójcze działanie gentamycyny polega na jej zdolności do blokowania syntezy białek. Gentamycyna początkowo łączy się z zewnętrzną błoną komórkową i tworzy wodne kanaliki, umożliwiające przedostanie się gentamycyny przez błonę wewnętrzną za pomocą transportu elektronów. Po przejściu na wewnętrzną stronę błony przepuszczalność błony komórkowej ulega zmianie, a kod genetyczny zostaje błędnie odczytany. Śmierć komórki jest bezpośrednio spowodowana interferencją syntezy białek z powodu blokady inicjacji, a następnie przetworzenia z powodu przedwczesnego zatrzymania i wbudowania nieprawidłowych aminokwasów. Moc aktywności zależy od stężenia gentamycyny.

Farmakokinetyka (w tym wchłanianie i metabolizm): gentamycyna jest słabo wchłaniana po podaniu doustnym, dlatego też zazwyczaj jest podawana pozajelitowo. Jest to lek rozpuszczalny w wodzie, koncentruje się w nerkach i ma słaby związek z proteinami plazmatycznymi (<20%). Nie ma dowodów na metabolizowanie gentamycyny. Eliminacja

zachodzi niemal wyłącznie przez filtrowanie w kłębuszkach nerkowych i jest wydalana z moczem w postaci niemal niezmienionej. W porównaniu z podawaniem domięśniowym, ogólnoustrojowe poziomy stężenia uzyskane podczas stosowania cementu kostnego są niskie, poziom maksymalny wynosi zwykle <1 mg / ml (<10%). Po siedmiu dniach od podania nie wykrywa się poziomów ogólnoustrojowych. Poziom gentamycyny w moczu po podaniu cementu kostnego waha się od 10 mcg / ml na początku do 1-2 mg / ml po siedmiu dniach.

Farmakodynamika i spektrum działania gentamycyny:

Jej działanie bakteriobójcze wyjaśnia jej mechanizm działania. Zakres minimalnego stężenia hamującego (MIC) wynosi 0,06-8 mg / ml. Wykazano skuteczność gentamycyny przeciw szczepom bakterii tlenowych gram-ujemnych oraz iż nie ma znaczącego działania wobec bakterii beztlenowych, grzybów i drożdży. Bakterie gram-dodatnie są mniej wrażliwe, z wyjątkiem *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, dwóch szczepów, ważnych w chirurgii implantacyjnej. Gentamycyna działa in vitro przeciw ponad 90% szczepom *S. aureus* i 75% *S. epidermidis*. Niektóre odporne szczepy *Staphylococcus* zostały zidentyfikowane. Gentamycyna działa przeciw *P. aeruginosa*; jest to inna, częsta przyczyna zakażeń kości i stawów. Gentamycyna jest skuteczna przeciw gatunkom *Staphylococcus* wrażliwym na metycylinę; równie skutecznie działa przeciw szczepom odpornym na metycylinę z gatunku *Staphylococcus*. Gatunki *Staphylococcus* są najczęstszą przyczyną zakażeń powiązanych z zainfekowanymi implantami ortopedycznymi. Gentamycyna nie działa przeciwko gatunkom *Streptococcus* oraz przeciw beztlenowcom.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania **G1A**:

- Aktywne lub niewyleczone zakażenie w miejscu aplikacji cementu kostnego;
- Miastenia rzekomoporażna;
- Pacjenci z nadwrażliwością na gentamycynę lub na inne aminoglikozydy, na kontrast (siarczan baru) lub na inny składnik cementu kostnego. Historia nadwrażliwości lub poważnych reakcji toksycznych na aminoglikozydy może być przeciwwskazaniem do stosowania innych aminoglikozydów, w tym gentamycyny, z powodu znanej wrażliwości krzyżowej pacjentów na leki tej klasy lub na inne składniki cementu;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Ciężka niewydolność nerek;
- Zaburzenia metabolizmu;
- Jeżeli zanik mięśnia lub upośledzenie czynności nerwowo-mięśniowych danej kończyny powoduje, iż procedura chirurgiczna nie ma uzasadnienia.

Środki ostrożności/Ostrzeżenia

Przygotowanie cementu kostnego:

- Przed użyciem uważnie sprawdzić opakowanie ochronne pod kątem uszkodzeń mogących wpłynąć na sterylność zawartości.
- Cement kostny **G1A** jest dostarczany w postaci jałowej, do jednorazowego użytku. Nie używać ponownie. Nie wolno ponownie sterylizować składników cementu.
- Sprawdzić, czy opakowania wewnętrzne oraz składniki nie są uszkodzone. Proszek musi być jednolity (żadnych grudek), nie żółknięty ani nie koloru brązowego. Zawartość fiolki musi wyglądać jak płyn o niskiej lepkości. Nie używać monomeru jeżeli wykazuje ślady stwardnienia lub przedwczesnej polimeryzacji. Przed rozpoczęciem procedury zawsze sprawdzać stan płynnego monomeru. Jeżeli proszek jest żółtawy lub brązowy, albo jeżeli płyn ma konsystencję syropu, nie używać produktu. Oznacza to, że produkt nie był przechowywany prawidłowo.
- Jedną dawkę przygotowuje się mieszając całą zawartość saszetki proszku cementowego z całą zawartością jednej fiolki. Potrzebna ilość cementu zależy od konkretnego zabiegu chirurgicznego oraz od stosowanej techniki. Przed rozpoczęciem operacji należy mieć w zapasie co najmniej jeszcze jedną porcję **G1A**. Maksymalna zalecana dawka cementu to:

Opakowanie	Liczba opakowań
G1A 20	6
G1A 40	3

- Zewnętrzna, aluminiowa saszetka zabezpieczająca oraz otwierany woreczek zewnętrzny nie są jałowe i nie wolno ich wносить do pomieszczenia sterylnego.
- Po otwarciu opakowania należy kategorycznie postępować z wykorzystaniem ściśle jałowej techniki; należy to do obowiązków operatora. Wszelkie błędy w postępowaniu podczas przenoszenia do sterylnego miejsca, podczas przygotowania i aplikacji cementu kostnego grożą utratą sterylności cementu i zabiegu operacyjnego, co stanowi poważne ryzyko komplikacji dla pacjenta, takich jak zakażenie i sepsa, nawet ze skutkiem śmiertelnym.
- Chirurg musi mieć konkretne wykształcenie oraz doświadczenie, tak aby dokładnie znać właściwości, parametry przygotowania i aplikacji cementów kostnych zawierających antybiotyki. Przed przygotowaniem cementu **G1A** po raz pierwszy, zaleca się, aby użytkownik przećwiczył całą procedurę mieszania, postępowania z preparatem i aplikacji w warunkach zgodnych z takimi, jakie będą podczas zabiegu. Należy również dokładnie znać systemy mieszania i strzykawki stosowane do aplikacji cementu. Ponieważ sposób postępowania z takimi cementami, jak też proces ich polimeryzacji zmieniają się wraz z temperaturą oraz w zależności od techniki mieszania, chirurg musi je dokładnie ocenić na podstawie swojego doświadczenia.
- Na parametry przygotowania oraz czas polimeryzacji cementów wpływają:

- temperatura
- wilgotność
- mieszanie próżniowe
- Informacje na temat czasów klinicznych przygotowania i polimeryzacji w zależności od temperatury podano na wykresach zamieszczonych pod koniec tej instrukcji.
- Ręczne przygotowanie cementu oraz temperatura ciała skracają czas polimeryzacji.
- Zmiany wilgotności wpływają na parametry przygotowania oraz polimeryzacji cementu.
- Wahania czasu polimeryzacji cementu można zminimalizować poprzez przechowywanie cementu w zalecanych warunkach.
- Przed użyciem, chirurg musi się zapoznać ze skutkami konkretnego systemu mieszającego na parametry przygotowania oraz na czas polimeryzacji cementu; w tym celu należy przeprowadzić symulację aplikacji, wg procedur zgodnych z zamierzonymi podczas planowanych zabiegów. Mieszanie próżniowe może znacznie przyspieszyć czas polimeryzacji produktu.

Postępowanie z płynnym monomerem:

- Ponieważ płynny monomer jest wysoce lotny i łatwopalny, sala operacyjna musi być odpowiednio wentylowana, aby eliminować jak najwięcej oparów monomeru. Istnieje zgłoszenie zapłonu oparów monomeru z powodu używania przyrządów do elektrokautezy w miejscach chirurgicznych znajdujących się blisko zaimplantowanych krótko wcześniej cementów kostnych.
- Zachować ostrożność podczas mieszania obu komponentów, aby uniknąć nadmiernej ekspozycji na skoncentrowane opary monomeru, co może być przyczyną nudności, drętwicy, podrażnienia dróg oddechowych, oczu oraz może obciążać wątrobę; kontaktowe zapalenie skóry. Jeżeli płynny składnik dostanie się do oczu, przeemyć dużą ilością wody.
- Skoncentrowane opary płynnego składnika mogą niekorzystnie reagować z soczewkami kontaktowymi. Ponieważ miękkie soczewki kontaktowe są przepuszczalne dla płynów i gazów, nie należy ich zakładać na sali operacyjnej w przypadku używania metylometakrylanu.
- Metylometakrylan powoduje nadwrażliwość u podmiotów wrażliwych, co może być przyczyną odpowiedzi anafilaktycznej.
- Płynny składnik cementu kostnego to silny rozpuszczalnik tłuszczowy. Ten składnik nie może stykać się z rękawiczkami chirurgicznymi. Nałożenie drugiej parę rękawiczek oraz surowe przestrzeganie instrukcji mieszania może ograniczyć możliwość reakcji nadwrażliwości oraz kontaktowego zapalenia skóry. Rękawiczki z PVP (polietylen, kopolimer etylenu i alkoholi winylowego, polietylen) oraz z tworzywa Viton® / butyl wykazują dobry stopień ochrony przez dłuższy czas. Ze względów bezpieczeństwa zaleca się noszenie dwóch par rękawiczek, jedna na drugą. Na przykład parę rękawiczek chirurgicznych z polietylenu na standardowych rękawiczkach chirurgicznych z lateksu. Stosowanie samych rękawiczek lateksowych lub polistyrenowo-butadienowych jest niewłaściwe. Prosimy o zasięgnięcie informacji u naszego dostawcy w celu ustalenia, czy rękawiczki nadają się do tego użytku.

Aplikacja cementu kostnego:

- Cement kostny **G1A** nie jest przeznaczony do użytku jako metoda ani jako alternatywa dla antybiotyków ogólnoustrojowych w przypadku artroplastyki z zakażeniem.
- Badania kliniczne wykazały konieczność zachowania ściśle aseptycznych procedur chirurgicznych. Jakiegokolwiek głębokie zakażenie rany chirurgicznej stanowi poważne zagrożenie i może wpłynąć na pozytywny wynik techniki. Zakażenie rany głębokiej jest poważną komplikacją pooperacyjną i może wymagać całkowitego usunięcia wprowadzonego cementu. Zakażenie rany głębokiej może przebiegać w trybie utajonym i może nie dawać żadnych widocznych oznak nawet przez wiele lat po zabiegu.
- Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wszelkich zmian ciśnienia tętniczego, w czasie i zaraz po aplikacji cementu kostnego. Ze stosowaniem cementów kostnych są kojarzone działania niepożądane, dotyczące układu sercowo-naczyniowego, takie jak: hipotensja, hipoksemia, arytmia serca, bronchospazm, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, zator płucny, udar mózgowo-naczyniowy, a nawet śmierć. Reakcje w postaci hipotensji zaobserwowano w czasie od 10 do 165 sekund po aplikacji cementu kostnego; czas trwania od 30 sekund do 5 minut lub dłużej. Niektóre prowadziły do zatrzymania akcji serca. Ponadto, podczas wprowadzania cementu kostnego oraz zakładania implantu należy unikać zbyt silnej presuryzacji cementu, tak aby zminimalizować możliwość wystąpienia zatoru płucnego.
- Jamę szpikową należy przygotować w okolicy wejścia szpiku kostnego do przepływu krwi. Przed aplikacją cementu kostnego należy dokładnie wyczyścić jamę szczotkując ją i myjąc, tak aby usunąć tłuszcz, szpik i inne resztki. Jama musi być tak sucha, jak to tylko możliwe, tak aby krew ani inne resztki nie wymieszały się z cementem.

Dokładne wyczyszczenie kości ogranicza ryzyko, treść szpiku zostanie wprowadzona do układu naczyniowego podczas wprowadzania cementu kostnego i dalszej jego presuryzacji. Wypchnięcie szpiku kostnego wiąże się z obecnością zatorów płucnych; tego rodzaju ryzyko zwiększa się u pacjentów z kośćmi wysoce osteoporotycznymi oraz u pacjentów ze zdiagnozowanym złamaniem szyjki kości udowej. Rozwiercanie jamy szpikowej może mieć skutki podobne do wprowadzenia cementu kostnego pod średnim ciśnieniem tętniczym. Jamy szpikowe należy opróżnić, jeżeli cement jest wprowadzany palcami.
- Należy rozważyć zastosowanie cementu kostnego akrylowego u pacjentów:
 - ze zdiagnozowanym złamaniem szyjki kości udowej, ponieważ w dostępnej literaturze można znaleźć informacje o potencjalnym wzroście śmiertelności w porównaniu z technikami niecementowymi.
 - w podeszłym wieku lub odwodnionych.
- Nieprawidłowe mocowanie lub nagłe zdarzenia pooperacyjne mogą wpłynąć na połączenie cement-kość i spowodować mikroruchy cementu w kierunku powierzchni kości, z którą cement się styka. Między cementem a

kością może się utworzyć warstwa tkanki włóknistej. U wszystkich pacjentów zaleca się późniejszą kontrolę na podstawie regularnego harmonogramu.

- Implantowana proteza musi być kompatybilna z zastosowaniem cementu kostnego.
- Proces polimeryzacji kończy się w organizmie pacjenta; jest to reakcja egzotermiczna, podczas której wytwarza się sporo ciepła. Długoterminowe skutki wpływu ciepła wytworzonego na miejscu nie są jeszcze znane.

Niekompatybilność:

- Nie wolno dodawać do cementu kostnego roztworów wodnych (np. zawierające antybiotyki) ponieważ działają bardzo szkodliwie na właściwości fizyko-mechaniczne cementu.

Farmakologiczne środki ostrożności / ostrzeżenia specjalne dla gentamycyny

- Przedłużona ekspozycja miejscowa na gentamycynę może doprowadzić do powstania szczepów odpornych na działanie antybiotyków. W związku z tym, ten cement może być nieodpowiedni do rewizji, jeżeli podczas wcześniejszego zabiegu chirurgicznego był już stosowany cement z dodatkiem gentamycyny.
- U pacjentów z wcześniejszymi zakażeniami, gdzie bakterie były odporne na działanie gentamycyny, zaobserwowano wzrost odporności na antybiotyki.
- Odporność na gentamycynę wystąpiła w niektórych szpitalach i ogólnie jest spowodowana zmianą aminoglikozydów powodowaną przez plazmidy. Cement kostny G1A może być skuteczny przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* wrażliwym na metycylinę, ale nie równie skuteczny przeciw ich szczepom odpornym na metycylinę.
- Najczęściej występujące efekty toksyczne gentamycyny to ototoksyczność i nefrotoksyczność. Te efekty toksyczne zależą od koncentracji. Gentamycyna blokuje syntezę białek powodując nefrotoksyczność oraz ototoksyczność z częstotliwością odpowiednio <26% i 2-3%. Nefrotoksyczność może się klinicznie manifestować wysokim poziomem kreatyniny w surowicy, wysokim poziomem BUN oraz obniżonym klirensiem kreatyniny. Wysokie stężenia gentamycyny są związane z ograniczeniem enzymu D podczas glikolizy wynikającej ze złego wykorzystania glukozy i wyczerpania glikogenu. Selektywna akumulacja w tkance przedsionkowej i ślimakowej może powodować ototoksyczność, nawet nieodwracalną. Blokadę nerwowo-mięśniową, zaobserwowaną w przypadku stosowania gentamycyny przypisuje się wzmocnieniu niedepolaryzujących czynników blokujących. To działanie zwiększa się w narkozie i jest obiektem szczególnej troski u pacjentów z miastenią. Badania na zwierzętach wykazały, że ten lek powoduje noworodkową niewydolność nerek.
- Ze względu na potencjalną nefrotoksyczność i ototoksyczność, należy poważnie rozważyć stosowanie G1A u pacjentów z niewydolnością nerek, u osób w podeszłym wieku oraz u przyjmujących leki nefrotoksyczne.
- Stosowanie cementu kostnego z gentamycyną jest związane z wystąpieniem możliwych reakcji alergicznych. U pacjentów leczonych ogólnoustrojowo

gentamycyną były przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym wstrząs anafilaktyczny oraz reakcje skórne, takie jak łuszczycowe zapalenie skóry, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy oraz zespół Stevensa-Johnsona. Rzadko, jednak zgłaszano przypadki śmiertelne.

- Inne możliwe skutki niepożądane, jakie mogą wystąpić w przypadku stosowania gentamycyny to niedobór magnezu w wyniku przedłużonej terapii, zapalenie okrężnicy związane z antybiotykami, nudności, wymioty, wysypka i niewydolność nerek.
- Potencjalne alergiczne zanieczyszczenia pochodzące z procesu otrzymywania gentamycyny obejmują graminę, sisomycynę i gentamycynę B1

Środki ostrożności podczas ciąży, karmienia piersią i u dzieci

- Nie ma jeszcze informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności cementu kostnego **G1A** u kobiet w ciąży oraz u dzieci. Nie stosować cementu kostnego z antybiotykiem G1A w czasie pierwszego trymestru ciąży, a podczas pozostałego okresu ciąży należy go stosować wyłącznie w przypadku chorób śmiertelnych. Istnieje zbyt mało danych na temat stosowania gentamycyny u kobiet w ciąży, dlatego nie można wykluczyć żadnego ryzyka. Aminoglikozydy przenikają przez barierę łożyskową. Nie można więc wykluczyć ototoksyczności u płodu. U dzieci urodzonych po przedporodowej ekspozycji na streptomycynę wykryto wrodzoną, obustronną i nieodwracalną utratę słuchu. Udokumentowano utratę słuchu w wyniku przedporodowej ekspozycji na inne aminoglikozydy. Przy uwzględnieniu możliwości stężenia gentamycyny w nerkach płodu można przyjąć, że nefrotoksyczność u płodów jest potencjalnym ryzykiem. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazały nefrotoksyczność i ototoksyczność w wyniku przedporodowej ekspozycji na gentamycynę i na inne aminoglikozydy. Z tych powodów, odradza się stosowanie G1A w czasie ciąży i należy tego unikać, o ile korzyści dla matki nie przeważają wobec potencjalnego ryzyka dla płodu.
- Karmienie piersią. Gentamycyna jest wydalana w niewielkich ilościach w mleku matki. Ze względu na dużą przepuszczalność jelitową u noworodków, nie można wykluczyć kumulowania gentamycyny u niemowlęcia i ototoksyczności. Z tego powodu, zastosowanie **G1A** u pacjentek karmiących należy planować wyłącznie w przypadku, gdy korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla niemowlęcia.
- Cement kostny G1A można stosować u dzieci wyłącznie w przypadku ratowania kończyn w sytuacjach, gdy żadne inne postępowanie nie daje dobrego prawdopodobieństwa sukcesu zabiegu.

Monitorowanie

Pacjenci, u których zastosowano cement G1A muszą być okresowo monitorowani pod kątem poziomów szczytowych i najniższych antybiotyku, elektrolitów w surowicy, funkcji

nerkowych w surowicy, należy też wykonywać analizy moczu oraz audiogramy (u pacjentów w podeszłym wieku i/lub odwodnionych, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w wyniku zastosowania gentamycyny).

Interakcje z innymi lekami

Należy rozważyć podanie leków ototoksycznych lub nefrotoksycznych równocześnie lub zaraz po zastosowaniu **G1A**. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wymienionych niżej zabiegów nie należy stosować **G1A**:

- Równoczesne lub późniejsze stosowanie innych antybiotyków neurotoksycznych/nefrotoksycznych
- Inne aminoglikozydy
- Cefalorydyna
- Wiomycyna
- Polimyksyna B
- Kolistyna
- Cisplatyna
- Wankomycyna

W razie podawania leków zwiotczających mięśnie oraz eteru, zdolność gentamycyny do blokowania nerwowo-mięśniowego może się zwiększyć. Jednakże, jest to nieprawdopodobne ze względu na bardzo niskie poziomy w surowicy.

Możliwe powikłania

Poważne powikłania, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, kojarzone ze stosowaniem akrylowych cementów kostnych obejmują:

- Zawał mięśnia sercowego.
- Zatrzymanie akcji serca.
- Zator sercowy.
- Udar mózgowo-naczyniowy.
- Zator płucny.
- Wstrząs anafilaktyczny.

Najczęściej występujące działania niepożądane, mające związek ze stosowaniem akrylowych cementów kostnych to:

- Przejściowy spadek ciśnienia tętniczego.
- Wysoki poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w surowicy krwi do 10 dni po operacji.
- Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych.
- Krwotok i krwiak.
- Ból i/lub utrata funkcji.
- Poluzowanie lub przesunięcie protezy.
- Powierzchnowe lub głębokie zakażenie rany.
- Zapalenie torebki stawowej krętarza.
- Krótkoterminowa, nieregularna praca serca.

- Heterotopowe powstawanie nowej tkanki kostnej.
- Złamanie krętarza.

Inne możliwe powikłania mające związek ze stosowaniem cementów kostnych to:

- Hipotensja.
- Hipoksemia.
- Arytmia serca.
- Bronchospazm.
- Niepożądana reakcja tkanki.
- Gorączka z powodu alergii na cement kostny.
- Krwimocz.
- Dysuria.
- Przetoka pęcherza.
- Neuropatia miejscowa.
- Miejscowa erozja lub okluzja naczyniowa.
- Przejściowe wzmożenie bólu z powodu ciepła wytwarzanego podczas polimeryzacji.
- Opóźniony nacisk na nerw kulszowy z powodu wyciśnięcia cementu kostnego poza zamierzoną okolicę aplikacji.
- Okluzja jelitowa z powodu przylegania i zwężenia jelita krętego z powodu ciepła wytwarzanego podczas polimeryzacji cementu.
- Możliwa śmierć.

Nie przewiduje się niepożądanych reakcji na niewielkie ilości siarczanu gentamycyny stosowanego w cemencie **G1A**. Niemniej jednak, poniższe działania niepożądane kojarzone są z wyższymi dawkami, typowymi dla przepisywanych dawek siarczanu gentamycyny.

- neurotoksyczność -
 - manifestuje się zarówno jako ototoksyczność aparatu słuchu, jak i pęcherza, w tym nieodwracalna utrata słuchu
 - drętwienie
 - mrowienie skóry
 - skurcze mięśniowe
 - drgawki
- nefrotoksyczność -
 - zazwyczaj u pacjentów z wcześniejszym uszkodzeniem nerek
 - również u pacjentów z normalną funkcją nerek, którym podaje się aminoglikozydy przez dłuższy czas lub w dawkach wyższych niż zalecane
 - objawy mogą się manifestować po wstrzymaniu terapii.

Niektóre badania kliniczne wskazują na szczepy *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, odporne na metycylinę i na gentamycynę, jako na przyczynę zakażeń tkanek głębokich, odpowiedzialnych za niepowodzenia kliniczne artroplastyki biodra i/lub kolana.

Lekarz musi poinformować pacjenta o potencjalnym, wymienionym ryzyku, jak również o możliwych komplikacjach, które mogą zaistnieć po aplikacji cementu kostnego z dodatkiem gentamycyny. Pacjent musi ponadto otrzymać informacje na temat środków zalecanych w celu ograniczenia ewentualnych konsekwencji.

Sposób użycia

Przygotowanie i aplikacja cementu kostnego **G1A** obejmuje cztery etapy czasowe:

- XXV. mieszanie
- XXVI. oczekiwanie (cement klei się do rękawiczek)
- XXVII. aplikacja (cement ma konsystencję płynnej pasty, nie klei się do rękawiczek i można go używać oraz aplikować szpatułką lub wykonać iniekcję)
- XXVIII. twardnienie (cement niezaimplantowany jest zbyt lepki, aby można go było używać i wstrzyknąć; na tym etapie cement zaimplantowany kończy twardnienie).

Czas trwania etapów od II do IV zależy od temperatury komponentów oraz od temperatury i wilgotności otoczenia. Wysokie temperatury przyspieszają twardnienie, natomiast niskie je spowalniają (patrz rys. 1). Przygotować mieszankę w odpowiednim pojemniku, w zależności od wybranego typu aplikacji (ręcznie lub strzykawką).

Przygotowanie cementu:

- Zewnętrzny, ochronny woreczek aluminiowy, otwierany woreczek, w którym mieści się komponent proszkowy oraz opakowanie konturowe z fiolką zawierającą płyn musi otworzyć pielęgniarz/pielęgniarka, nie pracujący/a w pomieszczeniu sterylnym. Wewnętrzny woreczek ze składnikiem proszkowym oraz sterylną fiolkę ze składnikiem płynnym należy przenieść w sposób aseptyczny do sterylnej sali operacyjnej.
- Otworzyć jałową fiolkę ze składnikiem płynnym, zdjąć zabezpieczenie palców z przewężenia, chwycić główkę w najszerszym miejscu i opróżnić całą zawartość do czystego, jałowego i suchego pojemnika, przeznaczonego do wymieszania oraz wykonanego z materiału obojętnego (np. ze szkła, ceramiki, stali nierdzewnej lub z niewchodzącego w reakcję plastiku). Aby odłamki szkła nie trafiły do pojemnika, nie otwierać fiołki nad pojemnikiem.
- Jałową saszetkę (lub woreczek) z proszkiem otworzyć jałowymi nożyczkami i wsypać całą zawartość do pojemnika na mieszanie.
- Standardową dawkę cementu kostnego przygotowuje się mieszając całą płynną zawartość fiołki z całą, proszkową zawartością saszetki. Nie wolno wykorzystywać tylko części zawartości saszetki z proszkiem lub fiołki. Procedury zabronione, w tym każdy przypadek ponownego wykorzystania, poważnie naruszają parametry fizykochemiczne cementu, zarówno podczas przygotowania, jak i w czasie implantacji i mogą wpłynąć na jałowość produktu lub czynności operacyjnych oraz stanowią poważne ryzyko komplikacji dla pacjenta, takich jak zakażenie i sepsa. Chirurg określa wymaganą do użytku klinicznego ilość cementu za każdym razem.

Mieszanie i aplikacja ręczna:

- **G1A** można aplikować ręcznie. Chirurg musi zdecydować na podstawie własnego osądu klinicznego kiedy cement ma właściwą lepkość, odpowiednią do kontynuowania procedury chirurgicznej.
- Cement należy wymieszać dokładnie i uważnie, aby zminimalizować wchłanianie powietrza. Jeżeli korzystamy z urządzenia do mieszania lub aplikacji cementów kostnych, dokładnie przestrzegać instrukcji i ostrzeżeń

producenta. Pracować systematycznie, bez pośpiechu, mieszając przez minutę. W żadnym wypadku nie przedłużać podanego czasu mieszania.

- Lepkość stopniowo rośnie wraz z przebiegiem polimeryzacji, czyli podczas etapów od II do IV. Począć na zakończenie etapu II (czas oczekiwania) i kiedy cement będzie miał konsystencję pasty, przystąpić do aplikacji (etap aplikacji). Postępować wg instrukcji producenta strzykawki oraz używanych urządzeń dostępowych.
- Po przygotowaniu pasty chirurg musi poczekać, aż cement przestanie przylegać do rękawiczki. Następnie można wziąć cement do rąk (w rękawiczkach) i wprowadzić do końca. Zasadniczą sprawą jest, aby nie wprowadzać cementu zbyt szybko, gdyż może to spowodować spadek ciśnienia krwi pacjenta. Aby tego uniknąć, trzeba obserwować wygląd cementu, który musi stać się bardziej matowy w porównaniu z błyszczącym wyglądem początkowym.
Czas aplikacji cementu oraz założenia protezy zależy od oceny chirurga oraz od wybranej procedury chirurgicznej.
- Implant należy założyć w momencie właściwym dla danego typu kości/stawu. Ogólnie rzecz biorąc, założenie implantu należy odłożyć do momentu, aż cement stanie się odpowiednio lepki, aby implant nie mógł się za daleko przesunąć. Niemniej jednak, nie można zbyt długo opóźniać zakładania implantu, ponieważ istnieje ryzyko, iż nie będzie można zakończyć procesu z powodu zbyt dużego stwardnienia cementu.
- Po założeniu należy mocno trzymać implant w pozycji, aby nie dopuścić do żadnego ruchu oraz należy utrzymać presuryzację do momentu stwardnienia cementu. Nadmiar cementu kostnego usunąć zanim cement całkowicie stwardnieje.
- Na parametry przygotowania oraz na czas polimeryzacji wpływa temperatura otoczenia. Prosimy zapoznać się z treścią na końcu instrukcji, gdzie zamieszczono wykresy informacyjne (Uwaga: wykresy powstały w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych).

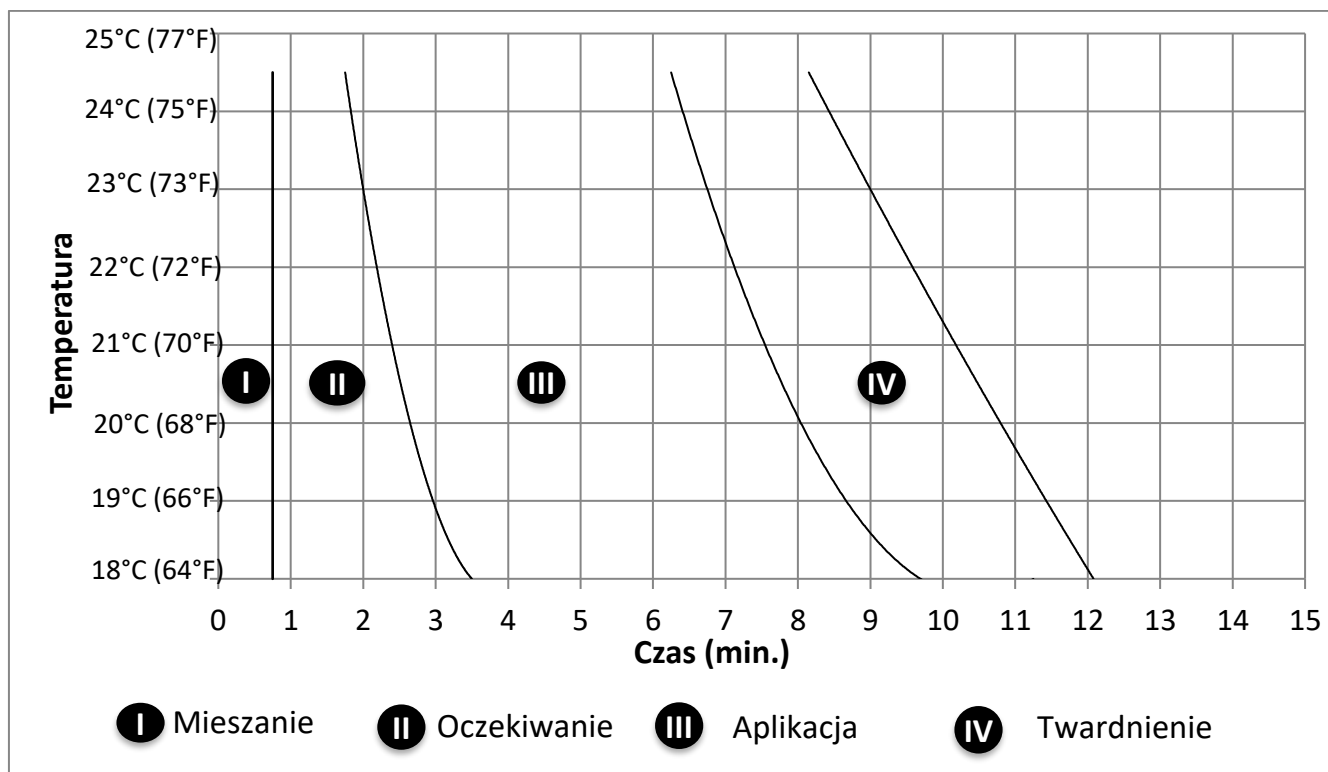
CE 0344

Przechowywanie

- Opakowanie przechowywać zamknięte, w temperaturze maksymalnie do 77°F (25°C), zabezpieczone przed światłem, aby płynny monomer nie spolimeryzował przedwcześnie.
- Nie używać produktu po dacie ważności.
- Nie używać zawartości opakowań, które są niewykorzystane, ale zostały otworzone lub są uszkodzone.

Usuwanie

Przeterminowane, nienadające się do użytku lub uszkodzone opakowania **G1A** usuwać zgodnie z przepisami i procedurami obowiązującymi i stosowanymi dla danego rodzaju specjalnych odpadów szpitalnych.



Rys. 1 Zależność czasu trwania etapów mieszania, oczekiwania, aplikacji i twardnienia od temperatury otoczenia.
Czasy podane na wykresie uzyskano podczas badań w warunkach wilgotności względnej $50 \pm 10\%$.
Czasy mają charakter przybliżony i mogą być dłuższe lub krótsze, w zależności od zastosowanej techniki chirurgicznej, systemu mieszania oraz iniekcji.

Beschrijving van het hulpmiddel

G1A-botcement is een zelfuithardend, radiopaak, op polymethylmethacrylaat gebaseerd cement dat wordt gebruikt voor het bevestigen van een metalen of polymere prothese aan levend bot bij revisieprocedures voor artroplastiek, zoals heupvervang, knie vervang, enkelvervang, schoudervervang en andere gewrichtsvervangingen, speciaal ontwikkeld voor patiënten

- wanneer de algemene of lokale omstandigheden duiden op een verhoogd infectierisico
- met een gecompromitteerde algemene toestand (ondervoeding, diabetes, systemische infecties, ...)
- die een revisie van de heup- of andere gewrichtsprothese nodig hebben wanneer zich een lokale infectie heeft ontwikkeld.

De cement bevat en geeft het aminoglycoside-antibioticum gentamicine vrij om de uitgeharde cement en aangrenzend weefsel te beschermen tegen besmetting door microben die gevoelig zijn voor gentamicine.

De botcement heeft geen intrinsieke kleef eigenschappen, de werking berust op een nauwe mechanische afsluiting tussen het onregelmatige botoppervlak en de prothese.

De botcement wordt geleverd als een tweecomponenten systeem, bestaande uit afzonderlijke, steriele vloeistof- en poedercomponenten, die op de plaats van gebruik met elkaar worden gemengd om de cement te produceren.

De vloeibare component wordt gesteriliseerd door middel van membraanfiltratie en aseptisch gevuld in een steriele glazen flacon. De flacon zit in een afgesloten blisterverpakking, die is gesteriliseerd met ethyleenoxide. De poedercomponent zit in een zak van polyethyleen, in een peelpouch verpakking en wordt gesteriliseerd door gammastraling. De steriele poedercomponent wordt geleverd in een buitenste, niet-steriele, gelamineerde foliezak. De productie- en verpakkingsprocessen van G3A worden uitgevoerd onder strikte kwaliteitsprocedures in een gecontroleerde omgeving, die voldoet aan de toepasselijke internationale normen.

G1A-botcement is een cement met een lage viscositeit, voornamelijk bedoeld voor het aanbrengen met behulp van spuit. Als G1A handmatig wordt aangebracht, moet de chirurg zijn klinische oordeel gebruiken om te beslissen wanneer de viscositeit van de cement geschikt is om de chirurgische procedure voort te zetten.

De bereiding, hantering en toepassing van G1A-botcement mag alleen worden uitgevoerd door gekwalificeerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, die specifiek zijn opgeleid voor de procedure en onder direct toezicht van de arts die verantwoordelijk is voor de procedure.

De fabrikant wijst elke aansprakelijkheid af in geval van gebruik van G1A-botcement dat niet strikt overeenkomt met het gespecificeerde beoogde gebruik, of het gebruik van G1A-botcement door personeel dat niet voldoende gekwalificeerd en opgeleid is.

G1A-botcement is verkrijgbaar in twee verschillende maten: G1A 20 en G1A 40, die verschillende hoeveelheden poeder en vloeistof in de verpakking bevatten.

Inhoud van de verpakking	20	40
Gewicht poeder (g)	20,50	41,00
Vloeistof volume (ml)	9,14	18,29

Samenstelling

De kwalitatieve samenstelling van G3A botcement wordt gespecificeerd in de onderstaande tabellen:

Samenstelling van de poedercomponent (% w/w)	
Polymethylmethacrylaat	86,64 ± 4,33
Benzoylperoxide	1,16 ± 0,19
Bariumsulfaat	9,76 ± 0,49
Gentamicinesulfaat	2,44 ± 0,24

Samenstelling van de vloeistof component (% w/w)	
Methylmethacrylaat	97,50 ± 4,88
N,N-dimethyl-p-toluïdine	2,50 ± 0,13
Methylether van hydroquinone	50 ± 5 ppm

Gentamicine-inhoud

Inhoud van de verpakking	20	40
Gentamicine basis (g)	0,3	0,6

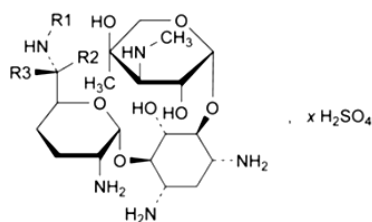
Beoogd gebruik

G1A-botcement is geïndiceerd voor gebruik in de tweede fase van een revisie in twee fasen voor totale gewrichtsartroplastiek nadat de initiële infectie is verdwenen.

G1A mag niet worden gebruikt voor enig ander gebruik dan het gespecificeerde beoogde gebruik.

Overzicht van microbiologie

Gentamicinesulfaat is een in water oplosbaar antibioticum met een breed spectrum dat behoort tot de groep van aminoglycosiden. Het wordt vervaardigd door middel van een fermentatieproces en bestaat uit een mengsel van verwante gentamicinecomponenten. De belangrijkste bestanddelen zijn gentamicine C1, C1a, C2 en C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Moleculair		gewicht:
Gentamicine	C1:	477.61
Gentamicine	C1a:	449.55
Gentamicine	C2:	463.58
Gentamicine	C2a:	463.58
Gentamicine C2b:		463.58

Samenstelling	van	de	gentamicine:
Gentamicine	C1:	25.0	- 45.0%
Gentamicine	C1a:	10.0	- 30.0%
Gentamicine C2+2A+2B:		35.0	- 55.0%

Onzuiverheden:

Doorgaans worden ook andere kleine aminoglycosiden gevonden in een farmaceutisch gentamicinepreparaat.

Potentiële onzuiverheden die voortvloeien uit het productieproces zijn onder meer garamine, sisomicine en gentamicine B1.

Gentamicinesulfaat voldoet aan de vereisten van de monografie van de Europese Farmacopee.

Werkingsmechanisme: De bacteriedodende werking van gentamicine wordt toegeschreven aan het vermogen om de eiwitsynthese te remmen. Gentamicine bindt zich aanvankelijk aan het buitenste membraan van de cel, waardoor waterige kanalen ontstaan waardoor gentamicine via het elektronentransport langs het binnenste membraan kan stromen. Eenmaal in het membraan wordt de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan gewijzigd en wordt de genetische code verkeerd gelezen. Celdood wordt direct toegeschreven aan de interferentie van eiwitsynthese voor het blokkeren van initiatie en verdere translatie, als gevolg van voortijdige beëindiging en de opname van onjuiste aminozuren. De kracht van deze actie is afhankelijk van het concentratieniveau van gentamicine.

Farmacokinetiek (inclusief absorptie en metabolisme):

Gentamicine wordt slecht geabsorbeerd bij orale toediening en wordt gewoonlijk parenteraal toegediend. Dit medicijn is in water oplosbaar, concentreert zich in de nieren en heeft een lage plasma-eiwitbinding (<20%). Er is geen bewijs dat

gentamicine wordt gemetaboliseerd. De eliminatie gebeurt bijna uitsluitend via glomerulaire filtratie in de nieren voordat het vrijwel onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Vergeleken met intramusculaire toediening, zijn de systemische concentratieniveaus met botcement laag; doorgaans is het maximale niveau <1 µg / ml (<10%). Er zijn geen detecteerbare systemische niveaus na zeven dagen na toediening. Gentamicinespiegels in de urine na toediening van botcement variëren van 10 µg/ml aanvankelijk tot 1-2 µg/ml na zeven dagen.

Farmacodynamiek en gentamicine-activiteitsspectrum:

de bacteriedodende werking wordt verklaard door het werkingsmechanisme. Het gerapporteerde bereik van minimale remmende concentratie (MIC) is 0,06 tot 8 µg/ml. Gentamicine is effectief gebleken tegen veel aërobe gramnegatieve bacteriestammen en heeft aangetoond niet veel activiteit uit te oefenen op anaëroben, schimmels of gisten. Grampositieve bacteriën zijn minder gevoelig, met uitzondering van *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus epidermidis*, twee belangrijke stammen bij implantaatchirurgie. Gentamicine is in vitro actief tegen meer dan 90% van de stammen van *S. aureus* en 75% van *S. epidermidis*. Er zijn enkele resistente *Staphylococcus*-stammen geïdentificeerd. Gentamicine is actief tegen *P. Aeruginosa*, een andere veel voorkomende oorzaak van bot- en gewrichtsinfecties. Gentamicine is effectief gebleken tegen meticilline-gevoelige stammen van *Staphylococcus*-soorten, maar niet zo effectief tegen meticilline-resistente stammen van *Staphylococcus*-soorten. *Staphylococcus*-soorten zijn verantwoordelijk voor de meeste geïnfecteerde orthopedische implantaatgerelateerde infecties. Gentamicine is niet actief tegen *Streptococcus*-soorten en anaëroben.

Contra-indicaties

Het gebruik van G1A is gecontra-indiceerd:

- bij aanwezigheid van een actieve of onvolledig behandelde infectie op de plaats waar de botcement moet worden aangebracht;
- bij aanwezigheid van Myasthenia gravis;
- bij patiënten met overgevoeligheid voor gentamicine of andere aminoglycosiden, voor het contrastmiddel (bariumsulfaat) of voor één van de andere componenten van de botcement. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of ernstige toxische reacties op aminoglycosiden kan ook het gebruik van enig ander aminoglycoside, inclusief gentamicine, contra-indiceren vanwege de bekende kruisgevoeligheid van patiënten voor geneesmiddelen in deze klasse of voor andere cementcomponenten;
- tijdens zwangerschap of borstvoeding;
- bij ernstige nierinsufficiëntie;
- bij stofwisselingsstoornissen;
- wanneer het verlies van spierstelsel of de neuromusculaire stoornis in de aangetaste ledemaat de chirurgische procedure ongerechtvaardigd zou maken.

Voorzorgsmaatregelen waarschuwingen

Botcement bereiding:

- Voordat u het G1A-botcement gebruikt, moet u de verpakking zorgvuldig controleren om er zeker van te zijn dat deze geen schade heeft waardoor de steriliteit van de inhoud in gevaar kan worden gebracht.
- G3A-botcement wordt steriel geleverd voor eenmalig gebruik. Niet hergebruiken. Opnieuw steriliseren van één van de componenten van de cement dient niet te worden getracht.
- Zorg ervoor dat de binnenverpakkingen en componenten niet beschadigd zijn. Poeder moet consistent zijn (geen klonten) en niet geel of bruin van kleur. De inhoud van de injectieflacon moet eruit zien als een vloeistof met een lage viscositeit. Gebruik het vloeibare monomeer niet als het enig teken van verdikking of voortijdige polymerisatie vertoont. Controleer altijd de toestand van het vloeibare monomeer voordat u de procedure uitvoert. Gebruik het product niet als het poeder een geelachtige of bruinachtige kleur heeft of als de vloeistof stroperig is. Dit duidt erop dat het product niet correct is bewaard.
- Een dosis wordt bereid door de volledige inhoud van de zak cementpoeder te mengen met de volledige inhoud monomeervloeistof van een flacon. De benodigde hoeveelheid cementdeeg hangt af van de specifieke chirurgische ingreep en van de gebruikte techniek. Er moet ten minste één extra dosis G3A beschikbaar zijn voordat met de operatie wordt begonnen. De maximale aanbevolen dosis cement moet worden beperkt tot:

Maat	Aantal verpakkingen
G1A 20	6
G1A 40	3

- De beschermende buitenste foliezak en de peel off buitenzak zijn niet steriel en mogen niet in het steriele gebied worden overgedragen.
- Na het openen van de verpakking is het verplicht en de verantwoordelijkheid van de gebruiker om een aseptische hanteringstechniek te gebruiken. Elke fout bij het hanteren en tijdens de overdracht naar het steriele gebied kan de steriliteit van botcement en de steriliteit van de chirurgische ingreep beïnvloeden en het risico op ernstige complicaties voor de patiënt, zoals infecties en sepsis, zelfs met fatale afloop, met zich meebrengen.
- De chirurg moet, door specifieke training en ervaring, grondig bekend zijn met de eigenschappen, hanteringseigenschappen en toepassing van antibioticumhoudend cement. De gebruiker wordt geadviseerd om de volledige procedure van het mengen, hanteren en introduceren van G1A in vergelijkbare omgevingsomstandigheden als in de

- operatiekamer te oefenen alvorens het voor de eerste keer te gebruiken. Ook is gedetailleerde kennis van mengsystemen en spuiten die worden gebruikt voor het aanbrengen van de cement nodig. Omdat de hanterings- en uithardingskenmerken van deze cementen variëren door temperatuur en mengtechniek, kunnen deze het best worden beoordeeld door de feitelijke ervaring van de chirurg.
- Mengeigenschappen en uithardingstijd van botcement worden beïnvloed door:
 - o temperatuur
 - o vochtigheid
 - o vacuüm mengen
- Raadpleeg de klinische timings- en gebruiksgrafieken aan het einde van deze bijsluiter voor het effect van temperatuur op hantering en uithardingstijden.
- Handmatige hantering van de cement en de lichaamstemperatuur verkorten de uiteindelijke uithardingstijd.
- Variaties in vochtigheid beïnvloeden de eigenschappen van cementhantering en de uithardingstijd.
- Variaties in uithardingstijd gedurende de houdbaarheid van de cement kunnen tot een minimum worden beperkt door de cement onder de aanbevolen omstandigheden te bewaren.
- Vóór gebruik moet de chirurg vertrouwd raken met de effecten van een bepaald mengsysteem op de hanteringseigenschappen en de uithardingstijd van de cement, waarbij hij/zij de procedure simuleert volgens de juiste medische praktijk en de instructies van de betreffende fabrikanten van de hulpmiddelen. Vacuüm mengen versnelt de uithardingstijd van het product beduidend.

Hantering van het vloeibare monomeer:

- Aangezien het vloeibare monomeer zeer vluchtig en brandbaar is, moet de operatiekamer voldoende worden geventileerd om zoveel mogelijk monomeerdamp te elimineren. Er is melding gemaakt van ontsteking van monomeerdampen veroorzaakt door het gebruik van elektrocauterisatie-instrumenten op chirurgische locaties in de buurt van vers geïmplanteerde botcementen.
- Voorzichtigheid is geboden bij het mengen van de twee componenten om overmatige blootstelling aan de geconcentreerde dampen van het monomeer te voorkomen, dat kan leiden tot: misselijkheid, duizeligheid, irritatie van de luchtwegen, ogen en mogelijke aantasting van de lever; contactdermatitis. Als de vloeibare component in contact komt met de ogen, moeten deze met overvloedige hoeveelheden water worden gewassen.
- Geconcentreerde dampen van de vloeibare component kunnen een bijwerking hebben met contactlenzen. Omdat zachte contactlenzen doorlatend zijn voor vloeistoffen en gassen, mogen deze niet worden gedragen in de operatiekamer als methylmethacrylaat wordt gebruikt.
- Van methylmethacrylaat is aangetoond dat het overgevoeligheid veroorzaakt bij daarvoor gevoelige

personen, wat kan resulteren in een anafylactische reactie.

- De vloeibare component van botcement is een krachtig lipide-oplosmiddel. Deze vloeibare component mag niet in contact komen met chirurgische handschoenen. Het dragen van een tweede paar handschoenen en het strikt naleven van de menginstructies kan de kans op overgevoeligheidsreacties verminderen. Handschoenen gemaakt van PVP (polyethyleen, ethyleen vinylalcohol copolymeer, polyethyleen) en Viton ®/butyl handschoenen hebben aangetoond gedurende lange tijd een goede bescherming te bieden. Om veiligheidsredenen wordt aanbevolen om twee paar handschoenen over elkaar te dragen, bijv. een chirurgische handschoen van polyethyleen over een paar standaard chirurgische latexhandschoenen. Het gebruik van latex of polystyreen-butadiëen handschoenen op zichzelf is onvoldoende. Informeer bij uw leverancier welke handschoenen geschikt zijn voor een dergelijke toepassing.

Applicatie van botcement:

- G1A-botcement is niet bedoeld voor routinematig gebruik of als alternatief voor systemische antibiotica bij een geïnfecteerde artroplastiek.
- Klinische studies tonen aan dat strikt aseptische chirurgische procedures moeten worden toegepast. Elke diepe infectie van een chirurgische wond is een ernstig risico en zal de succesvolle uitkomst van de techniek beïnvloeden. Diepe wondinfectie is een ernstige postoperatieve complicatie en vereist mogelijk totale verwijdering van het ingebedde cement. Een diepe wondinfectie kan latent zijn en zich zelfs enkele jaren na de operatie niet manifesteren.
- Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op elke verandering in bloeddruk tijdens en onmiddellijk na het aanbrengen van botcement. Bijwerkingen van patiënten die het cardiovasculaire systeem beïnvloeden, zijn in verband gebracht met het gebruik van botcement, waaronder: hypotensie, hypoxemie, hartritmestoornissen, bronchospasmen, hartstilstand, myocardinfarct, longembolie, cerebrovasculair accident en mogelijk overlijden. Hypotensieve reacties zijn opgetreden tussen 10 en 165 seconden na aanbrengen van botcement; deze hebben 30 seconden tot 5 minuten of meer geduurd. Sommigen zijn gevorderd tot een hartstilstand. Daarnaast moet de overdruk van de botcement tijdens het inbrengen van de botcement en het implantaat worden vermeden om het optreden van longembolie te minimaliseren.
- Door de voorbereiding van de beenmergholte komt de inhoud van het merg in de bloedbaan terecht. Voordat botcement op het bot wordt aangebracht, moet de holte grondig worden gereinigd door borstelen en wassen (spoelen) om vet, merg en ander vuil te verwijderen. De holte moet zo droog mogelijk worden gehouden om te voorkomen dat bloed en vuil zich vermengen met de cement.

- Een grondige reiniging van het bot vermindert het risico dat merginhoud tijdens het inbrengen van botcement in het vaatstelsel wordt geperst en vervolgens onder druk wordt gezet. De uitzetting van beenmerg is in verband gebracht met het optreden van longembolieën en dit risico is verhoogd bij patiënten met sterk osteoporose van het bot en bij patiënten gediagnosticeerd met een femurhalsfractuur. Het uitboren van de mergholte kan vergelijkbare effecten hebben op de gemiddelde arteriële druk als het inbrengen van de botcement. Bij het handmatig inbrengen van de cement moeten mergholten worden ontlucht.
- Er moet aandacht worden besteed aan het gebruik van acryl botcement bij patiënten
 - Gediagnosticeerd met femurhalsfractuur. Aangezien in sommige gepubliceerde literatuur is aangegeven dat er een potentieel is voor verhoogde mortaliteit in vergelijking met ongecementeerde technieken.
 - Oudere patiënten of gedehydrateerde patiënten
- Onvoldoende fixatie of onverwachte postoperatieve gebeurtenissen kunnen het raakvlak tussen cement en bot aantasten en leiden tot micromotie van de cement tegen botoppervlakken waarmee de cement in contact komt. Tussen de cement en het bot kan een fibreuze weefsellaag ontstaan. Langdurige opvolging wordt voor alle patiënten op regelmatige basis geadviseerd.
- De te implanteren prothese moet geschikt zijn voor het gebruik in combinatie met botcement.
- De voltooiing van cementpolymerisatie vindt plaats bij de patiënt en is een exotherme reactie met aanzienlijke warmteafgifte. De langetermijneffecten van de in situ geproduceerde warmte zijn nog niet vastgesteld.

Onverenigbaarheden

- Waterige oplossingen (bijv. die antibiotica bevatten) mogen niet aan de botcement worden toegevoegd omdat deze een aanzienlijk nadelig effect hebben op de fysische en mechanische eigenschappen van de cement.

Farmacologische voorzorgsmaatregelen/ waarschuwingen specifiek voor gentamicine:

- Langdurige blootstelling aan gentamicine in situ kan antibioticaresistente stammen veroorzaken. Deze cement kan daarom ongeschikt zijn voor revisies, als bij een eerdere operatie een met gentamicine beladen cement is gebruikt.
- Verhoogde antibioticaresistentie kan worden waargenomen bij patiënten met eerdere infecties waarbij bacteriën resistent waren tegen gentamicine.
- Resistentie tegen gentamicine is opgetreden in sommige ziekenhuizen en is meestal het gevolg van door plasmiden veroorzaakte veranderingen van het aminoglycoside. G1A-botcement kan effectief zijn tegen meticilline-gevoelige stammen van *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus epidermidis*, maar niet zo effectief tegen meticilline-resistente stammen van deze organismen.

- De meest voorkomende toxische effecten van gentamicine zijn ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. Deze toxische effecten zijn concentratieafhankelijk. Van gentamicine is aangetoond dat het de eiwitsynthese remt, wat nefrotoxiciteit en ototoxiciteit veroorzaakt met frequenties van respectievelijk <26% en 2-3%. Nefrotoxiciteit kan klinisch tot uiting komen door verhoogde serumcreatinine, verhoogde BUN en een verlaagde creatinineklaring. Bij hoge concentraties is gentamicine in verband gebracht met enzymonderdrukking tijdens glycolyse als gevolg van een slecht glucosegebruik en uitputting van glycogeen. Selectieve accumulatie in vestibulair en cochleair weefsel kan leiden tot ototoxiciteit, die onomkeerbaar kan zijn. Neuromusculaire blokkade waargenomen bij gebruik van gentamicine wordt toegeschreven aan de versterking van niet-depolariserende blokkers. Deze activiteit wordt verergerd onder anesthesie en is met name een probleem bij patiënten met myasthenie. In dierstudies is aangetoond dat dit medicijn neonatale nierfunctiestoornissen veroorzaakt.
- Het gebruik van G1A-botcement bij patiënten met nierinsufficiëntie, ouderen en patiënten die gelijktijdig nefrotoxische medicatie krijgen, moet serieus worden overwogen, gezien het potentieel voor nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.
- Mogelijke allergische reacties houden verband met het gebruik van gentamicine botcement. Ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie en dermatologische reacties waaronder exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en het Stevens-Johnson-syndroom zijn gemeld bij patiënten die systemische behandeling met gentamicine kregen. Hoewel zeldzaam, zijn er meldingen van fatale afloop.
- Andere mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van gentamicine zijn onder meer hypomagnesiëmie bij langdurige therapie, met antibiotica samenhangende colitis, misselijkheid, braken, huiduitslag en nierinsufficiëntie.
- Potentiële allergene onzuiverheden die voortkomen uit het gentamicineproductieproces zijn garamine, sisomicine en gentamicine B1.

Voorzorgsmaatregelen tijdens zwangerschap, borstvoeding en bij kinderen.

- De veiligheid en werkzaamheid van - antibioticumhoudend G1A-botcement bij zwangere vrouwen of bij kinderen is nog niet vastgesteld. Antibioticumhoudend G1A-botcement mag niet worden gebruikt tijdens het eerste derde deel van de zwangerschap en tijdens de rest van de zwangerschap mag het alleen worden gebruikt in geval van levensbedreigende ziekten. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van gentamicine bij zwangere vrouwen om mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Aminoglycosiden passeren de placentabarrière. Ototoxiciteit bij de foetus kan niet worden uitgesloten. Onomkeerbaar, bilateraal aangeboren gehoorverlies is gemeld bij kinderen na prenatale blootstelling aan streptomycine.

Gehoorverlies is ook gedocumenteerd voor enkele andere aminoglycosiden. Gezien de concentratie gentamicine in de foetale nier is nefrotoxiciteit een potentieel gevaar. Dierstudies hebben ototoxiciteit en nefrotoxiciteit aangetoond na prenatale blootstelling aan gentamicine/aminoglycosiden. Om deze redenen wordt het gebruik van G1A tijdens de zwangerschap afgeraden, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen het mogelijke risico voor het kind.

- Borstvoeding.
- Gentamicine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege verhoogde darmpermeabiliteit bij pasgeborenen kunnen accumulatie en ototoxiciteit niet worden uitgesloten. Om deze reden moeten de voordelen voor de moeder opwegen tegen het potentiële risico voor het kind voordat G1A tijdens de borstvoeding wordt gebruikt.
- G1A-botcementen mogen alleen worden gebruikt bij kinderen voor het behoud van ledematen als geen andere procedure een goede kans op een succesvolle behandeling kan bieden.

Monitoring

Patiënten die G1A-botcement krijgen, moeten periodiek worden gecontroleerd op piek- en dalspiegels van het antibioticum, serumelektrolyten, serum nierfunctie, urineonderzoek en audiogrammen (bij ouderen en/of gedehydrateerde patiënten bij wie een hoger risico bestaat op bijwerkingen geassocieerd met gentamicine gebruik).

Interacties met andere medicijnen

De toediening van ototoxische of nefrotoxische geneesmiddelen dient gelijktijdig of onmiddellijk na het gebruik van G1A-botcement te worden overwogen. Dit geldt met name voor oudere patiënten.

Gebruik van G1A-botcement moet worden vermeden met de volgende behandelingen:

- Gelijktijdig/openvolgend gebruik van andere neurotoxische/nefrotoxische antibiotica
- Andere aminoglycosiden
- Cefaloridine
- Viomycine
- Polymixine B
- Colistine
- Cisplatine
- Vancomycine

Door toediening van spierverslappers of ether kunnen de neuromusculair blokkerende eigenschappen van gentamicine worden versterkt. Dit is echter onwaarschijnlijk vanwege de zeer lage serumconcentraties.

Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen, waarvan sommige met fatale afloop, geassocieerd met het gebruik van acryl botcement zijn onder meer:

- Myocardinfarct.
- Hartstilstand.

- Hartembolie.
- Cerebrovasculair accident.
- Longembolie.
- Anafylaxie.

De meest voorkomende bijwerkingen van acryl botcement zijn:

- Tijdelijke daling van de bloeddruk.
- Verhoogd serum gamma-glutamyl-transpeptidase (GGTP) tot 10 dagen na de operatie.
- Tromboflebitis.
- Bloeding en hematoom.
- Pijn en/of functieverlies.
- Losraken of verplaatsen van de prothese.
- Oppervlakkige of diepe wondinfectie.
- Trochanterische bursitis.
- Kortstondige onregelmatigheden in de hartgeleiding.
- Heterotopische vorming van nieuw botweefsel.
- Trochanterische scheiding.

Andere mogelijke bijwerkingen die zijn gemeld voor botcement zijn:

- Hypotensie
- Hypoxemie.
- Hartritmestoornissen.
- Bronchospasme.
- Bijwerking van weefsel.
- Koorts vanwege allergie voor de botcement.
- Hematurie.
- Dysurie.
- Blaasfistel.
- Lokale neuropathie.
- Lokale vasculaire erosie en occlusie.
- Voorbijgaande verhoging van pijn als gevolg van warmte die vrijkomt tijdens polymerisatie.
- Vertraagde beknelling van de heupzenuw als gevolg van extrusie van de botcement buiten het gebied van de beoogde toepassing.
- Darmobstructie door verklevingen en vernauwing van het ileum als gevolg van de warmte die vrijkomt tijdens de polymerisatie van de cement.
- Mogelijk overlijden

Bijwerkingen van gentamicinesulfaat worden niet verwacht bij de lage niveaus die worden gebruikt in G1A-botcement. De volgende bijwerkingen zijn echter geassocieerd met hogere doses, die typisch zijn voor voorgeschreven doseringen gentamicinesulfaat:

Neurotoxiciteit -

- manifesteerde zich als auditieve en vestibulaire ototoxiciteit, inclusief onomkeerbaar gehoorverlies
- doof gevoel
- tintelingen van de huid
- spiertrekkingen
- convulsies

Nefrotoxiciteit -

- doorgaans bij patiënten met reeds bestaande nierschade
- ook bij patiënten met een normale nierfunctie aan wie aminoglycosiden gedurende langere perioden of in hogere doses dan aanbevolen worden toegediend

- waarvan de symptomen zich kunnen voordoen na stopzetting van de therapie

Sommige klinische studies hebben verwezen naar meticilline- en gentamicine-resistente stammen van *Staphylococcus aureus* en

Staphylococcus epidermidis als verantwoordelijk voor klinisch falen van heup- en/of knieprothesen als gevolg van infecties van het diepe weefsel.

De patiënt moet worden geïnformeerd over en mogelijke risico's en complicaties accepteren die verband houden met het gebruik van botcement met gentamicine. De patiënt moet worden geïnformeerd over de maatregelen die kunnen worden genomen om mogelijke negatieve effecten te verminderen.

Gebruiksaanwijzingen

De bereiding en toepassing van G1A-botcement wordt uitgevoerd in vier opeenvolgende fasen:

I. mengen;

II. wachten (in deze fase blijft botcement bij aanraking aan de handschoenen plakken);

III. applicatie (in deze fase heeft botcement het uiterlijk van een vloeibaar deeg, het plakt niet en kan worden gehanteerd en geïnjecteerd met een spuit en een canule);

IV. uitharding (in deze fase moet botcement al geïmplantéerd zijn en is het uitharden voltooid. Niet-geïmplantéerd botcement heeft in deze fase een te hoge viscositeit bereikt, waardoor het niet meer kan worden gebruikt en moet worden verwijderd).

De fasen van II tot IV zijn afhankelijk van de omgevingstemperatuur en vochtigheid. Een hogere temperatuur versnelt de verharding, terwijl een lagere temperatuur deze vertraagt (zie fig. 1).

Bereid het mengsel in het juiste type container voor het geselecteerde type toepassing (handmatig of spuit).

Cement bereiding

- Het beschermende buitenste foliezakje, het peel off buitenste zakje van de poedercomponent en de blisterverpakking die de flacon met vloeibare component omsluit, moeten worden geopend door de dienstdoende verpleegkundige. De binnenzak (of buidel) die de poedercomponent bevat en de steriele flacon die de vloeibare component bevat, worden aseptisch overgebracht naar het steriele operatiegebied.
- Houd de flessenhals vrij van de vingerbeschermer. Houd de flaconkop vast bij het grotere punt, open deze en giet de volledige inhoud in een geschikte, schone, droge en steriele mengbak, gemaakt van een inert materiaal (zoals glas, keramiek, roestvrijstaal, of van niet-reactief kunststof). Om te voorkomen dat mogelijk glasafval in de container valt, mag de injectieflacon niet worden gebroken op de mengkom.
- De steriele zak (of buidel) met de poedercomponent wordt geopend met een steriele schaar en de volledige inhoud wordt geleegd in de container.
- Een standaarddosis botcement wordt bereid door de volledige vloeistofinhoud van de flacon(s) te mengen met de volledige inhoud van de poederzak. Het is niet

toegestaan om de inhoud van een poederzak of flacon gedeeltelijk te gebruiken. Niet-toegestane procedures, waaronder hergebruik, brengen de fysieke en chemische kenmerken van botcement zowel in de bereidingsfase als na implantatie ernstig in gevaar en kunnen de steriliteit van het materiaal en de steriliteit van de chirurgische ingreep in gevaar brengen. Dit kan tevens leiden tot het risico op ernstige complicaties voor de patiënt, zoals infecties en sepsis. De hoeveelheid gemengd cement die nodig is voor klinisch gebruik wordt voor elk individueel geval bepaald door de chirurg.

Mengen en handmatige applicatie

- G1A kan handmatig worden aangebracht. De chirurg moet zijn/haar klinische oordeel gebruiken om te beslissen wanneer de viscositeit van de cement geschikt is om de chirurgische procedure voort te zetten.
- De cement wordt grondig maar zorgvuldig gemengd om luchtinsluiting te voorkomen. Volg de instructies van de fabrikant als een meng- of applicatiehulpmiddel wordt gebruikt voor chirurgische cementen. Pas regelmatig roeren toe, niet te snel, en ga door gedurende een minuut. De mengtijd niet overschrijden.
- Viscositeit neemt geleidelijk toe als gevolg van polymerisatiereactie, tijdens de fasen van II tot IV. Blijf wachten tot het einde van fase II (wachtfase) en ga dan verder met de applicatie (fase III, de cement is deeg geworden). Volg de instructies van de fabrikant voor de spuit en het te gebruiken applicatiegereedschap.
- Zodra een deeg is gevormd, moet de chirurg wachten tot de cement niet meer aan de handschoen hecht. De cement kan vervolgens in gehandschoende handen worden genomen en grondig worden gekneet. Het is essentieel dat voortijdig inbrengen van cement wordt vermeden, omdat dit kan leiden tot een verlaging van de bloeddruk van de patiënt. Om dit te voorkomen, moet het uiterlijk van de cement in de gaten worden gehouden en dient er te worden gewaarborgd dat het oppervlak dof is geworden in plaats van glanzend.
- Bovendien mag de cement niet te veel hechten aan de handschoenen van de chirurg. De duur van het aanbrengen van cement en het inbrengen van de prothese is ter beoordeling van de chirurg en hangt af van de gebruikte chirurgische procedure.
- Het inbrengen van het implantaat moet worden uitgevoerd op een moment dat geschikt is voor het betreffende bot / gewricht en protheseontwerp. In het algemeen moet het inbrengen van het implantaat worden uitgesteld totdat de cement een voldoende viscositeit heeft ontwikkeld om overmatige verplaatsing door het implantaat te weerstaan. Het inbrengen van het implantaat mag echter niet zo lang worden uitgesteld dat het risico bestaat dat de procedure niet kan worden voltooid als gevolg van uitharding van de cement.
- Na het inbrengen moet het implantaat stevig op zijn plaats worden gehouden om beweging te voorkomen en moet de druk worden gehandhaafd totdat de cement uiteindelijk uithardt. Overmatig botcement moet worden verwijderd voordat de cement volledig is uitgehard.

De hanteringseigenschappen en uithardingstijden worden beïnvloed door de omgevingstemperatuur. Raadpleeg het einde van de bijsluiters voor instructiegrafieken (Opmerking: de gebruiksgrafieken zijn gegenereerd onder gecontroleerde laboratoriumomstandigheden).

Bewaren

- Bewaar de verzegelde buitenverpakking bij een maximale temperatuur van 77 °F (25 °C) en bescherm deze tegen licht om vroegtijdige polymerisatie van de vloeibare monomeercomponent te voorkomen.
- Gebruik het product niet na de vervaldatum.
- Gebruik de inhoud van beschadigde of open verpakkingen niet.

Verwijdering

Voer de verlopen, niet bruikbare of beschadigde verpakkingen met **G1A**-botcement af volgens de regels en procedures die van toepassing zijn op dit type ziekenhuisafval.

CE 0344

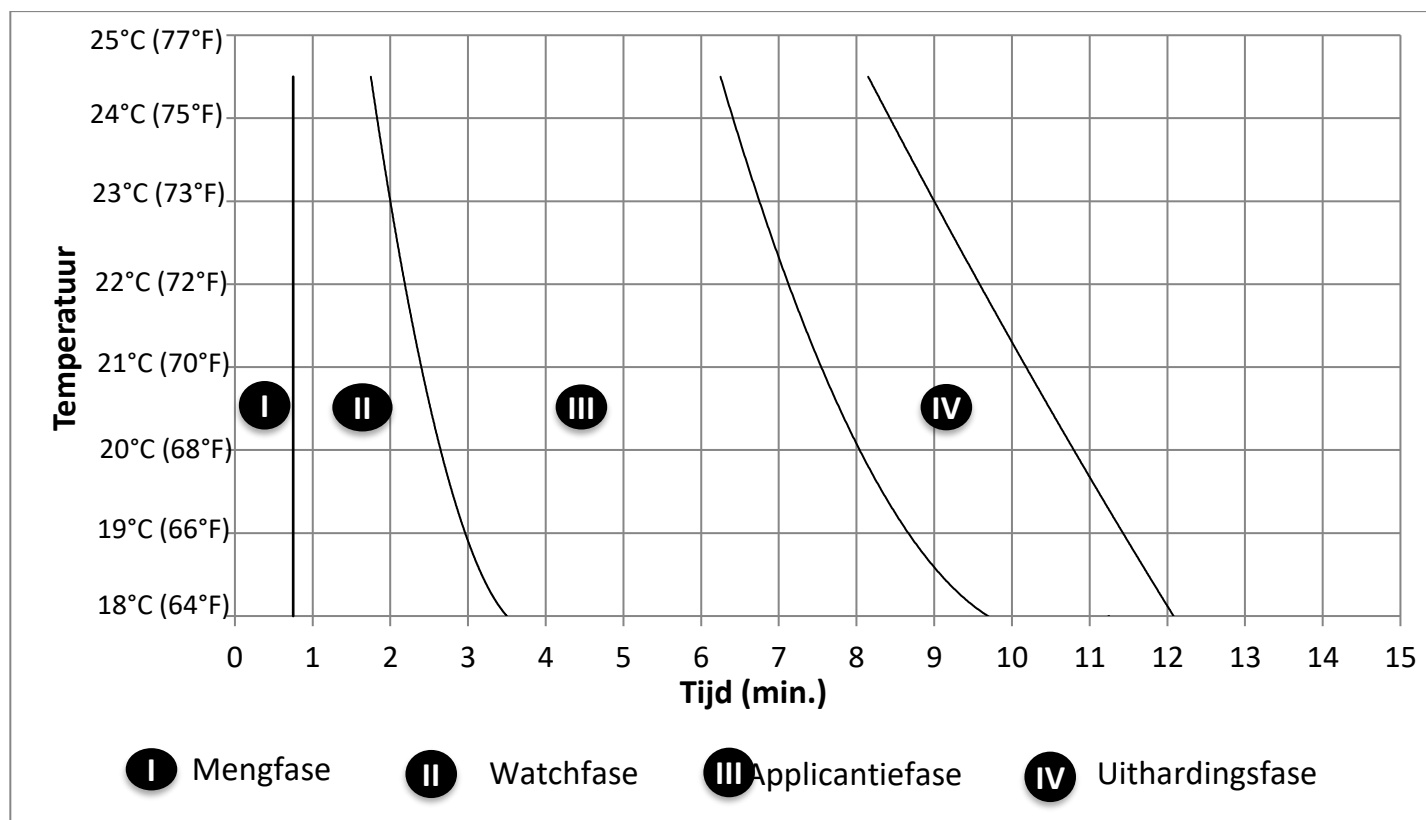


Fig.1 Grafiek van timing van meng-, wacht-, applicatie en uithardingsfasen voor handmatige applicatie, in functie van de omgevingstemperatuur.

De tijden in de grafiek zijn verkregen door tests uit te voeren onder een relatieve vochtigheid van $50 \pm 10\%$.

De tijden zijn bij benadering en kunnen korter of langer zijn, afhankelijk van de chirurgische techniek en het gebruikte meng-/applicatiesysteem

Құрылғы сипаттамасы

G1A сүйек цементі — жамбас ауыстыру, тізе ауыстыру, тобық ауыстыру, иықты ауыстыру және басқа буындарды ауыстыру сияқты артропластиканы қайта қарау процедураларында тірі сүйекке металл немесе полимерлі протезді бекіту үшін қолданылатын, өздігінен қататын, рентген контрасты, полиметил метакрилат негізіндегі цемент,

- жергілікті инфекция дамыған жамбас немесе басқа буын протездерін қайта қарауды қажет ететін
- жалпы немесе жергілікті жағдайлар бұзылған жалпы жағдаймен (дұрыс тамақтанбау, қант диабеті, жүйелі инфекциялар...)
- инфекция қаупінің жоғарылауын көрсететін емделушілер үшін арнайы әзірленген.

Құрамында өңделген цементті және іргелес тіндерді гентамицинге сезімтал микробтармен ластанудан қорғау үшін аминогликозидті антибиотик гентамицинді қамтиды және шығарады.

Сүйек цементінің өзіндік жабысқақ қасиеттері жоқ; оның жұмыс істеуі ретсіз сүйек беті мен протез арасындағы тығыз механикалық қосылуға негізделген.

Сүйек цементі цемент өндіру үшін пайдалану орнында араласатын бөлек, зарарсыздандырылған сұйықтық және ұнтақ құрамдасынан тұратын екі компонентті жүйе ретінде жеткізіледі.

Сұйықтық компонент мембраналық сүзгілеу арқылы зарарсыздандырылады және асептикалық түрде зарарсыздандырылған шыны ампулаға толтырылады. Ампула этилен тотығы арқылы зарарсыздандырылған, жабық блистерлі қаптамаға салынған. Ұнтақ компоненті полиэтилен қаптамада, шешілетін қапшықта және гамма-сәулеленумен зарарсыздандырылған. Стерильді ұнтақ компоненті сыртқы қорғанысы стерильді емес ламинатталған жұқалтыр қапшығында жеткізіледі. **G1A** өндіру және қаптау процестері қолданылатын халықаралық стандарттарға сәйкес келетін бақыланатын ортада қатаң сапа процедуралары бойынша орындалады.

G1A сүйек цементі стандартты тұтқыр цемент болып табылады, негізінен қолмен жағуға арналған. Хирург цементтің тұтқырлығы хирургиялық процедураны жалғастыруға мүмкіндік беруге қашан қолайлы екенін шешу үшін өзінің клиникалық пайымдауын қолдануы керек.

G1A сүйек цементін дайындауды, өңдеуді және жағуды тек процедураға арнайы дайындалған және процедураға жауапты дәрігердің тікелей қадағалауымен білікті медицина мамандары орындауы керек. Белгіленген мақсатқа сәйкес келмейтін **G1A** сүйек цементін пайдаланған немесе тиісті біліктілігі жоқ және оқытылмаған персонал **G1A** сүйек цементін пайдаланған жағдайда өндіруші жауапкершіліктен бас тартады.

G1A сүйек цементі екі түрлі өлшемде қолжетімді: **G1A 20** және **G1A 40**, олар қаптамада берілген ұнтақ пен сұйықтықтың мөлшеріне байланысты ерекшеленеді.

Қаптама өлшемі	20	40
Ұнтақтың салмағы (г)	20,50	41,00
Сұйықтық көлемі (мл)	9,14	18,29

Құрамы

G1A сүйек цементінің сапалық құрамы төмендегі кестелерде көрсетілген:

Ұнтақ компонентінің құрамы (% салмақ қатынасында)	
Полиметил метакрилат	86,64 ± 4,33
Бензоил асқын тотығы	1,16 ± 0,19
Барий сульфаты	9,76 ± 0,49
Гентамицин сульфаты	2,44 ± 0,24

Сұйықтық компонентінің құрамы (% салмақ қатынасында)	
Метил метакрилат	97,50 ± 4,88
N,N диметил-п-метиланилин	2,50 ± 0,13
п-диоксибензолының метилді эфирі	50 ± 5 б/м

Гентамициннің құрамы

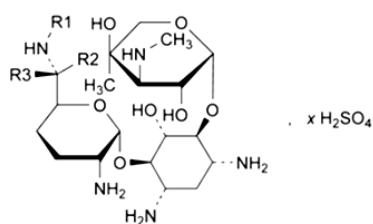
Қаптама өлшемі	20	40
Гентамицин негізі (г)	0,3	0,6

Мақсатты пайдалану

G1A сүйек цементі бастапқы инфекция жойылғаннан кейін жалпы буын артропластикасы үшін екі кезеңді қайта қараудың екінші кезеңінде пайдалануға көрсетілген. **G1A** көрсетілген мақсатты пайдаланудан басқа кез келген пайдалану үшін пайдаланылмауы керек.

Микробиологияға шолу

Гентамицин сульфаты — аминогликозидтер тобына жататын кең спектрлі суда еритін антибиотик. Ол ферменттеу процесі арқылы жасалады және гентамицинге қатысты компоненттердің қоспасынан тұрады. Негізгі құрамдас бөліктерге C1, C1a, C2 және C2a гентамициндері жатады.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Молекулалық массасы:

Гентамицин C1: 477,61

Гентамицин C1a: 449,55

Гентамицин C2: 463,58

Гентамицин C2a: 463,58

Гентамицин C2b: 463,58

Гентамициндердің құрамы:

Гентамицин C1: 25,0 - 45,0%

Гентамицин C1a: 10,0 - 30,0%

Гентамицин C2+2A+2B: 35,0 - 55,0%

Қоспалар:

Әдетте фармацевтикалық гентамицин ерітіндісінде басқа да шағын аминогликозидтер кездеседі.

Өндіріс барысында пайда болатын ықтимал қоспаларға гарамин, сизомицин және гентамицин B1 жатады.

Гентамицин сульфаты Еуропалық фармакопееяның құжат талаптарына сәйкес келеді.

жоқ. Бөлініс несепте өзгермеген күйде шығарылғанға дейін бүйректегі шумақтық сүзгілену арқылы ғана жүзеге асады. Бұлшықет ішіне енгізумен салыстырғанда сүйек цементімен жүйелі концентрация деңгейі төмен, әдетте ең жоғары деңгейі <1 мкг/мл (<10%) құрайды. Енгізілгеннен кейін жеті күн өткен соң анықталатын жүйелік деңгейлер жоқ. Сүйек цементін енгізгеннен кейін несептегі гентамицин деңгейі бастапқыда 10 мкг/мл-ден жеті күннен кейін 1-2 мкг/мл-ге дейін ауытқиды.

Фармакодинамика және гентамициннің белсенділік

спектрі: Оның бактерицидтік әсері әсер ету механизмімен түсіндіріледі. Ең төменгі тежегіш концентрациясының (MIC) хабарланған диапазоны 0,06-дан 8 мкг/мл-ге дейін. Гентамицин көптеген аэробты грамтеріс бактериялардың штамдарына қарсы тиімді екенін дәлелдеді және анаэробтарға, саңырауқұлақшаларға немесе ашытқыларға көп белсенділік көрсетпейтінін көрсетті. Грам оң бактериялардың сезімталдығы азырақ, алтын стафилококк пен эпидермисті стафилококкты қоспағанда, құрылғыны имплантациялау операциясында маңызды екі штамм. Гентамицин зертханалық жағдайларда алтын стафилококк штамдарының 90%-дан астамына және эпидермисті стафилококктың 75%-на қарсы белсенді болады. Кейбір төзімді стафилококк штамдары анықталды. Гентамицин көкірінді таяқшаға, сүйек пен буын инфекцияларының басқа жиі себептеріне қарсы белсенді. Гентамициннің стафилококк түрлерінің метициллинге сезімтал штамдарына қарсы тиімді екендігі көрсетілді, бірақ стафилококк түрлерінің метициллинге төзімді штамдарына қарсы тиімді емес. Стафилококк түрлері жұқтырған ортопедиялық имплантпен байланысты инфекциялардың көпшілігін құрайды. Гентамицин стрептококктарға және анаэробтарға қарсы белсенді емес.

Қарсы көрсетілім

G1A қолдануға қарсы көрсетілімдер:

- сүйек цементін жағу керек жерде белсенді немесе толық емделмеген инфекция болған кезде;
- бұлшықет әлсіздігі болған кезде;
- гентамицинге немесе басқа аминогликозидтерге, контрастты затқа (барий сульфатына) немесе сүйек цементінің кез келген басқа компоненттеріне жоғары сезімталдығы бар емделушілерде. Анамнезінде аминогликозидтерге аса жоғары сезімталдық немесе ауыр уытты реакциялар кез келген басқа аминогликозидті, соның ішінде гентамицинді қолдануға қарсы болуы мүмкін, өйткені емделушілердің осы кластағы дәрі-дәрмектерге немесе цемент компоненттерінің кез келген басқасына айқаспалы сезімталдығы белгілі;
- жүктілік немесе бала емізу кезінде;
- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі жағдайында;
- зат алмасудың бұзылғаны жағдайында;

Әсер ету механизмі: Гентамициннің бактерицидтік әсері оның ауыз синтезін тежеу қабілетіне байланысты. Гентамицин бастапқыда жасушаның сыртқы қабығымен байланысады, бұл гентамициннің электронды тасымалдау арқылы ішкі мембрана арқылы өтуіне мүмкіндік беретін сулы арналар жасайды. Мембрана ішіне енгеннен кейін бактериялық жасуша мембранасының өткізгіштігі өзгеріп, генетикалық код қате оқылады. Жасуша өлімі ынталандырудың бітелуіне және одан әрі тасымалдауға арналған ауыз синтезінің кедергісіне тікелей байланысты, мерзімінен бұрын тоқтатылуына және дұрыс емес аминқышқылдарының қосылуына байланысты. Бұл әсердің күші гентамициннің шоғырлану деңгейіне байланысты.

Фармакокинетика (сіңіру мен метаболизмді қосқанда):

Гентамицинді ауыз арқылы қабылдағанда нашар сіңеді және әдетте парентеральді түрде қабылданады. Бұл дәрі-дәрмек суда ериді, бүйректе шоғырланады және плазма ауыздарымен төмен байланысады (<20%). Гентамициннің метаболизденуі туралы ешқандай дәлел

- зақымдалған мүшенің бұлшықетінің жоғалуы немесе жүйке-бұлшықеттің бұзылуы хирургиялық процедураны негізсіз етеді.

Сақтық шаралары/ескертулер

Сүйек цементін дайындау:

- **G1A** сүйек цементін қолданар алдында, оның құрамындағы стерильділікке нұқсан келтіретін зақымдардың жоқтығына көз жеткізу үшін қаптаманы мұқият тексеріңіз.
- **G1A** сүйек цементі тек бір рет қолдануға арналған стерильді түрде жеткізіледі. Қайта пайдаланбаңыз. Цементтің кез келген құрамдас бөліктерін қайта зарарсыздандыруға әрекеттенбеу керек.
- Ішкі қаптамалар мен құрамдас бөліктердің зақымдалмағанына көз жеткізіңіз. Ұнтақ дәйекті болуы керек (агломерацияларсыз) және сары немесе қоңыр түсті емес. Құтының мазмұны тұтқырлығы төмен сұйықтық түрінде болуы керек. Сұйық мономер қоюлану немесе мерзімінен бұрын полимерлену белгілерін көрсетсе, оны қолданбаңыз. Процедураны орындамас бұрын әрқашан сұйық мономердің күйін тексеріңіз. Егер ұнтақ сарғыш немесе қоңыр түске ие болса немесе сұйықтық сироп тәрізді болса, өнімді пайдаланбаңыз. Бұл өнімнің дұрыс сақталмағанын көрсетеді.
- Доза цемент ұнтағы бар қаптың барлық құрамын ампуланың барлық мономер сұйықтығымен араластыру арқылы дайындалады. Қажетті цемент қамырының мөлшері нақты хирургиялық араласуға және қолданылатын техникаға байланысты. Операцияны бастамас бұрын кем дегенде бір қосымша **G1A** дозасы болуы керек. Цементтің ұсынылатын ең жоғары дозасы мыналармен шектелуі керек:

Көлемі	Қаптама саны
G1A 20	6
G1A 40	3

- Сыртқы қорғаныш жұқалтыр қапшығы мен шешілетін қапшығы стерильді емес және оларды стерильді өріске тасымалдауға болмайды.
- Қаптаманы ашқаннан кейін асептикалық өңдеу әдісін қолдану міндетті және оператордың жауапкершілігі болып табылады. Өңдеу кезінде және стерильді өріске тасымалдау кезіндегі кез келген қате сүйек цементінің стерильділігіне, хирургиялық араласудың стерильділігіне әсер етуі мүмкін және емделуші үшін инфекциялар мен сепсис сияқты ауыр асқынулардың қаупін тудыруы мүмкін, тіпті өліммен аяқталады.
- Хирург арнайы дайындық пен тәжірибе арқылы антибиотикалық сүйек цементтерінің қасиеттерін, өңдеу сипаттамаларын және жағуын жақсы білуі керек. Пайдаланушыға ұқсас орта жағдайында операция бөлмесіне енгізу процедурасының барлығын бірінші рет қолданар алдында араластыру, өңдеу және **G1A** таныстыру

ұсынылады. Сондай-ақ цементті жағу үшін араластыру жүйелері мен шприцтер туралы егжей-тегжейлі білім қажет. Бұл цементтерді өңдеу және емдеу сипаттамалары температура мен араластыру техникасына байланысты өзгертіндіктен, олар хирургтың нақты тәжірибесімен жақсы бағаланады.

- Сүйек цементтерін өңдеу сипаттамалары мен қату уақытына мыналар әсер етеді:
 - o температура
 - o ылғалдық
 - o вакуумды араластыру
- Температураның өңдеуге және орнату уақытына әсерін білу үшін осы парақшаның соңындағы клиникалық уақыт пен пайдалану кестелерін қараңыз.
- Цемент пен дене температурасын қолмен өңдеу соңғы қату уақытын қысқартады.
- Ылғалдылықтың өзгеруі цементті өңдеу сипаттамаларына және қату уақытына әсер етеді.
- Цементтің жарамдылық мерзімі ішінде қату уақытындағы өзгерулерді цементті ұсынылған шарттарда сақтау арқылы азайтуға болады.
- Қолданар алдында хирург дұрыс медициналық тәжірибені және тартылған құрылғыларды өндірушілердің нұсқауларын сақтай отырып, процедураның модельдеуін орындай отырып, өңдеу сипаттамаларына және цементті орнату уақытына белгілі бір араластыру жүйесінің әсерімен танысуы керек. Вакуумды араластыру өнімнің қату уақытын айтарлықтай жылдамдатуы мүмкін.

Сұйық мономерді өңдеу:

- Сұйық мономер өте ұшқыш және тұтанғыш болғандықтан, мономер буларының барынша көп болуын жою үшін операция бөлмесі жеткілікті түрде желдетілуі керек. Жаңадан имплантталған сүйек цементтерінің жанындағы хирургиялық алаңдарда электрокаутерлік құрылғыларды қолданудан туындаған мономерлі түтіндердің тұтануы туралы хабарланды.
- Екі компонентті араластыру кезінде сақтықпен мономердің концентрленген буларының шамадан тыс әсер етуіне жол бермеу керек, бұл мыналарды тудыруы мүмкін: жүрек айнуы, бас айналу, тыныс алу жолдарының, көздің тітіркенуі және бауырға әсер етуі мүмкін; байланыс дерматиті. Сұйық компонент көзге тиіп кетсе, көзіңізді көп мөлшердегі сумен шайыңыз.
- Сұйық құрамдасстың концентрацияланған булары жанасатын линзалармен жағымсыз реакцияға түсуі мүмкін. Жұмсақ контактілі линзалар сұйықтықтар мен газдарды өткізетін болғандықтан, оларды метилметакрилат қолданылатын операциялық залында киюге болмайды.
- Метил метакрилат сезімтал адамдарда жоғары сезімталдықты тудыратыны дәлелденді, бұл анафилаксиялық реакцияға әкелуі мүмкін.
- Сүйек цементінің сұйық компоненті күшті липидті еріткіш болып табылады. Бұл сұйық компоненттің хирургиялық қолғаппен жанасуына жол берілмейді. Екінші жұп қолғапты кию және араластыру нұсқауларын қатаң сақтау аса жоғары сезімталдық реакцияларының ықтималдығын азайтуы мүмкін.

ПВП (полиэтилен, этилен винилді спирт сополимері, полиэтилен) және Viton ®/бутил қолғаптарынан жасалған қолғаптар ұзақ уақыт бойы жақсы қорғанысты қамтамасыз ететінін дәлелдеді. Қауіпсіздік мақсатында екі жұп қолғапты бірінің үстінен бірін кию ұсынылады, мысалы: стандартты латексті хирургиялық қолғаптардың ішкі жұбының үстіне бір полиэтиленді хирургиялық қолғапты кию. Латексті немесе полистирол-бутадиенді қолғаптарды өздігінен пайдалану талаптарға сай келмейді. Қай қолғаптың мұндай жағу үшін қолайлы екенін анықтау үшін жеткізушіңізден анықтаңыз.

Сүйек цементін жағу:

- **G1A** сүйек цементі жүйелі түрде немесе жұқтырған артропластикада жүйелі антибиотиктерге балама ретінде қолдануға арналмаған.
- Клиникалық зерттеулер асептикалық хирургиялық процедураларды қатаң сақтау қажеттігін көрсетеді. Хирургиялық жараның кез келген терең жұқпасы елеулі қауіп болып табылады және әдістеменің сәтті нәтижесіне әсер етеді. Терең жара инфекциясы операциядан кейінгі ауыр асқыну болып табылады және ендірілген цементті толығымен алып тастауды қажет етуі мүмкін. Терең жара инфекциясы жасырын болуы мүмкін және операциядан кейін бірнеше жыл бойы өзін көрсетпейді.
- Сүйек цементін жағу кезінде және жағудан кейін бірден қан қысымының кез келген өзгеруіне байланысты емделушілерді мұқият бақылау керек. Жүрек-қан тамыр жүйесіне әсер ететін емделушілердің жағымсыз реакциялары сүйек цементтерін қолданумен байланысты болды, олар мыналарды қамтиды: гипотензия, гипоксемия, жүрек аритмиясы, бронхоспазм, жүректің тоқтауы, миокард инфарктісі, өкпе эмболиясы, цереброваскулярлық бұзылыс және ықтимал өлім. Сүйек цементін жаққаннан кейін 10-165 секунд аралығында гипотензиялық реакциялар пайда болды; олар 30 секундтан 5 минутқа дейін немесе одан да көп уақытқа созылды. Кейбіреулері жүрек тоқтауына дейін жетті. Сонымен қатар, өкпе эмболиясының пайда болуын азайту үшін сүйек цементін және имплантты енгізу кезінде сүйек цементінің шамадан тыс қысымын болдырмау керек.
- Сүйек майының қуысын дайындау майдың құрамын қан ағымына енгізуге әкеледі. Сүйекке сүйек цементін жағу алдында, май, сүйек май және басқа қоқыстарды кетіру үшін щеткамен тазалау және жуу (шаю) арқылы май қуысын мұқият тазалау керек. Қан мен қоқыстың цементпен араласпауы үшін май қуысын мүмкіндігінше құрғақ ұстау керек. Сүйектің мұқият тазалануы сүйек цементін енгізу және кейіннен қысым жасау кезінде май құрамының тамыр жүйесіне күштеп түсу қаупін азайтады. Сүйек майын шығару өкпе эмболиясының пайда болуымен байланысты болады және бұл қауіп сүйектің жоғары остеопорозы бар емделушілерде және сан сүйегі мойынының сынуы диагнозы бар емделушілерде жоғарылайтыны анықталды. Май қуысын ойып алу

сүйек цементін енгізу сияқты орташа артериялық қысымға ұқсас әсер етуі мүмкін. Цемент саусақпен енгізілгенде май қуыстары ауа өткізуі керек.

- Келесі емделушілерде акрилді сүйек цементін қолдануды қарастыру керек:
 - сан сүйегі мойынының сынуы диагнозы қойылды, өйткені кейбір жарияланған әдебиеттер цементтелмеген әдістермен салыстырғанда өлім-жітімнің жоғарылауы мүмкін екенін көрсетеді;
 - Егде жастағы немесе ағзасы құрғаған.
- Жеткіліксіз бекіту немесе күтпеген операциядан кейінгі оқиғалар цемент-сүйек интерфейсіне әсер етуі және цементтің жанасатын сүйек беттеріне қарсы цементтің микроқозғалыстарына әкелуі мүмкін. Цемент пен сүйек арасында талшықты тіндік қабат дамуы мүмкін. Барлық емделушіге жоспарлы түрде ұзақ мерзімді бақылау ұсынылады.
- Имплантацияланатын протез сүйек цементін қолданумен үйлесімді болуы керек
- Цемент полимерленуінің аяқталуы емделушіде орын алады және жылуды айтарлықтай босатумен экзотермиялық реакция болып табылады. Орында пайда болған жылудың ұзақ мерзімді әсері әлі анықталған жоқ.

Үйлесімсіздіктер

- Сулы ерітінділерді (мысалы, антибиотиктері барлар) сүйек цементіне қосуға болмайды, өйткені олар цементтің физикалық және механикалық қасиеттеріне айтарлықтай зиянды әсер етеді.

Гентамицинге тән фармакологиялық сақтық шаралары/ескертүүлەر:

- Гентамицинге орында ұзақ әсер етуі антибиотиктерге төзімді штаммдарды тудыруы мүмкін. Егер алдыңғы операцияда гентамицин толтырылған цемент қолданылған болса, бұл цемент қайтақарау үшін жарамсыз болуы мүмкін.
- Бактериялар гентамицинге төзімді болған алдыңғы инфекциялары бар емделушілерде антибиотиктерге төзімділіктің жоғарылауы байқалуы мүмкін.
- Гентамицинге төзімділік кейбір ауруханаларда пайда болды және көбінесе аминогликозидтің плазмидтік жанама өзгеруіне байланысты. **G1A** сүйек цементтері алтын стафилококк пен эпидермисті стафилококк метициллинге сезімтал штаммдарына қарсы тиімді болуы мүмкін, бірақ бұл организмдердің метициллинге төзімді штаммдарына қарсы тиімді емес.
- Гентамициннің ең көп тараған уытты әсері – құлаққа және бүйрекке. Бұл токсикалық әсерлер концентрацияға байланысты. Гентамицин бүйрек және құлаққа уыттық тудыратын ауыз синтезін тежейтіні, сәйкесінше <26% және 2-3% жиілікте көрсетілген. Бүйрек ауруы клиникалық түрде сарысу креатининің жоғарылауымен, BUN жоғарылауымен және креатинин клиренсінің төмендеуімен көрінуі мүмкін. Жоғары концентрацияларда гентамицин

глюкозаның нашар пайдаланылуынан және гликогеннің азаюынан туындайтын гликолиз кезінде ферменттердің басылуымен байланысты болды. Вестибулярлық және кохлеарлы тіндерде іріктелген жинақтау қайтымсыз болуы мүмкін құлақ уыттылығына әкелуі мүмкін. Гентамицинді қолдану кезінде байқалатын жүйке-бұлшықет бітелуі деполяризацияланбайтын блокаторлардың күшеюіне байланысты. Бұл белсенділік анестезия кезінде күшейеді және миастениямен ауыратын емделушілерді ерекше алаңдатады. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде бұл препараттың неонатальды бүйрек жеткіліксіздігіне әкелетіні көрсетілген.

- **G1A** сүйек цементтерін бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерде, егде жастағы адамдарда және бүйрек пен құлаққа уытты потенциалын ескере отырып, бір мезгілде бүйрекке уытты препараттарды қабылдайтын емделушілерде қолдану мұқият қарастырылуы керек.
- Ықтимал аллергиялық реакциялар гентамицин сүйек цементін қолданумен байланысты. Гентамицинмен жүйелі ем алатын емделушілерде экссфолиативті дерматит, уытты эпидермиялық некролиз, көппішінді эритема және Стивенс-Джонсон синдромын қоса, анафилаксия мен дерматологиялық реакцияларды қоса, ауыр аллергиялық реакциялар тіркелді. Сирек болса да, өлім жағдайлары тіркелді.
- Гентамицинді қолданудан туындауы мүмкін басқа ықтимал жанама әсерлерге ұзақ емдегенде гипомагниемия, антибиотикпен байланысты колит, жүрек айну, құсу, бөртпе және бүйрек жеткіліксіздігі жатады.
- Гентамициннен өндіріс барысында пайда болатын ықтимал аллергиянді қоспаларға гарамин, сизомицин және гентамицин B1 жатады.

Жүктілік, емізуге және балаларға қатысты сақтық шаралары.

- Жүкті әйелдерде немесе балаларда **G1A** антибиотиктерінің сүйек цементтерінің қауіпсіздігі мен тиімділігі әлі анықталған жоқ. **G1A** антибиотикті сүйек цементтерін жүктіліктің бірінші үштен бірінде қолдануға болмайды, ал жүктіліктің қалған кезеңінде өмірге қауіп төндіретін аурулар кезінде ғана қолданылуы керек. Кез келген ықтимал зиянды бағалау үшін гентамицинді жүкті әйелдерде қолдану туралы деректер жеткіліксіз. Аминогликозидтер бала жолдасының тосқауылынан өтеді. Ұрықтағы құлақ уытын жоққа шығаруға болмайды. Балаларда стрептомицинге туу алды әсерінен кейін қайтымсыз, екі жақты туа біткен есту қабілетінің жоғалуы тіркелді. Есту қабілетінің жоғалуы бірнеше басқа аминогликозид үшін де құжатталған. Гентамициннің ұрықтың бүйрегіндегі концентрациясын ескере отырып, бүйрекке уыттылық ықтималды қауіп болып табылады. Жануарларға жүргізілген зерттеулер гентамицин/аминогликозидтердің туу алды әсерінен кейін құлаққа уыттылық және бүйрекке уыттылық көрсетті. Осы себептерге байланысты, егер ана үшін пайдасы бала үшін ықтимал қауіптен жоғары

болмаса, жүктілік кезінде **G1A** қолдану ұсынылмайды.

- Емізу. Гентамицин аз мөлшерде адамның емшек сүтімен шығарылады. Жаңа туған нәрестелердегі ішек өткізгіштігінің жоғарылауына байланысты жинақталуы мен құлақ уыттылық жоққа шығарылмайды. Осы себепті, емізу кезінде **G1A** қолданбас бұрын, ана үшін пайда бала үшін ықтимал қауіптен жоғары болуы керек.
- **G1A** сүйек цементтерін балаларда аяқ-қолды сақтау үшін ғана қолдану керек, басқа ешбір процедура сәтті емдеуге жақсы мүмкіндік бермейді.

Бақылау

G1A сүйек цементін алатын емделушілерді антибиотиктің ең жоғары және ең төмен деңгейлерін, сарысудағы электролиттерді, сарысу бүйрек функциясын, зәр анализін және аудиограммаларды (егде жастағы және/немесе құрғатылған емделушіде гентамицинді пайдаланумен байланысты жағымсыз әсерлердің қаупі жоғары) мезгіл-мезгіл бақылап отыру керек.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Құлаққа уытты немесе бүйрекке уытты препараттарды бір мезгілде немесе **G1A** сүйек цементін қолданғаннан кейін бірден енгізуді қарастыру керек. Бұл әсіресе егде жастағы емделушілерге қатысты.

Келесі емдеу кезінде **G1A** сүйек цементін пайдаланудан аулақ болу керек:

- Басқа жүйкеге уыттылық/бүйрекке уыттылық антибиотиктерді бір мезгілде/дәйекті қолдану
- Басқа аминогликозидтер
- Цефалоридин
- Виомицин
- Полимиксин В
- Колистин
- Цисплатин
- Ванкомицин

Миорелаксанттарды немесе эфирді енгізудің арқасында гентамициннің жүйке-бұлшықет бұғаттау қасиеттері күшеюі мүмкін. Дегенмен, сарысудағы өте төмен деңгейге жеткендіктен, бұл екіталай.

Жағымсыз оқиғалар

Акрилді сүйек цементтерін қолданумен байланысты кейбір өліммен аяқталатын елеулі жағымсыз әсерлерге мыналар жатады:

- Миокард инфарктісі.
- Жүректің тоқтауы.
- Жүрек эмболиясы.
- Инсульт.
- Өкпе эмболиясы.
- Анафилаксия.

Акрилді сүйек цементтерін қолданғанда жиі кездесетін жағымсыз реакциялар:

- Қан қысымының уақытша төмендеуі.
- Операциядан кейінгі 10 күнге дейін қан сарысуындағы гамма-глутамил-транспептидазаның (GGTP) жоғарылауы.
- Тромбофлебит.
- Қан кету және қанталау.
- Ауырсыну және/немесе функцияның тоқтатылуы.
- Протезді босату немесе ауыстыру.
- Беткей немесе терең жара инфекциясы.
- Ұршықтық бурсит.
- Қысқа мерзімді жүрек өткізгіштігінің бұзылуы.
- Гетеротопты жаңа сүйек тінінің түзілуі.
- Трохантериялық бөліну.

Сүйек цементтері үшін тіркелген басқа ықтимал жағымсыз оқиғалар мыналарды қамтиды:

- Күретамирлық қысым
- Қанда оттег азаяуы.
- Жүрек соғуының ырғақсыздығы.
- Бронхтардың жиырылуы.
- Тіндердің жағымсыз реакциясы.
- Сүйек цементіне аллергияға байланысты асқын қызыну.
- Қанды несеп.
- Дизурия.
- Қуықтың терең жарасы.
- Жергілікті жүйкелік дерттер.
- Жергілікті тамыр жарасы мен бітелуі.
- Полимерлену кезінде бөлінетін жылу әсерінен ауырсынудың өтпелі нашарлауы.
- Сүйек цементінің мақсатты жағу аймағынан тыс жылжуына байланысты құйымшақ жүйкесі қысылуының кешігуі.
- Цементтің полимерленуі кезінде бөлінетін жылудың әсерінен мықын ішегінің қосылған жері мен тарылуына байланысты ішекті бітеліс.
- Ықтимал өлім.

G1A сүйек цементінде қолданылатын төмен деңгейде гентамицин сульфатына жағымсыз реакциялар күтілмейді. Алайда, келесі жағымсыз реакциялар гентамицин сульфатының тағайындалған дозаларына тән жоғарырақ дозалармен байланысты болды:

- Жүйке уыттылық -
- есту қабілетінің қайтымсыз жоғалуын қоса, есту және вестибулярлық құлаққа уыттылық ретінде көрінеді
 - ұю
 - терінің шаншуы
 - бұлшықеттің тартылуы
 - сіңір тартылуы

- Бүйрекке уыттылық -
- әдетте бұрыннан бүйрек зақымдануы бар емделушілерде
 - сондай-ақ аминогликозидтер ұсынылғаннан ұзағырақ немесе жоғары дозаларда қабылданған бүйрек қызметі қалыпты емделушілерде.
 - симптомдары емді тоқтатқаннан кейін көрінуі мүмкін.

Кейбір клиникалық зерттеулер терең тіндік инфекцияларға байланысты жамбас және/немесе тізе буындарының артропластикасының клиникалық сәтсіздігіне жауапты алтын стафилококк пен эпидермисті стафилококктың метициллинге және гентамицинге төзімді штаммдарына сілтеме жасады.

Емделуші гентамицинмен сүйек цементін қолданумен байланысты ықтимал қауіптер мен асқынулар туралы хабардар болу және қабылдау керек. Емделушіні ықтимал жағымсыз әсерлерді азайту үшін қабылдануы мүмкін шаралар туралы хабардар ету қажет.

Қолдану нұсқаулары

G1A сүйек цементін дайындау және жағу келесі төрт кезең арқылы жүзеге асырылады:

- араластыру;
- күту (бұл кезеңде цементке қол тигізгенде қолғапқа жабысады);
- жағу (бұл кезеңде сүйек цементі сұйық қамырға ұқсайды, ол жабыспайды және өңдеуге болады, шприц пен канюля арқылы енгізіледі);
- қату (бұл кезеңде сүйек цементі имплантталған болуы керек және оның қатаюын аяқтайды. Имплантталған сүйек цементі осы кезеңде тым жоғары тұтқырлыққа жетті, оны енді қолдануға болмайды және жою керек).

II-ден IV-ке дейінгі кезеңдердің ұзақтығы қоршаған ортаның температурасы мен ылғалдылығының функциясы болып табылады. Жоғары температура қатуды тездетеді, ал төменгі температура оны баяулатады (1-суретті қараңыз).

Қоспаны таңдалған жағу түрі үшін (қолмен немесе шприц арқылы) сәйкес контейнер түріне дайындаңыз.

Цементті дайындау

- Сыртқы қорғаныш жұқалтыр қапшығы, ұнтақ құрамдас бөлігінің шешілетін қапшығы және сұйық компоненттің ампуласын қосатын блистерлі қаптаманы кезекші медбике ашуы керек. Құрамында ұнтақ компоненті бар ішкі қап (немесе қапшық) және сұйық компоненті бар стерильді ампула стерильді операция аймағына асептикалық түрде тасымалданады.
- Бөтелке мойнын саусақты қорғағыштан босатып, құты басын үлкенірек етіп ұстап, оны ашып, бүкіл құрамын инертті материалдан (әйнек, керамика, тот баспайтын болат немесе реактивті емес пластиктер сияқты) жасалған қолайлы таза, құрғақ, стерильді

араластырығыш ыдысқа құйыңыз. Ықтимал шыны қалдықтары контейнерге түсіп кетпес үшін араластырығыш ыдыстағы құтыны сындырмаңыз.

- Құрамында ұнтақ құрамдас бөлігі бар стерильді қап (немесе қапшық) стерильді қайшымен ашылады және барлық құрамы контейнерге салынады.
- Сүйек цементінің стандартты дозасы ампуланың барлық сұйық құрамын ұнтақ қаптаманың барлық құрамымен араластыру арқылы дайындалады. Ұнтақ қалтасының немесе құтысының құрамын ішінара пайдалануға жол берілмейді. Рұқсат етілмеген процедуралар, соның ішінде қайта пайдаланудың кез келген түрі сүйек цементінің дайындық кезеңінде де, имплантталған кейін де физикалық және химиялық сипаттамаларына елеулі нұқсан келтіреді және материалдың стерильділігін, хирургиялық араласудың стерильділігін бұзуы және емделуші үшін инфекциялар және сепсис сияқты ауыр асқынулардың қаупін тудыруы мүмкін. Клиникалық қолдану үшін қажетті аралас цементтің мөлшерін хирург әрбір жеке жағдайда анықтайды.

Араластыру және саусақпен жағу

- **G1A** саусақпен жағуға болады. Хирург цементтің тұтқырлығы хирургиялық процедураны жалғастыруға мүмкіндік беру үшін қашан қолайлы екенін шешу үшін өзінің клиникалық пайымдауын қолдануы керек.
- Цемент ауаның енуін азайту үшін мұқият, бірақ жете араласады. Хирургиялық цементтер үшін араластыру немесе жағу құрылғысын пайдалансаңыз, өндіруші нұсқауларын орындаңыз. Тым жылдам емес, әдеттегі араластыру әрекетін қолданыңыз және бір минутқа жалғастырыңыз. Араластыру уақытынан асырмаңыз.
- Полимерлену реакциясының нәтижесінде II-ден IV-ке дейінгі кезеңдерде тұтқырлық біртіндеп артады. II кезең аяқталғанша күте тұрыңыз (күту кезеңі), содан кейін жағуды жалғастырыңыз (III кезең, цемент қамырға айналды). Қолданылатын шприц пен қол жеткізу құралдары үшін өндірушінің нұсқауларын орындаңыз.
- Қамыр пайда болғаннан кейін хирург цемент қолғапқа жабыспағанша күтуі керек. Содан кейін цементті қолғап киілген қолға алып, мұқият илеуге болады. Цементтің мерзімінен бұрын енгізілуіне жол бермеу өте маңызды, өйткені бұл емделушінің қан қысымының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Бұған жол бермеу үшін цементтің сыртқы түрін, беті жылтыр емес, күңгірт болып қалғанын қадағалау керек. Сонымен қатар, цемент хирургтың қолғаптарына шамадан тыс жабыспауы керек. Цементті жағу және протезді енгізу уақыты хирургтың таңдауы бойынша және қолданылған хирургиялық процедураға байланысты болады.
- Имплантты енгізу сүйек/буын және протез дизайнына сәйкес келетін уақытта орындалуы керек. Жалпы, имплантты енгізуді импланттың шамадан тыс ауыстыруына қарсы тұру үшін цемент жеткілікті тұтқырлық дәрежесін дамытқанша кейінге қалдыру керек. Дегенмен, цементтің шамадан тыс қатаюына байланысты процедураның аяқталмауы қаупі бар

болғаны үшін имплантты енгізуді кейінге қалдыруға болмайды.

- Енгізгеннен кейін имплант қозғалмау үшін орнында мықтап ұсталуы керек және цемент түпкілікті қатайғанша қысымды сақтау керек. Цемент толығымен қатайғанша артық сүйек цементін алып тастау керек.
- Өңдеу сипаттамалары мен орнату уақытына қоршаған орта температурасы әсер етеді. Нұсқаулық кестелер үшін нұсқаулық парақшасының соңын қараңыз (Ескерту: пайдалану кестелері бақыланатын зертханалық жағдайларда жасалған).

Сақтау

- Сұйық мономер құрамдас бөлігінің мерзімінен бұрын полимерленуін болдырмау үшін жабық сыртқы қаптаманы 77°F (25°C) төмен температурада сақтаңыз және оны жарықтан қорғаңыз.
- Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін өнімді пайдаланбаңыз.
- Зақымдалған немесе ашық қаптамалардың құрамын пайдаланбаңыз.

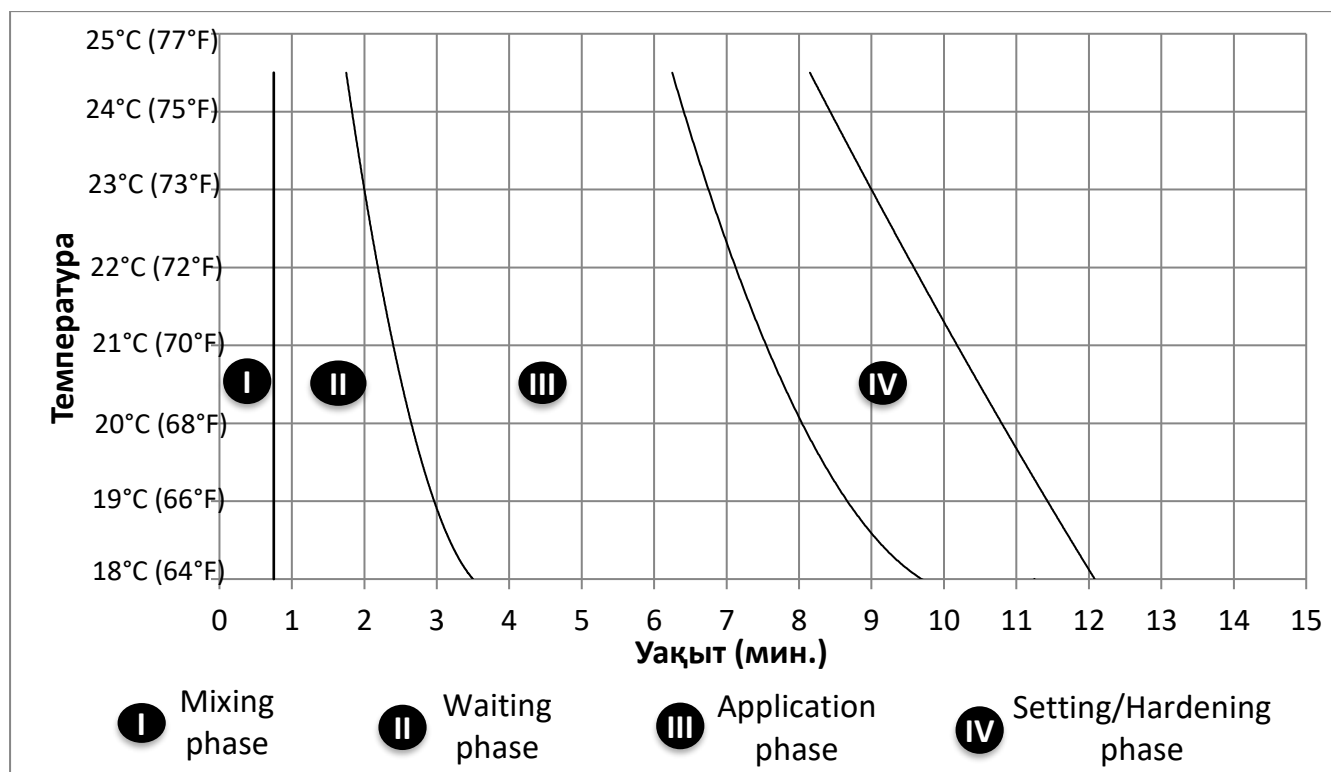
Жою

- Жарамдылық мерзімі өтіп кеткен, жарамсыз немесе зақымдалған **G1A** сүйек цемент қаптамаларын аурухана қалдықтарының осы түріне қолданылатын ережелер мен процедураларды сақтай отырып тастаңыз.

CE 0344



G21 s.r.l.
Via S. Pertini, 8 41039
San Possidonio (MO) ИТАЛИЯ
e-mail: info@g-21.it
Тел: +39 0535 30312
Факс: +390535417332



1-сурет Қоршаған орта температурасының функциясы ретіндегі саусақпен жағу үшін араластыру, күту, жағу және орнату/қатаю кезеңдерінің кестесі.

Кестеде көрсетілген уақыттар салыстырмалы ылғалдылық $50 \pm 10\%$ төмен сынақтарды орындау арқылы алынды.

Уақыттар жуықтау болып табылады және хирургиялық әдіске және қолданылатын араластыру/жеткізу жүйесіне байланысты қысқа немесе ұзағырақ болуы мүмкін.

Описание изделия

Цемент для костной ткани **G1A** — это самозатвердевающий, рентгеноконтрастный, полиметилметакрилатный цемент, который используется для крепления металлического или полимерного протеза к живой кости при артропластических хирургических процедурах ревизии тазобедренных, коленных и других суставов, специально разработанный для пациентов, там где:

- общие или местные условия указывают на риск заражения,
- при нарушенном общем состоянии (недоедание, диабет, системные инфекции),
- имеется потребность в ревизии тазобедренного или других суставов, где развилась местная инфекция.

Он содержит и высвобождает аминогликозидный антибиотик гентамицин для защиты полимеризованного цемента и смежной ткани от микробного загрязнения, чувствительного к гентамицину.

Цемент для костной ткани не обладает присущими адгезивными свойствами, но принцип его работы основан на тесной механической адгезии между неровной поверхностью кости и протезом.

Цемент для костной ткани поставляется в виде двухкомпонентной системы, состоящей из двух отдельных стерильных элементов - жидкости и порошка, которые смешиваются вместе во время использования для получения цемента.

Жидкостный компонент стерилизуется мембранной фильтрацией и помещается асептическим методом в стерильную стеклянную ампулу. Ампула содержится внутри герметичной блистерной упаковки, стерилизованной этиленоксидом. Порошковый компонент содержится в полиэтиленовом пакете, который, в свою очередь, помещается внутрь открываемого пакета и стерилизуется гамма-излучением. Стерильный порошковый компонент поставляется в нестерильном ламинированном алюминиевом наружном защитном пакете. Процесс производства и упаковки цементных компонентов **G1A** осуществляется с применением строгих процедур качества в контролируемых условиях и в соответствии с применимыми международными стандартами.

G1A — это цемент стандартной вязкости, предназначенный в основном для ручного применения. Хирург должен руководствоваться своим клиническим опытом, чтобы определить, когда цемент имеет подходящую вязкость, чтобы продолжить процедуру. Подготовка, обработка и использование цемента **G1A** могут осуществляться только специально обученным персоналом, под руководством хирурга-специалиста, ответственного за эту процедуру. Производитель не несет ответственности за ненадлежащее использование цемента **G1A** или использование цемента персоналом, не имеющим надлежащей квалификации и подготовки.

G1A доступен в 2-х различных форматах. G1A 20 и G1A 40, которые отличаются количеством порошка и жидкости, поставляемых в упаковке.

Формат	20	40
Вес порошка (г)	20,50	41,00
Объем жидкости (мл)	9,14	18,29

Состав

Качественный состав цемента **G1A** указан в таблицах ниже.

Состав порошкового компонента (% p/p)	
Полиметилметакрилат	86,64 ± 4,33
Перекись бензоила	1,16 ± 0,19
Сульфат бария	9,76 ± 0,49
Сульфат Гентамицина	2,44 ± 0,24

Состав жидкого компонента (% p/p)	
Метилметакрилат	97,50 ± 4,88
N,N диметил-п-толуидин	2,50 ± 0,13
Метиловый эфир гидрохинона	50 ± 5 промилле

Содержание Гентамицина

Формат	20	40
Гентамицин базовый (г)	0,3	0,6

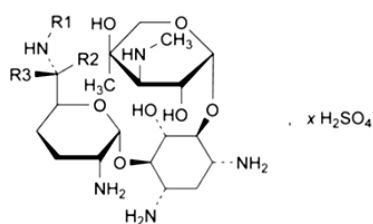
Показания к применению

Цемент для костной ткани **G1A** предназначен для использования во второй фазе двухэтапной ревизии общей артропластики после того, как была искоренена начальная инфекция.

Цемент для костной ткани **G1A** не может использоваться для применений, отличных от указанных.

Микробиологический обзор

Гентамицина Сульфат — водорастворимый антибиотик широкого спектра действия, относящийся к группе аминогликозидов. Он производится в процессе брожения и состоит из смеси гентамицин компонентов. Основными компонентами являются гентамицины C1, C1a, C2 и C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Молекулярный вес:

Гентамицин C1: 477.61

Гентамицин C1a: 449.55

Гентамицин C2: 463.58

Гентамицин C2a: 463.58

Гентамицин C2b: 463.58

Состав Гентамицинов:

Гентамицин C1: 25.0 - 45.0%

Гентамицин C1a: 10.0 - 30.0%

Гентамицин C2+2A+2B: 35.0 - 55.0%

Примеси:

Обычно в фармацевтическом препарате гентамицина встречаются и другие незначительные аминогликозиды также.

Потенциальные примеси, возникающие в процессе производства, включают Гарамин, Сисомицин и Гентамицин В1,

Гентамицин сульфат соответствует требованиям монографии Европейской фармакопеи.

Принцип действия: Бактерицидное действие Гентамицина объясняется его способностью препятствовать синтезу белка. Гентамицин изначально связывается с внешней мембраной клетки, создавая водные каналы, которые обеспечивают приток гентамицина через внутреннюю мембрану путем переноса электронов. Оказавшись внутри мембраны, проницаемость бактериальной клеточной мембраны изменяется, и генетический код считывается ошибочно. Гибель клеток напрямую связана с вмешательством синтеза белка путем блока инициации и дальнейшего перевода, ввиду раннего прекращения и включения неправильных аминокислот. Сила активности зависит от концентрации гентамицина.

Фармакокинетика (включая поглощение и обмен веществ): гентамицин плохо поглощается пероральным введением и обычно назначается парентерально. Этот препарат растворим в воде, концентрируется в почках и имеет низкую связь с белками плазмы (<20%). Нет

доказательств того, что гентамицин метаболизируется. Выведение происходит почти что исключительно через клубочковую фильтрацию в почках, прежде чем он будет выведен практически без изменений в моче. По сравнению с внутримышечными инъекциями, уровни концентрации, достигнутые системным костным цементом, низки, обычно максимальный уровень составляет <1 мг/мл (<10%). Через семь дней после введения не обнаружено системных уровней. Уровни гентамицина в моче после введения цемента для костной ткани варьируются от 10 мкг / мл первоначально до 1-2 мг / мл через семь дней.

Фармакодинамика и спектр действия гентамицина:

Его бактерицидное действие объясняется механизмом действия. Диапазон минимальной ингибирующей концентрации (MIC) составляет 0,06-8 мг/мл. Было показано, что гентамицин эффективен против многих грамотрицательных аэробных бактериальных штаммов, и было показано, что он не имеет большой активности на анаэробах, грибах или дрожжах. Грамположительные бактерии менее чувствительны, за исключением *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* - двух важных штаммов в хирургии имплантации изделий. Гентамицин активен *in vitro* против более чем 90% штаммов *S. aureus* и 75% *S. Epidermidis*. Были выявлены некоторые устойчивые штаммы стафилококка. Гентамицин активен против *P. Aeruginosa* - другой частой причины инфекций костей и суставов. Было показано, что Гентамицин эффективен против метициллин-чувствительных видов стафилококка, но столь же эффективен против метициллин-устойчивых штаммов видов стафилококка. Виды стафилококков являются наиболее частой причиной инфекций, связанных с инфицированными ортопедическими имплантатами. Гентамицин не активен против видов стрептококков и анаэробов.

Противопоказания

Использование **G1A** противопоказано:

- При наличии активной или не полностью обработанной инфекции на месте, где должен быть нанесен цемент для костной ткани;
- При наличии тяжелой миастении;
- Пациентам с гиперчувствительностью к гентамицину или другим аминогликозидам, к контрастной среде (сульфат бария) или любым другим компонентам цемента для костной ткани. Предшествующая гиперчувствительность или тяжелые токсические реакции на аминогликозиды могут привести к противопоказанию в использовании любых других аминогликозидов, в том числе гентамицина из-за известной перекрестной чувствительности пациентов к лекарством такого класса или к любому другому компоненту цемента;
- Во время беременности или грудного вскармливания;

- В случае тяжелой почечной недостаточности;
- В случае нарушения обмена веществ;
- Если потеря мышечной массы или нервно-мышечные нарушения заинтересованной конечности делают хирургическую процедуру неоправданной.

Меры Предосторожности / Предупреждения

Подготовка цемента для костной ткани:

- Перед использованием тщательно проверьте защитную упаковку, чтобы убедиться, что на ней нет повреждений, которые могли бы повлиять на стерильность содержимого.
- Цемент для костной ткани **G1A** поставляется стерильным и для одноразового использования. Не пытайтесь осуществить повторную стерилизацию компонентов цемента.
- Убедитесь, что внутренняя упаковка и компоненты не повреждены. Порошок должен быть однородным (без комков), не должен быть пожелтевшим или коричневым. Содержимое ампулы должно выглядеть как жидкость с низкой вязкостью. Не используйте жидкий мономер, если он обнаруживает признаки преждевременного отверждения или полимеризации. Всегда проверяйте состояние жидкого мономера перед выполнением процедуры. Если порошок имеет желтоватый или коричневый цвет, или если жидкость имеет сиропообразную консистенцию, не используйте продукт. Это означает, что продукт хранился неправильно.
- Доза готовится путем смешивания всего содержимого пакета с цементным порошком со всей жидкостью ампулы. Требуемое количество цемента зависит от конкретной операции и используемой техники. По крайней мере одна дополнительная доза **G1A** должна быть в распоряжении до начала операции. Рекомендуемая максимальная доза цемента:

Упаковка	Количество упаковок
G1A 20	6
G1A 40	3

- Наружный защитный алюминиевый пакет и внешний открываемый пакет не являются стерильными и не должны переноситься в стерильную зону.
- Начиная со вскрытия упаковки и далее крайне необходимо – и это является ответственностью оператора – строго выполнять правила асептики. Любая ошибка в обращении при перемещении в стерильной зоне, в подготовке и применении цемента для костной ткани может нарушить стерильность цемента, операции и создать серьезную опасность осложнений для пациента,

таких как инфекция и сепсис, даже со смертельным исходом.

- Благодаря специальной подготовке и опыту, хирург должен быть в полной мере осведомлен о свойствах, характеристиках обрабатываемости и применении цемента для костной ткани, содержащих антибиотики. Перед первым использованием пользователю рекомендуется выполнить всю процедуру перемешивания, обработку и введение **G1A** в условиях, соответствующих условиям, которые будут присутствовать во время операции. Также требуются подробные знания о системах смешивания и шприцах, используемых для применения цемента. Поскольку характеристики обработки и полимеризации этих цемента зависят от температуры и метода смешивания, их лучше всего оценить на основе фактического опыта хирурга.
- На характеристики обработки и время полимеризации цемента для костных тканей влияют:
 - температура
 - влажность
 - смешивание в вакууме
- Придерживаться графиков в конце данной инструкции для получения информации о клинической длительности обработки и полимеризации в зависимости от температуры.
- Ручная обработка цемента и температура тела сократят время полимеризации.
- Изменение влажности повлияет на характеристики обрабатываемости и полимеризации цемента.
- Колебания времени полимеризации цемента можно свести к минимуму содержанием цемента в рекомендованных условиях в течение периода хранения.
- Перед использованием хирург должен хорошо ознакомиться с воздействием конкретной системы смешивания на характеристики обрабатываемости и время полимеризации цемента путем пробной аппликации в соответствии с процедурами, предусмотренными в намеченных операциях. Смешивание в вакууме может значительно ускорить время полимеризации продукта.

Обращение с жидким мономером:

- Поскольку жидкий мономер является высоколетучим и огнеопасным, операционная комната должна хорошо проветриваться, чтобы удалить как можно больше паров мономера. Сообщалось о воспламенении паров мономера из-за использования электроприжигающих устройств в хирургических зонах рядом с только что имплантированным цементом для костных тканей.
- Следует соблюдать осторожность при смешивании двух компонентов, чтобы избежать чрезмерного воздействия концентрированных паров мономера, которые могут вызвать тошноту, состояние оглушения, раздражение дыхательных путей и глаз, побочные эффекты на печень; контактный дерматит. При попадании жидкого компонента в глаза промойте их большим количеством воды.

- Концентрированные пары жидкого компонента могут вызвать нежелательное воздействие на контактные линзы. Поскольку мягкие контактные линзы пропускают жидкости и газы, их нельзя носить в рабочей зоне, если используется метилметакрилат.
- Доказано, что метилметакрилат вызывает гиперчувствительность у чувствительных пациентов, что может привести к анафилактической реакции.
- Жидкий компонент цемента для костной ткани является мощным липидным растворителем. Этот жидкий компонент не должен попадать на хирургические перчатки. Наденьте вторую пару перчаток и строго соблюдайте инструкции по смешиванию – это может снизить вероятность реакции гиперчувствительности и контактного дерматита. Было продемонстрировано, что защитные перчатки из ПВХ (полиэтилен, сополимер этиленвинилового спирта) и Viton® / бутил обеспечивали хорошую защиту в течение длительного времени. В целях безопасности рекомендуется надевать две пары перчаток друг на друга, например, пару полиэтиленовых хирургических перчаток на стандартные латексные хирургические перчатки. Использование только латексных или полистирол-бутадиеновых перчаток является недостаточным. Обратитесь к поставщику, чтобы определить, подходят ли перчатки для данного применения.

Применение цемента для костной ткани:

- Цемент для костной ткани **G1A** не предназначен для использования в качестве метода или в качестве альтернативы системным антибиотикам в случае инфицированной артропластики.
- Клинические исследования свидетельствуют о необходимости строгого соблюдения асептических хирургических процедур. Любая глубокая инфекция хирургической раны представляет серьезную опасность и может повлиять на положительный результат применения методики. Инфекция глубокой раны представляет собой серьезное послеоперационное осложнение и может потребовать полного удаления инкорпорированного цемента. Глубокая раневая инфекция может быть скрытой и может проявиться в течение многих лет после операции.
- Необходимо внимательно следить за изменениями артериального давления во время и сразу после нанесения цемента для костной ткани. Побочные реакции, влияющие на сердечно-сосудистую систему, были связаны с использованием цемента для костной ткани и ими являются: гипотония, гипоксемия, сердечная аритмия, бронхоспазм, остановка сердца, инфаркт миокарда, легочная эмболия, нарушение мозгового кровообращения и возможная смерть. Гипотонические реакции возникали в период между 10 и 165 секундами после нанесения цемента и продолжались от 30 секунд до 5 минут или более. Некоторые из них привели к остановке сердца. Кроме того, во время введения

цемента и имплантата необходимо избегать чрезмерной прессуризации цемента для костной ткани, чтобы свести к минимуму возникновение легочной эмболии.

- Подготовка медуллярной полости приводит к вхождению костного мозга в поток крови. Перед нанесением цемента для костной ткани необходимо тщательно очистить полость щеткой и промыть с целью удаления жира, костного мозга и других примесей. Полость должна быть как можно более сухой, чтобы предотвратить смешивание крови и примесей с цементом. Тщательная очистка кости снижает риск попадания содержимого костного мозга в сосудистую систему во время введения цемента и последующей прессуризации. Выброс костного мозга был связан с легочной эмболией, и этот риск был повышен у пациентов с высоким остеопорозом и у пациентов с диагностированным переломом шейки бедра. Расточка медуллярной полости может иметь эффект на среднее артериальное давление, похожий на введение цемента для костной ткани. При вводе цемента вручную необходимо опорожнить медуллярные полости.
- Необходимо оценить использование акрилового цемента для костной ткани у пациентов:
 - с диагнозом перелома шейки бедра, так как существует опубликованная литература по этому вопросу, свидетельствующая о потенциальном увеличении смертности по сравнению с методами без цемента.
 - пожилым или обезвоженным.
- Недостаточная фиксация или непредусмотренные послеоперационные события могут повлиять на взаимодействие цемента и кости и привести к микро-смещениям цемента относительно поверхности кости, с которой он соприкасается. Между цементом и костью может развиваться слой волокнистой ткани. Для всех пациентов рекомендуется проведение последующего регулярного запланированного наблюдения.
- Имплантируемый протез должен быть совместим с использованием цемента для костной ткани.
- Завершение цементной полимеризации происходит уже в теле пациента и является экзотермическим реакцией со значительным тепловыделением. Долгосрочные последствия выделения тепла на месте еще не установлены.

Несовместимость:

- Водные растворы (например, содержащие антибиотики) не следует добавлять к цементу, поскольку они оказывают значительное вредное воздействие на физические и механические свойства цемента.

Меры предосторожности при работе с лекарственным препаратом / специальные предупреждения для гентамицина:

- Длительное воздействие гентамицина на месте может вызвать устойчивые к антибиотикам штаммы. Таким образом, этот цемент может оказаться

неподходящим для ревизий, если цемент с гентамицином уже использовался в предыдущей операции.

- Повышенная устойчивость к антибиотикам может наблюдаться у пациентов с предыдущими инфекциями, у которых бактерии были устойчивы к гентамицину.
- Устойчивость к гентамицину имела место в некоторых больницах и, как правило, обусловлена изменением аминогликозида посредством плазмиды. Цемент для костной ткани **G1A** может быть эффективным против метициллин-чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, но не столь эффективным против метициллин-устойчивых штаммов этих организмов.
- Наиболее распространенными токсичными эффектами гентамицина являются ототоксичность и нефротоксичность. Эти токсичные эффекты зависят от концентрации. Как показали исследования, гентамицин препятствует синтезу белков, вызывая нефротоксичность и ототоксичность с частотой, соответственно, <26% и 2-3%. Нефротоксичность может клинически проявляться при повышенном уровне креатинина в сыворотке крови, повышенного остаточного азота мочевины и сниженном клиренсе креатинина. При высоких концентрациях гентамицин был связан с подавлением фермента D при гликолизе, что привело к неэффективному использованию глюкозы и истощению гликогена. Селективное накопление в вестибулярной и кохлеарной тканях может привести к ототоксичности, которая может быть необратимой. Нервно-мышечная блокада, наблюдаемая при использовании гентамицина, связана с укреплением неполяризующих блокаторов. Эта активность усиливается под наркозом, что приводит к особой озабоченности в случае пациентов с миастенией. Доказано в экспериментах с животными, что этот препарат вызывает неонатальную почечную недостаточность.
- Применение **G1A** у пациентов с почечной недостаточностью, у пожилых людей и у пациентов, использующих нефротоксичные лекарственные препараты, должно быть хорошо изучено, учитывая возможность нефротоксичности и ототоксичности.
- Возможные аллергические реакции связаны с использованием цемента для костной ткани, содержащего гентамицин. У пациентов с системной терапией на основе гентамицина были зарегистрированы тяжелые аллергические реакции, включая анафилаксию и дерматологические реакции, среди которых эксфолиативный дерматит, токсичный эпидермальный некролиз, полиморфная эритема и синдром Стивенса-Джонсона. Сообщалось о редких случаях со смертельным исходом.
- К другим возможным побочным эффектам, которые могут возникнуть после применения гентамицина, относятся гипомagneмизм после длительной терапии, связанный с антибиотиками колит,

тошнота, рвота, кожные сыпи и почечная недостаточность.

- Потенциальные аллергенные примеси, возникающие в процессе производства гентамицина, включают гарамин, сисомицин и гентамицин B1.

Меры предосторожности при беременности, грудном вскармливании и у детей.

- Безопасность и эффективность цемента для костной ткани **G1A** у беременных женщин или детей еще не установлены. В течение первого триместра беременности не следует использовать антибактериальный цемент для костной ткани **G1A** и его следует использовать в течение оставшейся части беременности только в случае смертельного заболевания. Недостаточно данных об использовании гентамицина у беременных женщин, чтобы исключить любой возможный риск. Аминогликозиды проходят плацентарный барьер. Поэтому не может быть исключена ототоксичность плода. Врожденные, двусторонние и необратимые потери слуха наблюдались у новорожденных после пренатального воздействия стрептомицина. Потеря слуха была задокументирована после пренатального воздействия на другие аминогликозиды. Учитывая возможность почечной концентрации гентамицина в плоде, можно считать, что нефротоксичность плода является потенциальной угрозой. Исследования на животных особях показали нефротоксичность и ототоксичность после пренатального воздействия гентамицина или других аминогликозидов. По этим причинам использование **G1A** во время беременности нежелательно и его следует избегать, если только польза для матери не преобладает над потенциальным риском для ребенка.
- Грудное вскармливание. Гентамицин выделяется в грудное молоко в небольшом количестве. Из-за достаточно сильной кишечной проницаемости у младенцев не может быть исключено накопление гентамицина и ототоксичность. По этой причине **G1A** следует использовать для пациентов, кормящих грудью, только в том случае, если польза для матери преобладает над потенциальным риском для ребенка.
- Цемент для костной ткани **G1A** следует использовать только для спасения конечностей, если ни один другой метод не является успешным.

Мониторинг

Пациенты, на которых был использован цемент для костной ткани **G1A**, должны периодически контролироваться с пиковыми и нижними уровнями антибиотиков, электролитов сыворотки, функции почек в сыворотке крови, анализа мочи и аудиограмм (у пожилых пациентов и/или пациентов с обезвоживанием, у которых существует повышенный риск возникновения

нежелательных явлений, связанных с использованием гентамицина).

Взаимодействие с другими препаратами

Следует одновременно или сразу после использования **G1A** оценить применение ототоксичных или нефротоксичных лекарственных средств. Это особенно касается пожилых пациентов.

Использование **G1A** следует избегать при следующих процедурах:

- Последовательное или сопутствующее применение других нейротоксичных/нефротоксичных антибиотиков
- Другие аминогликозиды
- Цефалоридин
- Виомицин
- Полимиксин В
- Колистин
- Цисплатин
- Ванкомицин

В случае применения мышечных релаксантов и эфира, нейромышечное блокирующее свойство гентамицина может быть усилено. Однако это маловероятно из-за очень низкого уровня сыворотки.

Нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления, некоторые из которых имеют смертельный исход, связанные с использованием акриловых цементов для костной ткани включают:

- Инфаркт миокарда.
- Остановка сердца.
- Кардиальная эмболия.
- Нарушение мозгового кровообращения
- Легочная эмболия.
- Анафилактическая реакция.

Наиболее частые побочные реакции, о которых сообщается при использовании акриловых цементов для костной ткани:

- Временное падение артериального давления.
- Повышение уровня гамма-глутамил-транспептидазы в сыворотке крови (GGTP), вплоть до 10 послеоперационных дней
- Тромбофлебит.
- Кровоизлияние и гематома.
- Боль и/или потеря функции.
- Ослабление или смещение протеза.
- Заражение поверхностной или глубокой раны.

- Вертельный бурсит.
- Краткосрочные нарушения сердечной проводимости.
- Гетеротопическое образование новой костной ткани.
- Вертельное разделение.

Другие возможные нежелательные явления, связанные цементом для костной ткани, включают:

- Гипотония
- Гипоксемия.
- Сердечная аритмия.
- Бронхоспазм.
- Нежелательная тканевая реакция.
- Пирексия из-за аллергии на цемент для костной ткани.
- Гематурия.
- Дизурия.
- Мочепузырчатый свищ.
- Местная нейропатия.
- Локальная эрозия или окклюзия сосудов.
- Временное усиление боли из-за выделения тепла во время полимеризации.
- Запоздалый захват седалищного нерва из-за экструзии цемента для костной ткани за пределами предполагаемой области его применения.
- Окклюзия кишечника из-за спаек и стеноза подвздошной кишки из-за выделения тепла во время полимеризации цемента.
- Возможная смерть.

Побочные реакции на гентамицин сульфат не ожидаются при низком уровне его использования в цементе **G1A**. Однако следующие побочные реакции были связаны с более высокими дозами, типичными предписанными дозами гентамицина сульфата.

- нейротоксичность -

- проявляется как слуховая, так и вестибулярная ототоксичность, включая необратимую потерю слуха
- онемение
- покалывание кожи
- мышечные сокращения
- судороги

- нефротоксичность -

- обычно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек
- также у пациентов с нормальной функцией почек, которым назначены аминогликозиды в течение более длительного времени или в более высоких дозах, чем рекомендовано
- симптомы, которые могут возникнуть после прекращения терапии.

Некоторые клинические исследования ссылаются на штаммы *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* устойчивые к метициллину и гентамицину как на причину глубоких тканевых инфекций, ответственных за клинические неудачи тазобедренной и/или коленной артропластики.

Пациент должен быть ознакомлен врачом о вышеуказанных потенциальных рисках, которые могут

возникнуть при наложении цемента, с добавлением гентамицина. Пациент также должен быть проинформирован о мерах, которые необходимо принять, чтобы снизить любые последствия.

Методология использования

Подготовка и применение цемента для костной ткани G1A включает в себя четыре временных этапа:

- I. смешивание
- II. ожидание (цемент прилипает к перчаткам)
- III. нанесение (цемент обладает жидкой консистенцией пасты, не прилипает к перчаткам и может быть обработан и нанесен шпателем или инжестирован)
- IV. затвердевание (неимплантированный цемент слишком вязкий для обработки или инъекции; на этом этапе уже имплантированный цемент завершает затвердевание).

Продолжительность этапов II - IV зависит от температуры компонентов, а также температуры и влажности окружающей среды. Высокие температуры ускоряют время затвердевания, а низкие температуры замедляют его (см. рис. 1). Приготовьте смесь в соответствующей емкости в соответствии с выбранным типом применения (вручную или шприцем).

Подготовка цемента

- Наружный алюминиевый защитный пакет, внешний открывающийся пакет порошкообразного компонента и блистерная упаковка, закрывающая ампулу с жидким компонентом, должны вскрываться медсестрой, которая не работает в стерильной зоне. Внутренний пакет, содержащий порошковый компонент и стерильную ампулу с жидким компонентом, переносится с соблюдением асептики в стерильную рабочую зону.
- Открыть стерильную ампулу с жидким компонентом, оставив горловину свободной от пальце-защитной части и удерживая головку в самом широком месте, слить все содержимое в чистый, стерильный и сухой контейнер, пригодный для смешивания и изготовленный из инертного материала (например, стекло, керамика, нержавеющая сталь, или неактивные пластмассы). Чтобы предотвратить попадание стеклянных осколков в контейнер, не вскрывайте ампулу над контейнером.
- Стерильный мешок (или пакет), содержащий порошок, открывается стерильными ножницами и все содержимое опорожняется в сосуд для смешивания.
- Стандартная доза цемента для костной ткани подготавливается путем смешивания всего жидкого содержимого ампулы со всем содержимым пакета с порошком. Частичное использование содержимого пакета с порошком или флакона запрещено. Неразрешенные процедуры, включая любое возможное повторное использование, серьезно ухудшают физические химические характеристики цемента как на стадии подготовки, так и после имплантации, и могут нарушить стерильность цемента, операции и представлять серьезную

опасность осложнений для пациента, таких как инфекция и сепсис. Количество перемешиваемого цемента, необходимое для клинического использования, определяется хирургом в каждом конкретном случае.

Смешивание и нанесение вручную:

- **G1A** можно применять вручную. Хирург должен руководствоваться своим клиническим опытом, чтобы определить, когда цемент имеет подходящую вязкость, чтобы хирургическая процедура могла быть продолжена.
- Цемент смешивается аккуратно, но осторожно, чтобы свести к минимуму поглощение воздуха. При использовании устройства для смешивания или нанесения цемента соблюдайте инструкции и предупреждения производителя. Работайте равномерно, без спешки, продолжая перемешивание в течение одной минуты. Ни при каких обстоятельствах не допускается превышение указанного времени смешивания.
- Вязкость постепенно увеличивается по ходу процесса полимеризации, т.е. по ходу этапов II – IV. Дождитесь завершения фазы II (фаза ожидания) и нанесите, когда цемент достигнет однородности пасты (фаза нанесения). Следуйте инструкциям производителя шприца и используемых устройств.
- После того как смесь будет готова, хирург должен подождать, пока цемент не перестанет прилипать к перчатке. После этого цемент можно взять в руки в перчатках и тщательно вымесить. Необходимо избегать преждевременного введения цемента, так как это может привести к падению кровяного давления пациента. Во избежание этого необходимо наблюдать за внешним видом цемента, который должен стать матовым относительно первоначального блестящего вида. Время нанесения цемента и введения протеза по усмотрению хирурга и зависит от используемой хирургической процедуры.
- Введение имплантата должно выполняться в соответствии с типом кости/сустава и протеза. В целом, введение имплантата следует отложить до тех пор, пока цемент не достигнет достаточной степени вязкости, чтобы противостоять чрезмерному смещению имплантата. Тем не менее, введение имплантата не следует чрезмерно откладывать, так как существует риск того, что процесс не сможет быть завершен из-за чрезмерного затвердевания цемента.
- После введения система должна быть надежно зафиксирована, чтобы предотвратить движение и поддерживать прессуризацию до тех пор, пока цемент не затвердеет. Перед полным затвердеванием цемента необходимо удалить его излишки.
- На характеристики процедуры и время полимеризации влияет температура окружающей среды. Справочные таблицы приведены в конце инструкции (Примечание: графики использования были созданы в контролируемых лабораторных условиях).

Хранение

- Храните герметичную упаковку при максимальной температуре 77°F (25°C) и защите от света, чтобы предотвратить преждевременную полимеризацию жидкого мономера.
- Не используйте продукт после истечения срока годности.
- Не используйте содержимое неиспользованной, но открытой или поврежденной упаковки.

Утилизация

Утилизируйте просроченные, непригодные к использованию или поврежденные упаковки **G1A** в соответствии с предписанными правилами и процедурами, применимыми к медицинским отходам данного типа.

CE 0344



G21 s.r.l.
Ул. С. Пертини, 8 41039
Сан-Поссидонио (пров. Модены) ИТАЛИЯ
эл. почта: info@g-21.it
Тел.: +39 0535 30312
Факс: +390535417332

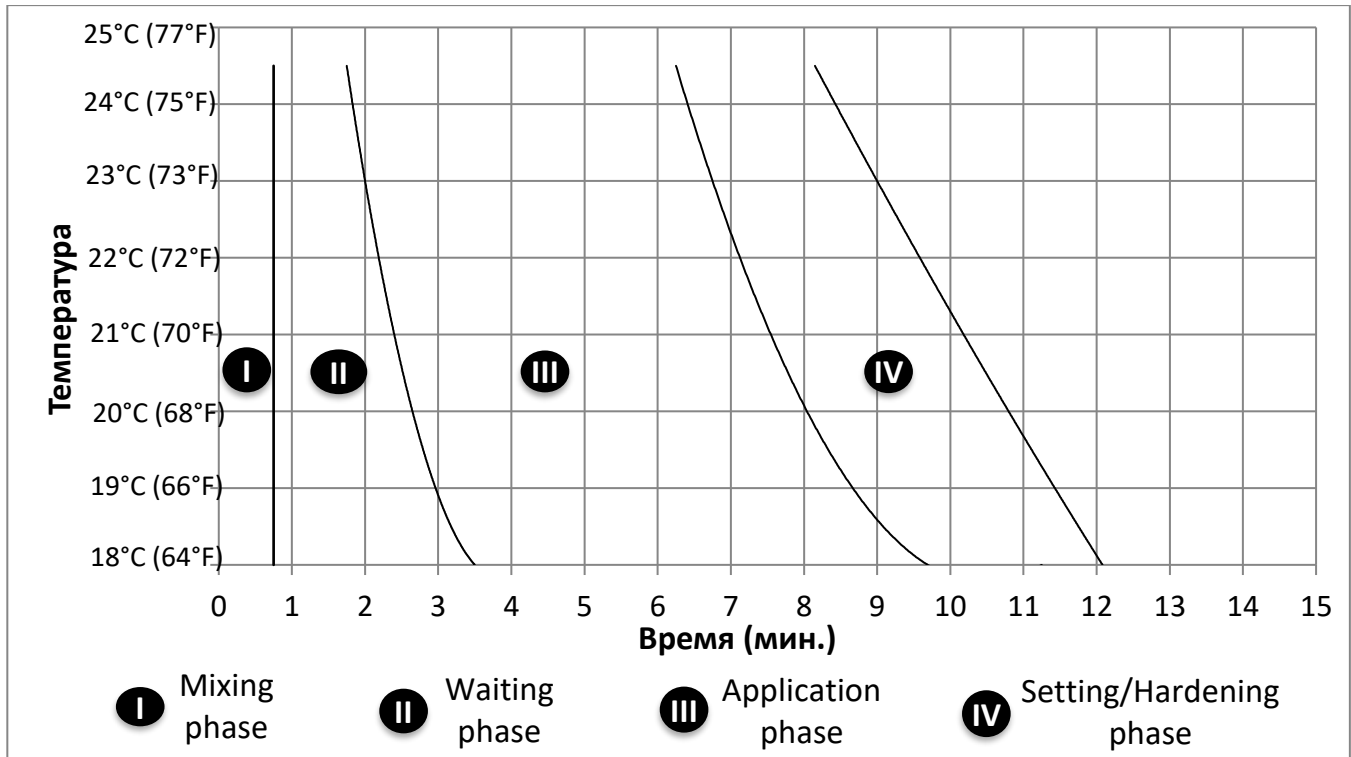


Рис. 1 График времени смешивания, ожидания, нанесения и полимеризации/отверждения в зависимости от температуры окружающей среды.

Значения времени, указанные в таблице, были получены в ходе испытаний, проведенных при относительной влажности воздуха $50 \pm 10\%$.

Это приблизительное время, которое может быть длиннее или короче, в зависимости от хирургической техники и используемой системы смешивания/дозирования.

Eszköz leírása

A G1A csontcement egy öngyógyuló, röntgenopak, polimetil-metakrilát alapú cement, amelyet fém vagy polimer protézis élő csonthoz történő rögzítésére használnak revíziós arthroplastika műtéteknél, például csípő-, térd- és más ízületeknél, kifejezetten olyan betegek számára

- lett kifejlesztve, akiknél az általános vagy helyi körülmények fertőzésveszélyt jeleznek,
- akiknek az általános állapota veszélyeztetett (alultápláltság, cukorbetegség, szisztémás fertőzések),
- akiknek revíziós csípőprotézisre van szükségük, vagy más ízületeknél, ahol helyi fertőzés alakult ki.

Az aminoglikozid antibiotikum gentamicint tartalmaz és szabadít fel, hogy megvédje a polimerizált cementet és a szomszédos szöveteket a gentamicin-érzékeny mikrobiális szennyeződéssel szemben.

A csontcementnek nincsenek saját tapadó tulajdonságai, hanem a szabálytalan csontfelszín és a protézis közötti szoros mechanikai tapadásra hagyatkozik.

A csontcementet kétkomponensű rendszerként szállítják, amely két különálló steril elemből, folyadékból és porból áll, amelyeket a felhasználáskor keverünk össze a cement előállításához.

A folyékony komponenst membránszűrővel sterilizálják, és aszeptikusan steril üvegfialába helyezik. A fiola lezárt, etilén-oxiddal sterilizált buborékcsoomagolásban található. A porkomponens egy polietilén tasakban van, amelyet viszont egy felnyitható tasakba helyeznek, és gammasugárzással sterilizálnak. A steril porkomponens nem steril, alumíniummal laminált külső védőcsoomagolásban szállítják. A **G1A** gyártási és csomagolási folyamata szigorú minőségi eljárások alkalmazásával, ellenőrzött környezetben történik, amely megfelel a vonatkozó nemzetközi szabványoknak.

A **G1A** egy standard viszkozitású csontcement, amelyet elsősorban kézi alkalmazásra szánnak. A sebésznek a klinikai megítélése alapján kell eldöntenie, hogy a cement viszkozitása mikor megfelelő a beavatkozás elvégzéséhez. A **G1A** cement előkészítését, kezelését és felhasználását csak speciálisan képzett személyzet végezheti, az eljárást végző sebész szakorvos felügyelete mellett. A gyártó kizár minden felelősséget, amely a **G1A** cement nem megfelelő használatából, azaz a cement nem megfelelően képzett és felkészült személyzet általi használatából ered.

A **G1A** 2 különböző formátumban kapható. G1A 20 és G1A 40 a csomagolásban szállított por és folyadék mennyiségében különböznek egymástól.

Formátum	20	40
Por tömege (g)	20,50	41,00
Folyadék térfogata (ml)	9,14	18,29

Összetétel

A **G1A** cement minőségi összetételét az alábbi táblázatok tartalmazzák.

A porkomponens összetétele (% m/m)	
Polimetil-metakrilát	86,64 ± 4,33
Benzoil-peroxid	1,16 ± 0,19
Bárium-szulfát	9,76 ± 0,49
Gentamicin-szulfát	2,44 ± 0,24

A folyékony komponensek összetétele (% m/m)	
Metil-metakrilát	97,50 ± 4,88
N,N-dimetil-p-toluidin	2,50 ± 0,13
Hidrokinon-monometil-éter	50 ± 5 ppm

Gentamicin tartalom

Formátum	20	40
Gentamicin bázis (g)	0,3	0,6

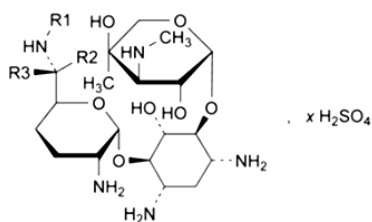
Használati javallatok

A **G1A** csontcement a kétlépcsős revíziós teljes ízületi protézisek második szakaszában való alkalmazásra javallott, miután a kezdeti fertőzést megszüntették.

A **G1A csontcement** nem használható a feltüntetettéktől eltérő alkalmazásokhoz.

Mikrobiológiai áttekintés

A gentamicin-szulfát az aminoglikozidok csoportjába tartozó, vízben oldódó, széles spektrumú antibiotikum. Fermentációs eljárással állítják elő, és a gentamicinnel rokon komponensek keverékéből áll. Fő alkotórészei a gentamicin C1, C1a, C2 és C2a.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Molekulatömeg:

Gentamicin C1: 477,61

Gentamicin C1a: 449,55

Gentamicin C2: 463,58

Gentamicin C2a: 463,58

Gentamicin C2b: 463,58

A gentamicin összetétele:

Gentamicin C1: 25,0 - 45,0%

Gentamicin C1a: 10,0 - 30,0%

Gentamicin C2+2A+2B: 35,0 - 55,0%

Szennyeződések:

A gentamicin gyógyszerkészítményben általában egyéb kisebb jelentőségű aminoglikozidok is megtalálhatók.

A gyártási folyamatból származó lehetséges szennyeződések közé tartozik a garamin, a sziszomicin és a gentamicin B1.

A gentamicin-szulfát megfelel az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban leírt követelményeknek.

Hatásmechanizmus: A gentamicin baktericid hatását a fehérjesszintézist gátló képességének tulajdonítják. A gentamicin kezdetben a sejt külső membránjához kötődik, vizes csatornákat hozva létre, amelyek lehetővé teszik a gentamicin számára, hogy az elektrontranszporton keresztül a belső membránon keresztül áramoljon. A membránon belülré kerülve a baktériumsejt membránjának áteresztőképessége megváltozik, és a genetikai kódot félreolvassa. A sejthalál közvetlenül a fehérjesszintézis zavarának tulajdonítható a fehérjesszintézis blokkolt beindulása és a további transzláció, a korai befejezés és a helytelen aminosavak beépülése révén. A hatás erőssége a gentamicin koncentrációjától függ.

Farmakokinetika (beleértve a felszívódást és a metabolizmust): A gentamicin szájon át történő adagolással rosszul szívódik fel, és általában parenterálisan adják be. Ez a gyógyszer vízben oldódik, a vesében koncentráldódik és alacsony a plazmafehérje kötődése (<20%). Nincs bizonyíték arra, hogy a gentamicin metabolizálódna. Az

elimináció szinte kizárólag a vesékben glomeruláris szűrésen keresztül történik, mielőtt gyakorlatilag változatlan formában kiválasztódik a vizelettel. Az intramuszkuláris adagoláshoz képest a szisztémás csontcementtel elért koncentrációszintek alacsonyak, általában a maximális szint <1 mg/ml (<10%). Hét nappal a beadás után nincs kimutatható szisztémás szint. A csontcement beadását követően a vizeletben a gentamicin szintje kezdetben 10 mcg/ml és hét nap elteltével 1-2 mg/ml között váltakozik.

A gentamicin farmakodinamikája és hatásspektruma:

Baktériumölő hatása a hatásmechanizmusával magyarázható. A minimális gátló koncentráció (MIC) tartománya 0,06-8 mg/ml. A gentamicin számos aerob gram-negatív baktériumtörzssel szemben bizonyult hatékonynak, és kevés aktivitást mutatott anaerobokkal, gombákkal vagy élesztőgombákkal szemben. A gram-pozitív baktériumok kevésbé érzékenyek, kivéve a *Staphylococcus aureus* és a *Staphylococcus epidermidis* baktériumtörzseket, amely két fontos törzs az eszközimplantációs műtétek során. A gentamicin in vitro az *S. aureus* törzsek több mint 90%-ával és az *S. epidermidis* törzsek 75%-ával szemben aktív. Néhány rezisztens *Staphylococcus* törzset azonosítottak. A gentamicin aktív a *P. aeruginosa* ellen, amely szintén gyakori oka a csont- és ízületi fertőzéseknek. A gentamicin hatásosnak bizonyult a meticillin-érzékeny *Staphylococcus* fajok ellen, de ugyanilyen hatásos a *Staphylococcus* fajok meticillin-rezisztens törzsei ellen is. A *Staphylococcus* fajok a fertőzött ortopédiai implantátumokkal kapcsolatos fertőzések leggyakoribb okozói. A gentamicin nem aktív a *Streptococcus* és az anaerob fajok ellen.

Ellenjavallatok

A G1A alkalmazása ellenjavallt:

- A csontcement felhordásának helyén aktív vagy nem teljesen kezelt fertőzés jelenlétében;
- Myasthenia gravis jelenlétében;
- A gentamicin vagy más aminoglikozidok, a kontrasztanyag (bárium-szulfát) vagy a csontcement bármely más összetevője iránt túlérzékeny betegeknél. Az aminoglikozidokkal szembeni korábbi túlérzékenység vagy súlyos toxikus reakciók ellenjavallhatják bármely más aminoglikozid, köztük a gentamicin alkalmazását, mivel a betegek ismert keresztérzékenysége az ebbe az osztályba tartozó gyógyszerekkel vagy a cement bármely más összetevőjével szemben fennáll;
- Terhesség vagy szoptatás alatt;
- Súlyos veseelégtelenség esetén;
- Anyagcsere zavarak esetén;
- Amennyiben az érintett végtag izomvesztése vagy neuromuskuláris károsodása indokolatlanná teszi a műtéti beavatkozást.

Óvintézkedések/Figyelmeztetések

A csontcement előkészítése:

- Használat előtt gondosan ellenőrizze a védőcsomagolást, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az nem szennyezett-e olyan sérülést, amely veszélyeztetné a tartalom sterilitását.
- A **G1A** csontcement steril és eldobható. Ne használja fel újra. A cementkomponensek újbóli sterilizálását nem szabad megkísérelni.
- Ügyeljen arra, hogy a belső csomagolás és az összetevők ne sérüljenek meg. A por legyen homogén (ne legyenek agglomerátumok), ne legyen sárgás vagy barna színű. A fiola belsejében lévő tartalomnak alacsony viszkozitású folyadéknak kell lennie. Ne használja fel a folyékony monomert, ha az a kikeményedés vagy a korai polimerizáció jeleit mutatja. Az eljárás elvégzése előtt mindig ellenőrizze a folyékony monomer állapotát. Ha a por sárgás vagy barna színű, vagy ha a folyadék szirupos, ne használja fel a terméket. Ez azt jelzi, hogy a terméket nem megfelelően tárolták.
- Az adagot úgy kell elkészíteni, hogy a cementpor tasak teljes tartalmát összekeveri a fiolában lévő összes folyadékkal. A szükséges cement mennyisége az adott műtétől és az alkalmazott technikától függ. A műtét megkezdése előtt legalább egy további **G1A** adagnak rendelkezésre kell állnia. A cement maximálisan ajánlott adagja:

Csomagolás	A csomagolás darabszáma
G1A 20	6
G1A 40	3

- A külső alumínium védőtasak és a felnyitható külső zacskó nem steril, és nem szabad a steril mezőbe helyezni.
- A csomag felbontásától kezdve feltétlenül szükséges és a kezelő felelőssége, hogy szigorú aszeptikus technikát alkalmazzon. A steril területre való szállítás, a csontcement előkészítése és felhordása során elkövetett bármilyen kezelési hiba veszélyeztetheti a cement sterilizálását, a műtėti beavatkozást, és komoly szövődeményeket okozhat a beteg számára, például fertőzést és szepszist, akár halálos kimenetelű szövődeményekkel.
- Speciális képzés és tapasztalat révén a sebésznek alaposan ismernie kell az antibiotikumot tartalmazó csontcementek tulajdonságait, megmunkálhatósági jellemzőit és alkalmazását. A felhasználónak azt tanácsoljuk, hogy az első használat előtt gyakorolja be a **G1A** keverésének, kezelésének és bevezetésének teljes eljárását olyan körülmények között, amelyek megfelelnek a műtét időpontjában fennálló körülményeknek. A cement felhordásához használt keverőrendszerek és fecskendők részletes ismerete is szükséges. Mivel a cementek kezelési és kikeményedési jellemzői a hőmérséklettől és a keverési technikától függően változnak, ezeket a sebész tényleges tapasztalatai alapján lehet a legjobban megítélni.

- A csontcementek feldolgozási jellemzőit és kikeményedési idejét a következők befolyásolják:
 - hőmérséklet
 - páratartalom
 - vákuumkeverés
- Kérjük, tekintse meg a jelen használati utasítás végén található grafikonokat a hőmérséklet függvényében a klinikai kezelésre és a kikeményedési időre vonatkozó útmutatásért.
- A cement kézi kezelése és a testhőmérséklet csökkenti a kikeményedési időt.
- A páratartalom változásai befolyásolják a cement megmunkálhatóságát és kikeményedési jellemzőit.
- A cement kikeményedési idejének változásai minimálisra csökkenthetők a cement tárolása során az ajánlott állapotban való tartással.
- A felhasználás előtt a kezelőnek meg kell ismerkednie az adott keverési rendszer hatásaival a cement megmunkálhatósági jellemzőire és a kikeményedési időkre vonatkozóan azáltal, hogy az elvégzendő műveletekhez tervezett eljárásoknak megfelelő műveleteket követő alkalmazási szimulációkat végez. A vákuumkeverés jelentősen felgyorsíthatja a termék száradási idejét.

A folyékony monomer kezelése:

- Mivel a folyékony monomer erősen illékony és gyúlékony, a műtötermet megfelelően szellőztetni kell, hogy a monomer gőzei a lehető legnagyobb mértékben távozni tudjanak. Monomer gőzök gyulladásáról számoltak be elektrokauter eszközök használata során a frissen beültetett csontcementek közelében lévő műtėti helyeken.
- A két komponens keverésekor óvatosan kell eljárni a koncentrált monomer gőzöknek való túlzott expozíció elkerülése érdekében, amely a következőket okozhatja: hányinger, szédülés, a légutak és a szem irritációja, májkárosodás; kontakt bőrgyulladás. Ha a folyékony komponens szembe kerül, bő vízzel öblítse ki.
- A folyékony komponens koncentrált gőzei káros reakciót válthatnak ki a kontaktlencsékkel. Mivel a lágy kontaktlencsék folyadék- és gázáteresztőek, metil-metakrilát használata esetén nem viselhetők a műtėti területen.
- A metil-metakrilát az érzékeny egyéneknek bizonyítottan túlérzékenységet okoz, amely akár anafilaxiás reakciót is eredményezhet.
- A csontcement folyékony komponense egy erős lipid oldószer. Ez a folyékony komponens nem érintkezhet sebészeti kesztyűvel. Egy második pár kesztyű viselése és a keverési utasítások szigorú betartása csökkentheti a túlérzékenységi reakciók és a kontakt bőrgyulladás kialakulásának lehetőségét. A PVP (polietilén, etilén-vinil-alkohol kopolimer, polietilén) és a Viton® / butil kesztyűk bizonyítottan hosszú ideig jó védelmet nyújtanak. Biztonsági okokból javasoljuk, hogy két pár kesztyűt viseljen egymáson, pl. egy pár polietilén sebészeti kesztyűt a hagyományos latex sebészeti kesztyű fölé. A latex vagy polibutadién kesztyű használata önmagában nem megfelelő. Kérjük, érdeklődjön szállítójánál, hogy a kesztyű alkalmas-e ilyen alkalmazásra.

A csontcement alkalmazása:

- A **G1A** csontcement nem arra szolgál, hogy fertőzött ízületi protézisek esetén a szisztémás antibiotikumok módszereként vagy alternatívájaként alkalmazzák.
- Klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy a műtéti eljárásokat szigorúan aszeptikusan kell végezni. A műtéti seb bármilyen mély fertőzése komoly kockázatot jelent, és befolyásolhatja a technika sikeres kimenetelét. A mély sebfertőzés súlyos posztoperatív szövődmény, és szükségessé teheti a beépített cement teljes eltávolítását. A mély sebfertőzés látens lehet, és a műtét után évekig nem jelentkezhet.
- A betegeket szigorúan figyelemmel kell kísérni a csontcement felhelyezése alatt és közvetlenül utána a vérnyomás változására. A csontcement alkalmazásával kapcsolatban a szív- és érrendszert érintő mellékhatások is előfordultak, ezek közé tartozik: hipotenzio, hipoxémia, szívritmuszavar, bronchospasmus, szív megállás, szívinfarktus, tüdőembólia, cerebrovaszkuláris baleset és esetleges halál. A hipotenzív reakciók a csontcement felhordása után 10 és 165 másodperc között jelentkeztek, és 30 másodperctől 5 vagy több percig tartottak. Egyesek szív megálláshoz vezettek. Ezenkívül a csontcement és az implantátum behelyezése során kerülni kell a csontcement túlzott nyomás alá helyezését a tüdőembólia előfordulásának minimalizálása érdekében.
- A csontvelő üregének előkészítése a csontvelő véráramba jutását eredményezi. A csontcement felhordása előtt az üreget alaposan meg kell tisztítani kefével és mosással a zsír, a csontvelő és egyéb törmelék eltávolítása érdekében. Az üregnek a lehető legszárazabbnak kell lennie, hogy a vér és a törmelék ne keveredjen a cementtel.
A csont alapos tisztítása csökkenti annak kockázatát, hogy a csontcement behelyezése és az azt követő nyomás alá helyezés során a csontvelő tartalma az érrendszerbe kerüljön. A csontvelő kiszorulása összefüggésbe hozható a tüdőembóliák jelenlétével, és ez a kockázat fokozottan bizonyult az erősen csonttritikulásos csontokkal rendelkező betegeknél és a combnyaktöréssel diagnosztizált betegeknél. A koponyáüreg kifűrése a csontcement beviteléhez hasonlóan hathat az artériás középnyomásra. A medulláris üregeket ki kell üríteni, amikor digitálisan cementet vezetnek be.
- Az akril csontcement használatát a betegeknél értékelni kell:
 - combnyaktörés diagnózisával, mivel a publikált szakirodalom a mortalitás potenciális növekedését jelzi a cement nélküli technikákhoz képest.
 - idős vagy dehidratált betegeknél.
- A nem megfelelő rögzítés vagy váratlan műtét utáni események befolyásolhatják a cement-csont interféületet, és a cement mikromozgásaihoz vezethetnek a csontfelületen, amellyel a cement érintkezik. A cement és a csont között rostos szövetréteg alakulhat ki. Minden beteg számára rendszeres nyomon követés ajánlott.
- A beültetendő protézisnek kompatibilisnek kell lennie a csontcement használatával.
- A cement kikeményedésének befejezése a betegben történik, és jelentős hőfelszabadulással járó exoterm

reakció. A helyben keletkező hő hosszú távú hatásait még nem állapították meg.

Összeférhetetlenség:

- A csontcementhez nem szabad vizes oldatokat (pl. antibiotikumokat tartalmazó oldatokat) adni, mert ezek jelentősen károsan befolyásolják a cement fizikai és mechanikai tulajdonságait.

A gentamicinnel kapcsolatos különleges óvintézkedések / figyelmeztetések:

- A Gentamicin in situ tartós expozíciója antibiotikum-rezisztens törzsek kialakulását idézheti elő. Ezért ez a cement nem megfelelő lehet a revíziókhoz, ha egy korábbi műtét során már használtak Gentamicinnel kiegészített cementet.
- Az antibiotikum-rezisztencia növekedése figyelhető meg azoknál a betegeknél, akiknél a baktériumok korábbi fertőzések során rezisztensek voltak a Gentamicinnel szemben.
- A gentamicin-rezisztencia néhány kórházban előfordult, és általában az aminoglikozid plazmid által közvetített módosulása miatt alakul ki. A **G1A** csontcement hatékony lehet a *Staphylococcus aureus* és a *Staphylococcus epidermidis* meticillin-érzékeny törzsei ellen, de nem olyan hatékony ezen organizmusok meticillin-rezisztens törzsei ellen.
- A gentamicin leggyakoribb toxikus hatásai az ototoxicitás és a nefrotoxicitás. Ezek a toxikus hatások koncentrációfüggőek. Kimutatták, hogy a gentamicin gátolja a fehérjeszintézist, amely nefrotoxicitást és ototoxicitást okoz <26%-os, illetve 2-3%-os gyakorisággal. A nefrotoxicitás klinikailag emelkedett szérumban kreatinin, emelkedett BUN és csökkent kreatinin-clearance formájában jelentkezhet. Magas koncentrációban a gentamicin a glikolízis során a D enzim szuppressziójához kapcsolódik, gyenge glükózfelhasználást és glikogén kimerülést eredményez. A vestibuláris és cochleáris szövetekben való szelektív felhalmozódás ototoxicitást okozhat, amely irreverzibilis lehet. A gentamicin alkalmazásakor megfigyelt neuromuszkuláris blokádnak nem depolarizáló blokkoló erősítésének tulajdonítható. Ez a tevékenység altatásban súlyosbodik, és különösen a myastheniás betegeknél ad okot aggodalomra. Állatkísérletekben kimutatták, hogy ez a gyógyszer újszülöttkori veseelégtelenséget okoz.
- A **G1A** alkalmazását veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, időseknél és nefrotoxikus gyógyszereket szedő betegeknél komolyan meg kell vizsgálni, tekintettel a lehetséges nefrotoxicitásra és ototoxicitásra.
- Lehetséges allergiás reakciók a gentamicint tartalmazó csontcement alkalmazásával kapcsolatosak. Súlyos allergiás reakciókat, beleértve az anafilaxiát és bőrgyógyászati reakciókat, beleértve a hámló bőrgyulladás, toxikus epidermális nekrolízist, erythema multiforme-t és Stevens-Johnson szindrómát, jelentettek szisztémás gentamicin terápiában részesülő betegeknél. Noha ritkán, de halálos kimenetelű balesetekről is beszámoltak.
- A gentamicin alkalmazása után fellépő egyéb lehetséges mellékhatások közé tartozik a hypomagnesaemia a

hosszan tartó terápiát követően, az antibiotikummal összefüggő vastagbélgyulladás, hányinger, hányás, bőrkiütés és veseelégtelenség.

- A gentamicin gyártási folyamatából származó potenciális allergén szennyeződések közé tartozik a garamin, a szizomicin és a gentamicin B1.

Óvintézkedések terhesség, szoptatás alatt és gyermekeknél.

- A **G1A** csontcement biztonságosságát és hatékonyságát terhes nőknél vagy gyermekeknél még nem állapították meg. A **G1A** antibiotikus csontcement nem alkalmazható a terhesség első trimeszterében, és a terhesség fennmaradó időszakában csak életveszélyes betegség esetén alkalmazható. A Gentamicin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy kizárható legyen az esetleges kockázat. Az aminoglikozidok átjutnak a placenta gáton. A magzatot érintő ototoxicitás ezért nem zárható ki. Veleszületett, kétoldali és visszafordíthatatlan halláskárosodást találtak azoknál, akik a szülés előtti sztreptomocinnal való expozíciót követően születtek. Halláskárosodást dokumentáltak más aminoglikozidok prenatális expozícióját követően. Tekintettel a Gentamicin magzati veseconcentrációjának lehetőségére, a magzati nefrotoxicitás potenciális veszélyt jelent. Állatmodell-vizsgálatok nefrotoxicitást és ototoxicitást mutattak ki a Gentamicin vagy más aminoglikozidok prenatális expozícióját követően. Ezen okok miatt a G1A alkalmazása terhesség alatt nem tanácsos és kerülendő, kivéve, ha az anya számára jelentkező előnyök meghaladják a magzatra jelentkező lehetséges kockázatot.
- Szoptatás. A gentamicin kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A csecsemők jelentős béláteresztő képessége miatt nem zárható ki a gentamicin felhalmozódása a csecsemőben és az ototoxicitás. Emiatt a **G1A** alkalmazását szoptató betegeknél csak akkor vegye fontolóra, ha az anya számára jelentkező előnyök meghaladják a csecsemőt érintő lehetséges kockázatot.
- A **G1A** csak akkor alkalmazható gyermekeknél végtagmentés céljából, ha más eljárás nem ad jó esélyt a sikeres kezelésre.

Figyelemmel kísérés

A **G1A** cementtel kezelt betegeket rendszeresen ellenőrizni kell az antibiotikum csúcs- és átfolyószintje, a szérum elektrolitok, a szérum vesefunkció, a vizeletvizsgálat és az audiogram alapján (idős és/vagy dehidratált betegeknél, ahol a gentamicin alkalmazásával kapcsolatos mellékhatások kockázata megnő).

Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás

Fontolóra kell venni ototoxikus vagy nefrotoxikus gyógyszerek egyidejű vagy közvetlenül a **G1A** alkalmazása után történő beadását. Ez különösen az idős betegekre vonatkozik.

A **G1A** alkalmazását kerülni kell a következő kezelésekkel együtt:

- Más neurotoxikus/nefrotoxikus antibiotikumok egymást követő vagy egyidejű alkalmazása
- Egyéb aminoglikozidok
- Cefaloridin
- Viomicin
- Polimixin B
- Kolisztin
- Ciszplatin
- Vankomicin

Izomrelaxánsok és éter adása esetén a gentamicin neuromuszkuláris blokkoló tulajdonsága felerősödhet. Ez azonban az elért nagyon alacsony szérumszintek miatt nem valószínű.

Nemkívánatos események

Az akril csontcementek alkalmazásával kapcsolatos súlyos, esetenként halálos kimenetelű nemkívánatos események a következők:

- Miokardiális infarktus.
- Szívmegállás.
- Szívembólia.
- Cerebrovaszkuláris baleset.
- Tüdőembólia.
- Anafilaxia.

Az akril csontcementekkel kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők:

- Átmeneti vérnyomásesés.
- Emelkedett szérum gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGTP) szintek a műtétet követő 10 napig.
- Tromboflebitisz.
- Vérzés és vérömleny.
- Fájdalom és/vagy funkcióvesztés.
- A protézis kilazulása vagy elmozdulása.
- Felületi vagy mély sebfertőzés.
- Trochanter bursitis.
- Rövid távú szív vezetési rendellenességek.
- Új csontszövet heterotópos képződése.
- Trochanteria leválasztása.

A csontcementekkel kapcsolatban jelentett egyéb lehetséges nemkívánatos események a következők:

- Hipotenzió
- Hypoxaemia.

- Szívritmuszavar.
- Bronchospasmus.
- Nemkívánatos szöveti reakció.
- A csontcementeire való allergia miatt fellépő láz.
- Hematuria.
- Dysuria.
- Húgyúti fistula.
- Helyi neuropátia.
- Lokális vaszkuláris erózió vagy elzáródás.
- A fájdalom átmeneti súlyosbodása a kikeményedés során felszabaduló hő miatt.
- Az isiászideg késleltetett beszorulása a csontcementnek a tervezett alkalmazási területen túli extrudálása miatt.
- Bélelzáródás a cement kikeményedése során felszabaduló hő miatt kialakuló összenövések és a bélcsatorna szűkülete miatt.
- Lehetséges elhalálozás.

A gentamicin-szulfáttal szembeni mellékhatások nem várhatóak a **G1A** cementben alkalmazott alacsony koncentrációban. A gentamicin-szulfát előírt dózisaira jellemző nagyobb dózisok esetén azonban a következő mellékhatások jelentkeztek.

- neurotoxicitás -
- hallás- és vestibuláris ototoxikásként jelentkezik, beleértve a visszafordíthatatlan halláskárosodást is
- zsibbadás
- a bőr bizsergése
- izomösszehúzódnások
- görcsök
- nefrotoxicitás -
- szokásos a már meglévő veseelégtelenségben szenvedő betegeknél
- még normális vesefunkciójú betegeknél is, akiknek az aminoglikozidokat az ajánlottnál hosszabb ideig vagy nagyobb dózisban adják
- akiknek tünetei a terápia abbahagyása után is jelentkezhetnek.

Egyes klinikai tanulmányok a *Staphylococcus aureus* és a *Staphylococcus epidermidis* meticillin- és gentamicin-rezisztens törzseit említik a csípő- és/vagy térdízületi protézisek klinikai kudarcáért felelős mélyszöveti fertőzések okaként.

A beteget az orvosnak fel kell világosítania az említett lehetséges kockázatokról, valamint a Gentamicinnel kiegészített csontcement alkalmazása során fellépő lehetséges szövődeményekről. A beteget tájékoztatni kell a lehetséges következmények csökkentése érdekében meghozandó intézkedésekről is.

Használati módok

A **G1A** csontcement előkészítése és alkalmazása négy időbeli lépést foglal magában:

- XXIX. keverés
- XXX. várakozás (a cement a kesztyűhöz tapad)

- XXXI. alkalmazás (a cement folyékony paszta állagú, nem tapad a kesztyűhöz, és spatulával vagy injekcióval kezelhető és alkalmazható)
- XXXII. keményedés (a nem beültetett cement túl viszkozus ahhoz, hogy kezelni és injektálni lehessen; ebben a szakaszban a már beültetett cement teljesen megkeményedik).

A II-IV. fázisok időtartama az összetevők hőmérsékletétől, valamint a környezet hőmérsékletétől és páratartalmától függ. A magas hőmérséklet felgyorsítja, míg az alacsony hőmérséklet lelassítja a kikeményedési időt (lásd az 1. ábrát). Készítse el a keveréket a megfelelő tartályban a választott alkalmazási módtól függően (kézzel vagy fecskendővel).

A cement előkészítése:

- A külső alumínium védőtasakot, a porkomponens külső nyitótasakját és a folyékony komponens tartalmazó fiolát tartalmazó buboréksomagolást nem a steril területen dolgozó ápolónak kell kinyitnia. A porkomponens tartalmazó belső tasakot és a folyékony komponens tartalmazó steril fiolát aszeptikusan át kell vinni a steril műtét területre.
- A folyékony komponens tartalmazó steril fiolát úgy kell kinyitni, hogy a fojtószelepet szabadon hagyja az ujjvédőtől, és a fejet a legszélesebb ponton tartja, és a teljes tartalmat egy tiszta, steril, száraz, keverésre alkalmas, inert anyagból (pl. üveg, kerámia, rozsdamentes acél vagy nem reaktív műanyag) készült edénybe kell kiüríteni. Annak elkerülése érdekében, hogy üvegszilánkok kerüljenek a tartályba, ne törje össze a fiolát a tartály tetején.
- A port tartalmazó steril zacskót (vagy tasakot) steril ollóval fel kell nyitni, és a teljes tartalmat ki kell üríteni a keverőedénybe.
- A csontcement standard adagját úgy kell elkészíteni, hogy az ampulla teljes folyékony tartalmát összekeverjük a portasak teljes tartalmával. A portasak vagy az ampulla tartalmának részleges felhasználása nem megengedett. A tiltott eljárások, beleértve az újrafelhasználás minden lehetséges esetét is, súlyosan veszélyeztetik a cement kémiai és fizikai tulajdonságait mind az előkészítés során, mind a beültetés után, és veszélyeztethetik a cement sterilizálását, a műtét beavatkozást, valamint komoly komplikációk, például fertőzés és szepszis kockázatát jelentik a beteg számára. A klinikai alkalmazáshoz szükséges kevert cement mennyiségét a sebész határozza meg eseti alapon.

Keverés és kézi alkalmazás:

- A **G1A** kézzel is alkalmazható. A sebésznek a klinikai megítélése alapján kell eldöntenie, hogy a cement viszkozitása mikor megfelelő ahhoz, hogy a műtétet folytatni lehessen.
- A cementet alaposan, de óvatosan kell összekeverni, hogy a lehető legkisebbre csökkentsük a levegő beszorulását. Ha csontcement keverő vagy felhordó készüléket használ, a gyártó utasításait és figyelmeztetéseit szigorúan be kell tartani. Szabályosan, nem kapcsolva, a keverést egy percig elnyújtva végezze. A megadott keverési időt semmiképpen sem szabad túllépni.

- A viszkozitás a kikeményedési folyamat előrehaladtával, azaz a II-IV. fázisban fokozatosan növekszik. Várjon, amíg a II. fázis befejeződik (várakozási fázis), és alkalmazza, amikor a cement elérte a paszta állagát (alkalmazási fázis). Kövesse az alkalmazott fecskendő és hozzáférési eszközök gyártójának utasításait.
- Miután a keverék kialakult, a sebésznek meg kell várnia, amíg a cement nem tapad a kesztyűhöz. Ezután a cementet kesztyűs kézre lehet venni és alaposan összekeverni. Nagyon fontos elkerülni a cement idő előtti behelyezését, mivel ez a beteg vérnyomásának eséséhez vezethet. Ennek elkerülése érdekében figyelni kell a cement megjelenését, amelynek a kezdeti fényes hatáshoz képest átlátszatlanra kell válnia. A cement alkalmazásának és a protézis behelyezésének ideje a sebész belátása szerint történik, és az alkalmazott műtéti eljárástól függ.
- Az implantátum behelyezését a csont/ízület és a protézis típusának megfelelő időben kell elvégezni. Általánosságban az implantátum behelyezését addig kell késleltetni, amíg a cement kellően viszkozus nem lesz ahhoz, hogy ellenálljon az implantátum túlzott elmozdulásának. Az implantátum behelyezését azonban nem szabad túl sokáig késleltetni, mivel fennáll annak a veszélye, hogy a cement túlzott megkeményedése miatt az eljárást nem lehet befejezni.
- A behelyezést követően az implantátumot szilárdan a helyén kell tartani az elmozdulás megakadályozása érdekében, és a cement megszilárdulásáig fenn kell tartani a nyomás alá helyezést. A felesleges csontcementet el kell távolítani, mielőtt a cement teljesen megszilárdulna.
- A feldolgozási jellemzőket és a kikeményedési időt a környezeti hőmérséklet befolyásolja. Lásd a tájékoztató végén található útmutató grafikonokat (Megjegyzés: a felhasználási grafikonok ellenőrzött laboratóriumi körülmények között készültek).

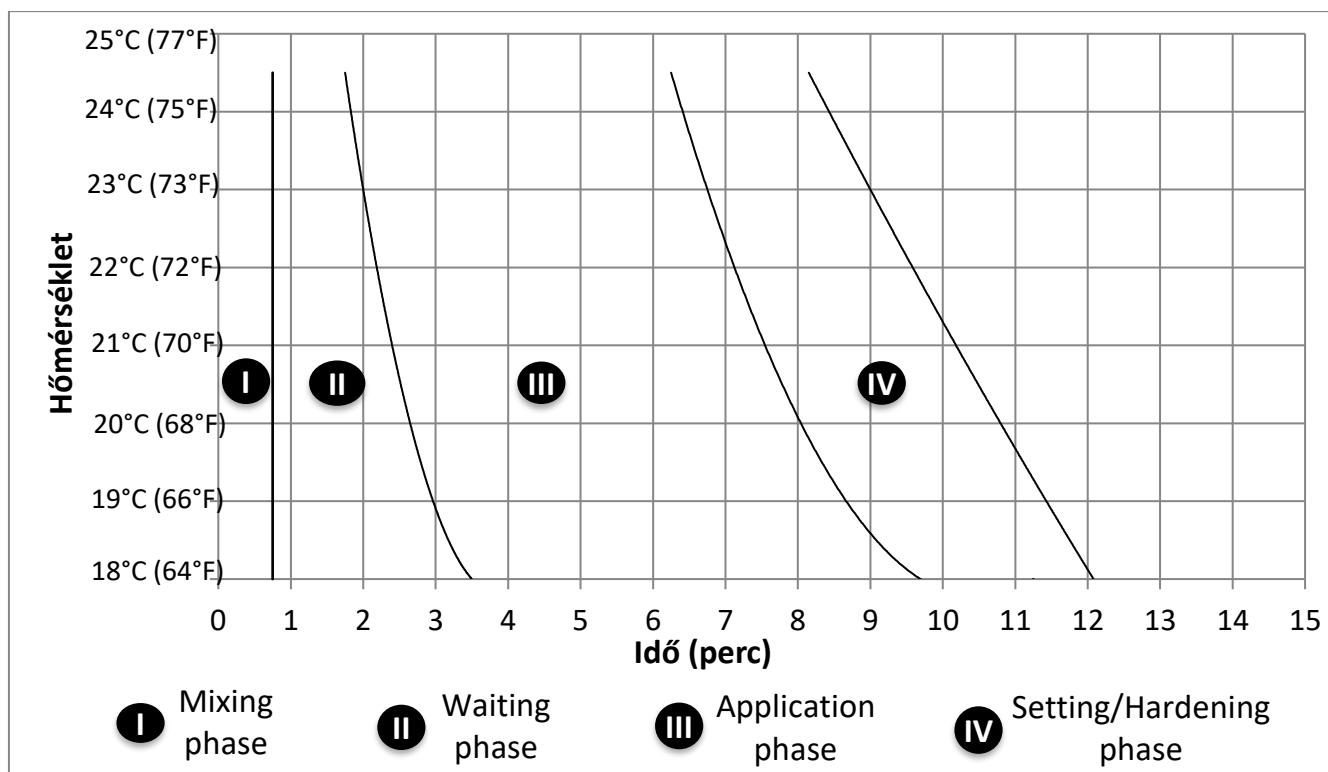
Megőrzés

- A lezárt csomagolást legfeljebb 25 °C (77 °F) hőmérsékleten tárolja, és védje a fénytől, hogy megakadályozza a folyékony monomer idő előtti kikeményedését.
- A terméket a lejáratú idő után ne használja fel.
- Ne használja fel a fel nem használt, felbontott vagy sérült csomagolás tartalmát.

Eltávolítás

A lejárt, használhatatlan vagy sérült **G1A** csomagolásokat az ilyen típusú speciális kórházi hulladékokra vonatkozó előírt szabályok és eljárások szerint kell ártalmatlanítani.

CE 0344



1. ábra A keverési, várakozási, alkalmazási és kikeményedési/keményedési idők grafikonja a szobahőmérséklet függvényében.

A táblázatban feltüntetett idők $50 \pm 10\%$ relatív páratartalom mellett végzett vizsgálatokból származnak.

Az idők közelítő értékek, és a sebészeti technikától és az alkalmazott keverési/keményedési rendszertől függően hosszabbak vagy rövidebbek lehetnek.

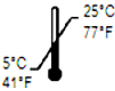
	IT	ES	DE	FR	PT	TR	EN (KR)	CS	BG	UK	PL	NL	KK	RU	HU
Tem p.	Tem- pera- tura	Tem- pera- tura	Tem- pera- tur	Tem- péra- ture	Tem- pera- turas	Si- cakli k	Tem- pera- ture	Tem- pera- ture	Темп ерат ури	Темп ерат ура	Tem- pera- tura	Tem- pera- tuur	Темп ерат ура	Темп ерат ура	Hőm érsé- klet
Time (min.)	Tem po (min.)	Tiem po (min.)	Zeit (min.)	Tem ps (min.)	Tem po (min.)	Süre (dk)	Time (min.)	Time (min.)	Врем е (мин)	Час (хв)	Czas (min.)	Tijd (min.)	Уақы т (мин.)	Врем я (мин.)	Idő (perc)
I	Mi- xing phas e	Fase de mez- cla	Mi- xing phas e	Phas e mé- lange	Fase de mi- stura	Karış tırma aşam ası	Mi- xing phas e	Fáze mích ání	врем енат а на смес ван	часу зміш уван ня	Mies zanie	Men gfase	Арал асты ру уақы ты	Врем я заме шива ния	Ke- ve- rési idő
II	Wait- ing phas e	Fase de espe- ra	Wait- ing phas e	At- tente phas e	Espe- ra Fase	Bekl eme aşam ası	Wait- ing phas e	Fáze čeká ní	врем енат а на зчак ване	часу очіку ванн я	Ocze kiwa- nie	Wate rfase	Күту уақы ты	Врем я ожид ания	Vára- kozá si idő
III	Appli- cation phase	Fase de apli- ca- ción	Appli- cation phase	Appli- cation phase	Apli- cação Fase	Uygu- lama aşam ası	Appli- cation phase	Fáze apli- kace	врем ената на остав яне	часу нанес ення	Apli- kacja	Appli- can- tiefas e	Жағу кезең і	Прим енен ие	Alkal- mazá s
IV	Set- ting/ Har- de- ning phase	Fase de endu- recient o	Set- ting/ Harde- ning phase	Mani- pula- tion/ dur- cisse- ment phase	Defi- nição/ Endu- recient o Fase	Ayar/ Sert- leşme aşam ası	Set- ting/ Har- de- ning phase	Fáze vytvr- zení	врем ената на поли мери зация / втвър дяван е	часу полім ериза ції/ затве рдітт я	Twar dnie- nie	Uithar- ding- sfase	Қату кезең і	Отве рдева ние	Ke- mény edés

Symbols- Simboli- Símbolos- Symbole- Symboles- -Símbolos- Semboller- Symboly- Symbols- Символи – Symbole – Symbolen – Таңбалар – Символы – Szimbólumok

	EN	IT	ES	DE	FR	PT	TR	EN (KR)
	Single use	Monouso	Un solo uso	Einwegbe- nutzung	Usage unique	De utilização única	Single use / Tek kullanımlıktır	Single use
	Flammable product	Prodotto in- fiammabile	Producto inflamable	Brennbares Produkt	Produit in- flammable	Produto inflamável	Flammable product / Tutuşabilir ürün	Flammable product
	Use by	Da utilizzare entro	Fecha de caducidad	Zu verbra- chen bis	À utiliser au plus tard	Prazo de validade	Use by / Son kullanma tarihi	Use by
	Product code	Codice pro- dotto	Código de producto	Produktcode	Code pro- duit	Código do produto	Product code / Ürün kodu	Product code
	Production batch num- ber	Lotto di pro- duzione	Lote de fabri- cación	Produktions- charge	Lot de pro- duction	Lote de pro- dução	Production batch num- ber /Üretim lotu	Production batch num- ber
	Keep away from sunlight and heat	Tenere lontano dalla luce diretta del sole e da fonti di calore	Mantener le- jos de la luz solar directa y de fuentes de calor	Von direkter Sonnenein- strahlung und Wärme- quellen fern- halten.	Ne pas expo- ser à la lumi- ère directe du soleil ni aux sources de chaleur	Manter afastado da luz solar di- reta e de fon- tes de calor	Doğrudan güneş ışığı ve ısı kay- naklarından uzak tutun	Keep away from sunlight and heat
	Warning, read accom- panying documents	Attenzione leggere i documenti accompag- natori	Atención, lea los documentos que se ad- juntan	Achtung, Be- gleitdoku- mente lesen	Attention: lire attentive- ment les documents fournis	Atenção, ler os documen- tos que a- companham	Ekli belgeleri okumaya dik- kat edin	Warning, read accom- panying documents
	Refer to ope- rative Instructions	Refer to ope- rative Instructions / Fare riferi- mento alle is- truzioni per l'uso	Consultar las instrucciones de uso	Beachten Sie die Ge- brauchsan- weisung	Faire référé- nce aux in- structions d'utilisation	Consultar as instruções de utilização	Kullanım için talimatlara bakın	Refer to op- erative instructions
	The inner pouch (first pouch) is sterile. The pouch in the middle (second pouch) and the external pouch (third pouch) are not sterile	La busta in- terna (prima busta) è ste- rile. La busta centrale (se- conda busta) ed esterna (terza busta) non sono sterili.	La bolsa in- terior (pri- mera) está esterilizada. Las bolsas central (inter- media) y ex- terior (ter- cera) no están este- rilizadas.	Der innere Beutel (ers- ter Beutel) ist steril. Der mittlere Beu- tel (zweiter Beutel) und der Außen- beutel (dritter Beutel) sind nicht steril.	Le sachet in- terne (pre- mier sachet) est stérile. Le sachet cent- ral (deu- xième sa- chet) et ex- terne (troi- sième sa- chet) ne sont pas stériles.	A bolsa in- terna (pri- meira bolsa) é estéril. A bolsa in- termédia (se- gunda bolsa) e externa (terceiro bolsa) não são estéreis.	İç torba (ilk ambalaj) ste- rildir. Orta torba (ikinci ambalaj) ve dış (üçüncü ambalaj) ste- ril değildir.	The inner pouch (first pouch) is sterile. The pouch in the middle (second pouch) and the external pouch (third pouch) are not sterile.
	Content ster- ilized by ir- radiation	Contenuto sterilizzato per irraggia- mento.	Contenido esterilizado con radiación	Durch Be- strahlung sterilisierten Inhalt.	Contenu stérilisé par rayonne- ment.	Conteúdo esterilizado por radiação.	İrradiasyon için sterilize edilmiş içerik.	Sterilized by Irradiation
	Sterilized by ethylene oxide	Sterilizzato mediante os- sido di eti- lene	Esterilizado con óxido de etileno	Sterilisiert mit Ethylen- oxid	Stérilisé à l'oxyde d'éthylène	Esterilizado por óxido de etileno	Etilen oksit ile sterilize edilmiştir	Sterilized by ethylene oxide
	Content ster- ilized by aseptic filtra- tion	Contenuto sterilizzato per filtra- zione aset- tica	Contenido esterilizado mediante filtración aséptica	Sterilisierter Inhalt für die aseptische Filtration	Contenu stérilisé par filtrage aseptique	Conteúdo esterilizado por filtração assética	Aseptik filtrasyon için sterilize edilmiş içerik	Content sterilized by aseptic filtra- tion



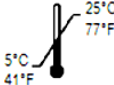
Symbols- Simboli- Símbolos- Symbole- Symboles- -Símbolos- Semboller- Symboly- Symbols- Символи – Symbole – Symbolen – Таңбалар – Символы – Szimbólumok

	EN	IT	ES	DE	FR	PT	TR	EN (KR)
	Store between 5°C (41°F) and 25°C (77°F)	Conservare tra 5°C (41°F) e 25°C (77°F).	Conservar a entre 5°C (41°F) y 25°C (77°F)	Zwischen 5°C (41°F) und 25°C (77°F) lagern.	Conserver entre 5°C (41°F) et 25°C (77°F).	Conservar entre 5°C (41°F) e 25°C (77°F).	5°C (41°F) ila 25°C (77°F) arasında sıcaklıkta saklayın.	Store between 5°C (41°F) and 25°C (77°F)
	Do not use if the package is damaged	Non usare se il contenitore è danneggiato	No utilizar si el envase está dañado	Bei beschädigtem Behältnis nicht verwenden	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé	Não utilizar se a embalagem estiver danificada.	Ambalaj hasarlıysa kullanmayın	Do not use if the package is damaged
	Manufactured by	Prodotto da	Fabricante	Hergestellt von	Produit par	Produzido por	Üretici firma:	Manufactured by
	G1A is ISO 5833 compliant	G1A è conforme a ISO 5833	G1A cumple con ISO 5833	G1A ist konform mit ISO 5833	G1A est conforme à la norme ISO 5833	O G1A está em conformidade com a norma ISO 5833	G1A, ISO 5833 uyumludur	G1A is ISO 5833 compliant

Symbols- Simboli- Símbolos- Symbole- Symboles- -Símbolos- Semboller- Symboly- Symbols- Символи – Symbole – Symbolen – Таңбалар – Символы – Szimbólumok

	CS	BG	UK	PL	NL	KK	RU	HU
	Produkt na jedno použití	Не използвайте повторно	Повторно не застосовувати	Nie używać ponownie	Product voor eenmalig gebruik	Бір рет пайдалануға арналған	Одноразовое	Egyszer használatos
	Hořlavina	Възпламеняем продукт	Продукт займистий	Produkt łatwopalny	Ontvlambaar Product	Жанғыш өнім	Огнеопасный продукт	Gyúlékony termék
	Datum použitelnosti	Срок годности	Термін дії: до	Termin ważności	Vervaldatum	Жарамдылық мерзімі	Использовать до	A következőkben használandó
	Kód zboží	Код на продукта	Код продукції	Kod produktu	Referentie nummer	Өнім коды	Код продукта	Termékkód
	Číslo šarže	Партида №	Номер партії	Numer partii	lotnummer	Өндіріс топтамасының нөмірі	Производственная партия	Gyártási tétel
	Chraňte před světlem a teplenými zdroji	Да се съхранява далече от светлина	Зберігати подалі від сонячних променів, у темному місці	Chronić przed światłem słonecznym	Bij opslag, direct zonlicht vermijden	Күн сәулесінен және ыстықтан алыс ұстаңыз	Не допускайте попадания прямых солнечных лучей и тепла	Tartsa távol a hőforrásoktól és a közvetlen napfénytől
	Pozor, čtěte průvodní dokumenty	Внимание, направьте справку с приложением а документация	Увага! Уважно прочитати документацію, що додається	Uwaga, zapoznaj się z załączoną dokumentacją	Attentie	Ескерту, ілесе құжаттарды оқыңыз	Внимание! Ознакомьтесь с сопроводительной документацией	Figyelem, olvassa el a kísérő dokumentumokat
	Viz pokyny k aplikaci	Прочетете инструкции те за употреба	Звертатися до інструкції з використання	Zapoznać się z instrukcją użytkowania	Lees voor gebruik de gebruiksaanwijzing	Операторға жүгініңіз Нұсқаулар	См. руководство по применению	Lásd az operatív Utasításokat / Lásd a használati utasítást
	Vnitřní obal (první obal) je sterilní, Obal uprostřed (druhý obal) a vnější obal (třetí obal) nejsou sterilní.	Вътрешния т плик (първи плик) е стерилен. Междинния т плик (втори плик) и външният плик (трети плик) не са стерилни.	Внутрішній пакет (перший пакет) - стерильний. Проміжний пакет (другий пакет) та зовнішній пакет (третій пакет) не є стерильними	Saszetka wewnętrzna (pierwsza szaszetka) jest sterylina. Saszetka środkowa (druga szaszetka) oraz szaszetka zewnętrzna (trzecia szaszetka) nie są sterylne	De binnenste verpakking is steriel, de middelste en buitenste verpakkingen zijn onsteriel	Ішкі қапшық (бірінші қапшық) стерильді. Ортасындағы қапшық (екінші қапшық) және сыртқы қапшық (үшінші қапшық) стерильді емес	Внутренний пакет (первый пакет) стерилен. Средний (второй) и внешний (третий) пакеты нестерильны.	A belső burkolat (első tasak) steril. A középső burkolat (második tasak) és a külső burkolat (harmadik tasak) nem steril.
	Sterilizováno zářením	Стерилизовано с йонизирающим излучением	Стерилізований іонізуючим випромінюванням	Sterylizowany promieniowaniem jonizującym	Gesteriliseerd door ioniserende straling	Сәулелену арқылы зарарсыздандырылған құрам	Содержимое стерилизовано облучением	A tartalom besugárzással sterilizált.
	Sterilizováno ethylenoxidem	Стерилизовано с этиленовым оксидом	Стерилізований оксидом етилену	Sterylizowany tlenkiem etylenu	Gesteriliseerd met ethyleen oxide	Этилен тотығымен зарарсыздандырылған	Стерилизовано этиленоксидом	Etilén-oxid-dal sterilizálva

Symbols- Simboli- Símbolos- Symbole- Symboles- -Símbolos- Semboller- Symboly- Symbols- Символи – Symbole – Symbolen – Таңбалар – Символы – Szimbólumok

	CS	BG	UK	PL	NL	KK	RU	HU
	Ste- rilizováno aseptickou filtrací	Стерилизи- рано с използване на асептични техники за производст- во	Стерилизов- аний за допомогою асептичних технологій виробницт- ва	Ster- ylizowany z zasto- sowaniem asep- tycznych technik produkcji	Gesterili- seerd dmv aseptische filtratie	Асептикал ық сүзу арқылы зарарсызд андырылға н құрам	Содержим ое стерилизов- ано асептическ ой фильтраци ей	Aszeptikus szűréssel sterilizált tartalom
	Skladujte při teplotách v rozmezí 5°C (41°F) - 25° (77°F)	Не съхранявай- те при температур и над 25°C (77 °F) или под 5°C (41°F)	Не зберігати при температурі вище 25°C (77°F) або нижче 5°C (41°F)	Nie przechowyw- ać w tempe- raturze powyżej 25°C (77°F) lub poniżej 5°C (41°F)	Opslag tus- sen maxi- maal 25°C (77°F) en minimaal 5°C (41°F)	5°C (41°F) және 25°C (77°F) температур а арасында сақтаңыз	Хранить при температур е от 5°C (41°F) до 25°C (77°F).	5°C (41°F) és 25°C (77°F) között táro- landó.
	Nepoužívej- te pokud je obal poško- zen	Не използвайте, ако опаковката е нарушена.	Не використов- уйте, якщо упаковка пошкоджен- а.	Nie używać, jeżeli opako- wanie jest uszkodzone.	Niet gebrui- ken als de verpakking beschadigd is	Қаптама зақымдалға н жағдайда пайдалануғ а болмайды	Не используйт- е, если контейнер поврежден	Ne has- ználja, ha a tartály sérült
	Výrobce	Произдите- л	Виробник	Producent	Fabrikant	Өндірілген	Производит- ель	Készítette:
			знак відповіднос- ті Технічному регламенту України					
	G1A vyhovuje normě ISO 5833	G1A отговаря на ISO 5833	G1A відповідає ISO 5833	G1A jest zgodny z normą ISO 5833	G1A voldoet aan ISO 5833	G1A ISO 5833 стандартын а сәйкес келеді	G1A соответству- ет стандарту ISO 5833	A G1A meg- felel az ISO 5833 szabvány- nak



G21 s.r.l.
Via S. Pertini, 8 41039
San Possidonio (MO) ITALIA
e-mail: info@g-21.it
Tel: +39 0535 30312
Fax: +390535417332