

Summary of Safety and Clinical Performance

COPAL[®] G+C pro

Dokumentnummer: 58105
Giltig från: 13 Sep 2023

Svensk

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 2 av 29

1 Innehållsförteckning

	Sida
1 Innehållsförteckning	2
2 Förkortningar/förklaringar	4
3 Allmän information	4
3.1 Relevant information för användare/hälso- och sjukvårdspersonal	5
3.1.1 Enhetsidentifiering och allmän information.....	5
3.1.1.1 Enhetens handelsnamn inklusive alla handelsnamn enheten kan ha på marknaden in de olika medlemsländerna.....	5
3.1.1.2 Tillverkarens namn och adress, tillverkarens unika Eudamed-registreringsnummer (SRN).....	5
3.1.1.3 Grundläggande UDI-DI.....	5
3.1.1.4 Nomenklatur för medicintekniska produkter	5
3.1.1.5 Enhetsklass (enligt MDR, bilaga VIII).....	5
3.1.1.6 Året när det första certifikatet (CE) som avser produkten utfärdades.....	5
3.1.1.7 Auktoriserad representant, om tillämpligt; namn och SRN-nummer.....	5
3.1.1.8 Namnet på anmält organ (anmält organ som validerar SSCP) och det anmälda organets enskilda identifieringsnummer (enligt MDR, artikel 43 (I)).....	6
3.1.2 Enhetens avsedda användning	6
3.1.2.1 Avsett ändamål	6
3.1.2.2 Indikeringar	6
3.1.2.3 Målgrupp.....	6
3.1.2.4 Kontraindikationer	6
3.1.2.5 Produktens livslängd	6
3.1.3 Produktbeskrivning	7
3.1.3.1 Beskrivning av produkten	7
3.1.3.2 Referens till tidigare generation(er) eller varianter.....	8
3.1.3.3 Tillbehör avsedda att användas tillsammans med produkten	8
3.1.3.4 Andra enheter och produkter avsedda att användas tillsammans med produkten.....	8
3.1.4 Risker och varningar	8
3.1.4.1 Biverkningar och kvarstående risker	8
3.1.4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder	10
3.1.4.3 Andra relevanta säkerhetsaspekter	12
3.1.5 Sammanfattning av klinisk utvärdering och relevanta uppgifter om klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden (PMCF).....	12
3.1.5.1 Relaterat till en likvärdig produkt, om tillämpligt.....	12
3.1.5.2 Från genomförda undersökningar avseende produkten före CE-märkning, om tillämpligt.....	12
3.1.5.3 Från andra källor, om tillämpligt.....	12
3.1.5.4 En övergripande sammanfattning av den kliniska prestandan och säkerheten	13
3.1.5.5 Pågående eller planerad klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden	16
3.1.6 Möjliga diagnostiska och terapeutiska alternativ	17

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 3 av 29

3.1.7	Föreslagen profil och utbildning för användaren	17
3.1.8	Referens till alla harmoniserande standarder och gemensamma specifikationer som tillämpas....	18
3.1.9	Revisionshistorik	20
3.2	Relevant information för patienter	21
3.2.1	Bakgrundsinformation	21
3.2.2	Enhetsidentifiering och allmän information.....	22
3.2.2.1	Produkter (produkternas handelsnamn) som behandlas i detta dokument.....	22
3.2.2.2	Tillverkarens namn och adress.....	22
3.2.2.3	Grundläggande UDI-DI av den berörda produkten.....	22
3.2.2.4	Första året med CE-märkning	22
3.2.3	Enhetens avsedda användning	22
3.2.3.1	Avsett ändamål	22
3.2.3.2	Indikationer och avsedda patientgrupper	22
3.2.3.3	Kontraindikationer/avrådan från behandling.....	23
3.2.3.4	Produktens livslängd	23
3.2.4	Produktbeskrivning	23
3.2.5	Risker och varningar	24
3.2.6	Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden..	25
3.2.7	Möjliga diagnostiska och terapeutiska alternativ	27
	Referenser.....	29

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 4 av 29

2 Förkortningar/förklaringar

ALBC	Antibiotic loaded bone cement (antibiotikablandad bencement)
BCIS	Bone Cement Implantation Syndrome (implanteringssyndrom för bencement)
BfArM	Federal Institute for Drugs and Medical Devices (tyskt institut för läkemedel och medicintekniska produkter) [<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>]
CE	Conformité Européenne (produktmärkning inom EU som intygar överensstämmelse med krav)
CER	Clinical Evaluation Report (klinisk utvärderingsrapport)
CND	<i>Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici</i> [National Classification of Medical Devices] (nationell klassificering av medicintekniska produkter)
CS	Common Specifications as defined in the MDR (gemensamma specifikationer som definieras i MDR)
DIN	German standard [<i>Deutsches Institut für Normung</i>] (tysk standard)
E141	chlorophyll-copper-complex (food colorant) (klorofyllinkopparkomplex, färgämne för livsmedel)
EMDN	European Medical Device Nomenclature (nomenklatur för medicintekniska produkter)
EN	European Standard [<i>Europäische Norm</i>] (europeisk standard)
EU	European Union (Europeiska unionen)
FSCA	Field Safety Corrective Action (korrigerande säkerhetsåtgärd för produkter på marknaden)
FSN	Field Safety Notice (säkerhetsmeddelande till marknaden)
HME	Heraeus Medical GmbH
IFU	Instructions for Use (bruksanvisning)
ISO	International Organization for Standardization (internationell organisation för standarder)
MDD	Medical Device Directive (direktiv om medicintekniska produkter)
MDR	EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, som ändrar direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och upphäver rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG
MRI / MRT	Magnetic resonance imaging (magnetisk resonanstomografi)
N/A	Not applicable (ej tillämpligt)
NB	Notified Body (anmält organ)
PMCF	Post-Market Clinical Follow-Up (klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden)
PMMA	poly (methyl methacrylate) (polymetylmetakrylat)
PMS	Post-Market Surveillance (övervakning av produkter som släppts ut på marknaden)
PSUR	Periodic Safety Update Report (periodisk säkerhetsrapportering)
SRN	Single Registration Number for an economic operator (unikt Eudamed-registreringsnummer (SRN))
SSCP	Summary of Safety and Clinical Performance (sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda)
TD	technical documentation (teknisk dokumentation)
Swissmedic	Swiss Agency for Therapeutic Products (schweizisk myndighet för terapeutiska produkter)
UDI-DI	Unique Device Identification - device identifier (unik enhetsidentifiering – enhetsidentifierare)
URL	Uniform Resource Locator (internet address) (webbadress)

3 Allmän information

Detta dokument gäller för implanterbara klass IIb och klass III medicintekniska produkter utvecklade av Heraeus Medical GmbH, och dokumentet har skapats för att överensstämma med förordningen om medicintekniska produkter (MDR) (EU) 2017/745 av den 5 april 2017, som gäller från maj 2021.

Sammanfattningen av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP) är avsedd att tillhandahålla en sammanfattning av kliniska data som är relevanta för säkerheten och den kliniska prestandan av den medicintekniska produkten. SSCP är en viktig informationskälla för avsedda användare – både för hälso- och sjukvårdspersonal och om relevant för patienter. Det är ett av de sätt som är avsedda till att uppfylla målen med MDR, att förbättra transparensen och tillhandahålla adekvat åtkomst till information.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 5 av 29

3.1 Relevant information för användare/hälso- och sjukvårdspersonal

3.1.1 Enhetsidentifiering och allmän information

3.1.1.1 Enhetens handelsnamn inklusive alla handelsnamn enheten kan ha på marknaden in de olika medlemsländerna

Denna sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda täcker produkterna:

- COPAL® G+C pro

3.1.1.2 Tillverkarens namn och adress, tillverkarens unika Eudamed-registreringsnummer (SRN)

Heraeus Medical GmbH
Philipp-Reis-Straße 8/13
61273 Wehrheim
Tyskland

Unikt Eudamed-registreringsnummer (SRN): DE-MF-000008199

3.1.1.3 Grundläggande UDI-DI

Produkt	Grundläggande UDI-DI
COPAL® G+C pro	4260102130202010001BS

3.1.1.4 Nomenklatur för medicintekniska produkter

EMDN-koden baserat på CND för COPAL® G+C pro är P099001 (ortopediska proteser och blandningstillbehör).

3.1.1.5 Enhetsklass (enligt MDR, bilaga VIII)

COPAL® G+C pro är en PMMA-bencement avsedd för stabil förankring av total eller delvis ledendoprote i levande ben.

COPAL® G+C pro är klassificerad som en medicinteknisk produkt i klass III i enlighet med tillägg VIII av förordningen om medicintekniska produkter 2017/745 och är avsedd för långvarig användning i mer än 30 dagar.

COPAL® G+C pro innehåller gentacimin och klindamycin som integrerade delar, ämnen som, om de används separat, kan anses vara medicintekniska produkter, enligt definition i punkt 2 av artikel 1 i direktivet 2001/83/EG. Därför klassificeras den som en klass III-enhet (regel 14). COPAL® G+C pro innehåller inte en medicinteknisk produkt som härrör från mänskligt blod eller mänsklig plasma, enligt definition i punkt 10 av artikel 1 i det direktivet.

3.1.1.6 Året när det första certifikatet (CE) som avser produkten utfärdades

Produkt	Första året med CE-märkningen enligt MDR	Första året med CE-märkningen före MDR
COPAL® G+C pro	2023	ej tillämpligt

3.1.1.7 Auktoriserad representant, om tillämpligt; namn och SRN-nummer

Ej tillämpligt.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 6 av 29

3.1.1.8 Namnet på anmält organ (anmält organ som validerar SSCP) och det anmälda organets enskilda identifieringsnummer (enligt MDR, artikel 43 (I))

Namn på anmält organ: TÜV SÜD Product Service GmbH
Det anmälda organets identifieringsnummer: 0123

3.1.2 Enhetens avsedda användning

3.1.2.1 Avsett ändamål

COPAL® G+C pro är en PMMA-bencement avsedd för stabil förankring av total eller delvis ledendoprotos i levande ben.

3.1.2.2 Indikeringar

COPAL® G+C pro är avsedd för kirurgisk behandling såsom

- förankring av endoprotoser med primär artroplastik och revisionsartroplastik i
 - höftoperationer
 - knä
 - fotled
 - axel
 - armbåge

3.1.2.3 Målgrupp

Vuxna patienter, framför allt äldre patienter med risk för periprotetisk ledinfektion och patienter med trauma.

3.1.2.4 Kontraindikationer

COPAL® G+C pro får inte användas i följande fall:

- misstänkt eller bevisad överkänslighet mot bencementens komponenter inklusive gentamicin och andra aminoglykosidantibiotika, klindamycin eller lincomycin
- patienter med nedsatt njurfunktion
- för permanent fixering om det förekommer en aktiv eller inte fullständigt behandlad infektion på bensidan orsakad av stammar icke-känsliga för gentamicin och klindamycin
- ryggradskirurgi
- under graviditet och amning
- barn

Säkerheten för bencementen hos gravida kvinnor eller barn har inte fastställts. Bencementen kan negativt påverka skelettillväxt och fostrets hälsa.

3.1.2.5 Produktens livslängd

Det finns inga allmänna faktorer som påverkar livslängden av COPAL® bencement. De allmänna riktlinjerna för endoprotoserna som bencementen används för att förankra gäller också för bencement. Den faktiska livslängden av dessa bencement kan påverkas av faktorer som den medicinska situationen och livsstilen för de behandlade patienterna.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 7 av 29

3.1.3 Produktbeskrivning**3.1.3.1 Beskrivning av produkten**

COPAL® G+C pro är en standardhärdande, högviskös, röntgentät, poly(metylmetakrylat)baserad (PMMA)-bencement, förfyllt i ett blandnings- och appliceringssystem lämpligt för användning med eller utan vakuum (färdig att blandas).

Den innehåller aminoglykosidantibiotikumet gentamicin och linkosamidantibiotikumet klindamycin för att skydda den härdade bencementen och angränsande vävnad mot kolonisering av bakterier känsliga för gentamicin och/eller klindamycin. Den innehåller röntgenkontrastmedlet zirkoniumdioxid. För att förbättra synligheten i operationsområdet är det färgat med ett klorofyll-kopparkomplex (E141). Bencementen består av två komponenter och bereds alldeles före användningen genom att blanda polymerpulvret (= pulver) med monomervätskan (= vätska). En smidig massa bildas, som härdar inom några minuter.

COPAL® G+C pro är avsedd för engångsbruk och levereras steril.

Sammansättning av COPAL® G+C pro

Pulver	
PMMA-sampolymer	82%
zirkoniumdioxid	10%
bensoylperoxid	1%
gentamicinsulfat	4%
vancomysinhydroklorid	3%
Vätska	
metylmetakrylat	98%
N,N-dimetyl-p-toluidin	2%

Uppgifterna har avrundats

Övriga beståndsdelar:

- Pulver: klorofyll-kopparkomplex (E141)
- Vätska: klorofyll-kopparkomplex (E141), hydrokinon

Det kan inte uteslutas att COPAL® G+C pro innehåller spår av histamin. COPAL® G+C pro innehåller ingen strålkälla.

COPAL® G+C pro finns i följande förpackningsstorlekar:

COPAL® G+C pro
40, 80

Förpackningens utformning och steriliseringsmetod

Bencementen är tredubbelt förpackad: Pulvret finns inuti patronen och den sterilfiltrerade vätskan i en (a) brun glasampull eller glasampuller inuti ampullblistern i COPAL® G+C pro systemet. COPAL® G+C pro-systemet är förpackat i den inre blistern och den yttre skyddande blistern. Båda blistrarna är steriliserade med etylenoxid. Den skyddande yttre blistern är icke-steril på utsidan och steril på insidan. Efter blistrarna har steriliserats förpackas de i en skyddande aluminiumpåse.

Driftsprinciper och hanteringsätt

Om pulvret och vätskan blandas skapas en massa som används till att förankra proteserna i benet. Den härdade bencementen möjliggör stabil fixering av proteserna och överför alla påfrestningar som orsakas vid rörelser till benet via det stora gränssnittet. Bencementen innehåller två antibiotika, gentamicin och klindamycin, som avges från bencementens yta och därmed skyddas den härdade bencementen och angränsande vävnad mot kolonisering av bakterier känsliga för gentamicin och/eller klindamycin.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 8 av 29

Bencementen kan används så snart den degiga bencementen inte längre vidhåfter vid handskarna (läkares fingertest). Appliceringstiden beror på materialets temperatur och på rumstemperaturen. För att säkerställa adekvat fastsättning ska protesen föras in och hållas på plats inom den tid som tillåts för appliceringen innan bencementen har satt sig helt. Ta bort allt överflödigt bencement när den fortfarande är mjuk.

3.1.3.2 Referens till tidigare generation(er) eller varianter

COPAL® G+C pro är likvärdig med COPAL® G+C. COPAL® G+C har marknadsförts sedan 1998 redan av Merck Biomaterial GmbH (senare Biomet Merck) under det tidigare namnet Copal®. Det är ingen skillnad på dessa tidigare produkter som marknadsfördes enligt bestämmelserna i direktivet om medicintekniska produkter (MDD).

3.1.3.3 Tillbehör avsedda att användas tillsammans med produkten

Ej tillämpligt.

3.1.3.4 Andra enheter och produkter avsedda att användas tillsammans med produkten

För blandning och applicering med COPAL® G+C pro är följande produkter från Heraeus Medical GmbH lämpliga:

Artikel	Beskrivning	Mängd	Referensnummer
Krävs:			
PALAGUN® <i>om lokalt tillgängligt</i>	Cementpistol för engångsbruk	1	5082371
eller			
PALAMIX® cementpistol	Återanvändbar cementpistol	1	66036163
Valfritt:			
PALAMIX® vakuumpump	Återanvändbar vakuumpump med backventil	1	66036748
pro-munstycke medium	Flexibelt, koniskt munstycke för engångsbruk	10	66054436

COPAL® G+C pro kan användas i kombination med alla cementerbara ledendoprotoser som är lämpliga för de anatomiska platser som anges i indikationerna.

Bruksanvisningen för den stödjande utrustningen måste följas.

Observera: Heraeus Medical GmbH har inte testat kompatibiliteten av COPAL® G+C pro med produkter från andra tillverkare och påtar sig inget ansvar för detta. Användning av blandningsutrustning från andra tillverkare är helt och hållet på användarens egna ansvar och efter användarens egna omdöme.

3.1.4 Risker och varningar

3.1.4.1 Biverkningar och kvarstående risker

Biverkningar

Bedömningen av biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga: > 1:1 000

Vanliga: 1:10 000 till 1:1 000

Mindre vanliga: 1:100 000 till 1:10 000

Sällsynta: 1:1 000 000 till 1:100 000

Mycket sällsynta: < 1:1 000 000

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 9 av 29

Frekvens	Biverkning
Immunsystem	
Mycket sällsynta	<ul style="list-style-type: none"> hypersensitivitet/allergisk reaktion och lokal reaktion som kan omfatta inflammation, induration, erytem, pruritus eller smärta anafylaktisk chock
Njurar och urinvägar	
Mycket sällsynta ⁺	<ul style="list-style-type: none"> njurinsufficiens
Muskuloskeletala systemet	
Mycket sällsynta ⁺	<ul style="list-style-type: none"> benbildning osteolys orsakad av fragment av bencement
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	<ul style="list-style-type: none"> hudutslag urtikaria

+ ej rapporterat till Heraeus Medical GmbH; endast fastställt från vetenskaplig litteratur/senaste vetenskapliga forskning

Kvarstående risker

De kvarstående risker som återfinns på nedanstående lista är risker relaterade till åtgärder som ligger utanför tillverkarens kontroll eftersom de är relaterade till procedur eller användare.

Frekvens	Kvarstående risk
Kärlsystem, hjärta, andningsvägar, blod- och lymfsystem, nervsystem	
Sällsynta	<p>*bone cement implantation syndrome (BCIS) är ett syndrom som orsakas av att insättning av bencement och en protes kan skapa ett högt benmargstryck som tvingar in beståndsdelar från benmärgen i kärlsystemet vilket resulterar i fett- och mærgemboli.</p> <p>Detta kan inkludera:</p> <ul style="list-style-type: none"> o lågt blodtryck/hypotoni o syrebrist o bradykardi o takykardi o pulmonell hypertoni o trombos o emboli o lungemboli o myokardinfarkt o stroke o andningsstillestånd o hjärtstillestånd
Nervsystemet	
Mycket sällsynta ⁺	<ul style="list-style-type: none"> känslnedsättning
Blod- och lymfsystem	
Mycket sällsynta ⁺	<ul style="list-style-type: none"> hypovolemi
Muskuloskeletala systemet	
Mycket vanliga**	<ul style="list-style-type: none"> aseptisk lossning
Mycket sällsynta	<ul style="list-style-type: none"> olika längd på benen/armarna rörlighetsförlust gångsvårigheter
Infektion	
Mycket vanliga**	<ul style="list-style-type: none"> Bakteriell infektion inklusive cellulit och/eller osteomyelit

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 10 av 29

Frekvens	Kvarstående risk
Allmänna symptom	
Mycket sällsynta	<ul style="list-style-type: none"> • inflammation • svullnad/ödem • fibros
Mycket sällsynta *	<ul style="list-style-type: none"> • värmenekros

*För att undvika BCIS rekommenderar vi att implantationsstället rengörs noggrant med pulserande högtrycks- och högvolymspolning med isoton lösning och torkas innan bencementen förs in. Utför retrograd applicering av cementen in i mörghålan med ett jämnt och varsamt lågt tryck. Därefter ska protesens långsamt föras in i den cementbelagda mörghålan.

I fall av pulmonella eller kardiovaskulära biverkningar är övervakning och eventuellt en ökning av blodvolymen nödvändig. Vid akut respiratorisk insufficiens ska anestesilogiska åtgärder vidtas.

** Fastställt genom registerdata (National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland, the Isle of Man and the States of Guernsey)

+ ej rapporterat till Heraeus Medical GmbH; endast fastställt från vetenskaplig litteratur/senaste vetenskapliga forskning

De följande negativa reaktionerna har observerats vid användning av bencement baserade på poly(metylmetakrylat): tromboflebit, blödning, trokanterbursit.

3.1.4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder

Varningar

Angående avsedda användare

Försiktighet ska iakttas vid blandning av de två komponenterna i COPAL® G+C pro för att undvika överdriven exponering för de koncentrerade monomerångorna, som kan irritera andningsvägarna, ögonen och möjligen levern. Personal som bär kontaktlinser ska inte vistas i närheten av eller vara involverade i att blanda detta bencement. Tillverkare av mjuka kontaktlinser rekommenderar att användarna tar ur sådana linser i närvaro av skadliga eller irriterande ångor. Eftersom mjuka kontaktlinser är genomsläppliga för vätskor och gaser ska de inte bäras i en operationssal där metylmetakrylat används. Skyddsglasögon rekommenderas vid blandning av bencementen för att skydda ögonen från möjliga glasfragment eller monomervätska vid öppnandet av ampullen. COPAL® G+C pro minimerar dock mängden av fri monomer i operationsrummet.

Monomeren är ett starkt fettlösande medel som inte ska komma i direkt beröring med kroppen. Vid hantering av COPAL® G+C pro måste skyddshandskar användas, som garanterar att monomeren inte tränger in i huden. Handskar tillverkade av tre lager PVP (polyetylen, etylenvinylalkoholsampolymer och polyetylen) och Viton®/butyl har dokumenterats ge bra skydd under en längre period. Vi rekommenderar att två par handskar träs över varandra, t.ex. ett par kirurgiska handskar av polyetylen över ett inre par undersökningshandskar i latex. Låt inte monomeren komma i kontakt med handskar av latex eller polystyrenbutadin. Begär bekräftelse från handskleverantören att respektive handskar är lämpliga för användning tillsammans med detta bencement.

Polymerisering av bencementen är en exoterm reaktion som uppstår då bencementen härdar in situ. Den frisläppta värmen kan skada ben eller andra vävnader runt implantatet.

Undvik för högt tryck mot bencementen då detta kan leda till extrusion av bencementen utanför det avsedda appliceringsstället och skada omgivande vävnad.

Inadekvat fixering eller oförutsedda postoperativa biverkningar kan påverka gränssnittet cement-ben och leda till mikrorörelse av bencement mot benyta. Ett fibröst vävnadslager kan bildas mellan bencementen och benet och lossning av protesens kan uppstå med påföljande implantatförlust. Långtidsuppföljning enligt ett regelbundet schema rekommenderas för alla patienter.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 11 av 29

Observera: COPAL® G+C pro är en engångsprodukt som aldrig får återanvändas! Återanvändning kan resultera i minskad säkerhet, prestanda och överensstämmelse med tillämpliga specifikationer.

Angående avsedd patientmålgrupp

Det anses vara högst osannolikt att COPAL® G+C kan orsaka överdosering av gentamicin och/eller klindamycin, eftersom höga lokala koncentrationer av gentamicin och klindamycin endast leder till låga ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$) och kortlivade systemiska koncentrationer (Gehrke et al. 2001).

Övervaka noggrant patienterna vad gäller alla förändringar av blodtrycket under och omedelbart efter applicering av bencement. Biverkningar som involverar patientens kärlsystem är speciellt kopplade till ökat tryck från bencementen och efterföljande implantation av det cementerade skaftet. Blodtrycksfall har förekommit strax efter applicering av bencement. Hjärtstillestånd och liknande följder har dock rapporterats i mycket få fall.

FörsiktighetsåtgärderAngående avsedda användare

Använd inte COPAL® G+C pro efter det tryckta utgångsdatumet på kartongen har passerat. Denna produkt kanske inte är säker och effektiv efter utgångsdatumet.

Följ hanterings- och blandningsanvisningarna för att undvika kontakteksem. Förekomst av denna komplikation kan minskas om anvisningarna för blandning av pulver och vätskekomponenterna följs mycket noga.

Ventilera operationsalen på korrekt sätt för att eliminera så mycket monomerånga som möjligt.

Den flytande monomeren är mycket flyktig och lättantändlig. Antändning av monomerånga som orsakats genom användning av enheter för elektrokauterisering i operationsområden nära nyligen implanterat bencement har rapporterats.

Använd inte bencementen efter att appliceringsfasen är avslutad. Detta kan kräva borttagning av redan applicerad bencement från benet. Det kan annars leda till olika benlängd när korrekt inplacering av det protetiska implantatet hindras, eller kan det leda till tidig lossning av implantatet.

Använd inte bencementen om konsistensen är ickehomogen eftersom det kan leda till tidig lossning av implantatet.

Angående avsedd patientmålgrupp

Som alla aminoglykosider är gentamicin potentiellt nefrotoxiskt. Oberoende av total applicerad mängd ska försiktighet iaktas hos patienter med riskfaktorer för utveckling av njurinsufficiens liksom hos patienter som samtidigt behandlas med andra nefrotoxiska läkemedel, t.ex. genom periodvis övervakning av systemiska nivåer av antibiotika, serumelektrolyter och njurfunktion.

Gentamicin och klindamycin kan potentiellt öka effekten av neuromuskulärt blockerande substanser. De ska därför användas med försiktighet hos patienter som behandlas med sådana läkemedel.

En kliniskt signifikant antagonistisk effekt mellan klindamycin och erytromycin är möjlig. Undvik därför att använda dessa tillsammans. Vid användning tillsammans med vitamin K-antagonister, exempelvis warfarin, har ökade blodkoagulationsvärden och blödning observerats. Hos patienter som behandlas med dessa läkemedel ska därför koagulationsvärdena noga övervakas under perioden efter implantation. Klindamycin kan förorsaka övergående avvikelser i testresultaten för leverfunktion.

Blodtryck, puls och andning måste övervakas noggrant under och omedelbart efter appliceringen av bencementen. Alla signifikanta förändringar av vitala tecken måste åtgärdas utan fördröjning genom lämpliga åtgärder. Vid användning av COPAL® G+C pro ska det förberedda benet noggrant rengöras, rensugas och torkas omedelbart innan bencementen appliceras.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 12 av 29

3.1.4.3 Andra relevanta säkerhetsaspekter

Den 24 juli 2017 publicerade Heraeus Medical GmbH ett brådskande säkerhetsmeddelande till marknaden avseende allmän information om hantering av en standardförpackning med bencement från Heraeus Medical GmbH, som består av påsar med bencement och vätskeampuller i en förpackning. Det brådskande säkerhetsmeddelandet till marknaden gällde för alla påsar förpackade med PALACOS® bencement med och utan gentamicin, COPAL® G+C och COPAL® G+V. I meddelandet beskrivs att i enskilda fall kan den andra påsen (polyetylen-papperspåsen) med bencementprodukten gå sönder vid öppnandet och därmed göra sterilt borttagning av den primära påsen (påse med cementpulver) svår. Den reducerade förmågan av den andra påsen att rivs upp berodde på för stor draghållfastheten av den förseglade sömmen. Mot bakgrund att identiska förslutningsparametrar användes, uppvisade de påverkade batcherna av förpackningsmaterial högre draghållfasthet i förseglande sömmar, men uppfyllde dock tillämpliga standarderna. Cementens sterilitet påverkades inte av dessa problem. Om påsen går sönder när den öppnas, påverkar det den sterila borttagningen ur den primära påsen och produkten måste eventuellt kasseras. En viss fördröjning i drifttid som orsakas av tiden som krävs att köpa in en ersättningsprodukt kan bli en konsekvens för patienterna. Heraeus Medical GmbH rapporterade en globala frekvens/förekomst längre än 0,02%. Den 4 juli 2018 utökade Heraeus Medical GmbH sitt brådskande säkerhetsmeddelande till marknaden för att informera användare utanför Tyskland om detta problem. Dessutom innefattades även PALAMED® (G), som inte uttryckligen hade omnämnts i det föregående meddelandet.

Sammanfattningsvis ledde det beskrivna problemet inte till någon risk för dödsfall eller allvarlig försämring av patienters, användares eller andra personers hälsa eftersom bristfälligheten om den inträffade gjorde det innan produkten användes. Förutom en viss fördröjning i drifttid har inga ytterligare säkerhetsproblem i samband med denna effekt fastställts. Ändå, som en försiktighetsåtgärd, har en detaljerad beskrivning av korrekt öppningsprocedur av den sekundära påsen inkluderats i alla efterföljande versioner av bruksanvisningarna.

Informationen i detta brådskande säkerhetsmeddelande till marknaden har också inkluderats i nationella säkerhetsdatabaser, såsom BfArM, Swissmedic och MHRA.

3.1.5 Sammanfattning av klinisk utvärdering och relevanta uppgifter om klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden (PMCF)**3.1.5.1 Relaterat till en likvärdig produkt, om tillämpligt**

COPAL® G+C pro är likvärdig med COPAL® G+C (grundläggande UDI-DI: 4260102130102010002B5). Därför gäller alla kliniska erfarenheter som beskrivs nedan för COPAL® G+C även för COPAL® G+C pro.

För information om litteratur avseende den likvärdiga produkten, se avsnitt 3.1.5.3. För en övergripande sammanfattning av den kliniska prestandan och säkerheten av den likvärdiga produkten, inklusive data från register, se avsnitt 3.1.5.4.

3.1.5.2 Från genomförda undersökningar avseende produkten före CE-märkning, om tillämpligt

Ej tillämpligt.

3.1.5.3 Från andra källor, om tillämpligt

En systematisk litteraturgranskning av artiklar där produkten i fråga har använts utförs minst en gång per år. En sammanfattning av resultaten tillhandahålls i detta avsnitt. Dessutom tas kliniska data från register över medicintekniska produkter med. För analysen av kliniska data från register över medicintekniska produkter, se nästa avsnitt av det här dokumentet.

Totalt har tio produktspecifika kliniska studier publicerats i litteraturen om COPAL® G+C. Fem av dem var retrospektiva observationsstudier (Sanz-Ruiz et al., 2020, Anagnostakos & Sahan, 2021, Jenny et al., 2021, Tyas et al., 2018, Savage et al., 2019), medan 3 var retrospektiva observationsstudier (Abdelaziz et al., 2019, Ortola et al., 2017, Fink et al., 2011). Dessutom genomfördes två prospektiva kontrollerade studier (Gehrke et al., 2001, Sprowson et al., 2016) och resultaten publicerades.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 13 av 29

Forskningsområden för alla publikationer omfattade utfallsparametrar avseende säkerhet och prestanda, såsom andelar aseptiska och septiska revisioner, prevalens av allvarliga postoperativa infektioner och fastställande av frigöringsmönster och koncentration för antibiotikan. I 9 av de 10 studierna rapporterade fördelaktiga utfall för COPAL® G+C. Anagnostakos & Sahar rapporterade utfall som klassificerades som likgiltiga; ett fördelaktigt utfall kunde inte tydligt fastställas, eftersom det endast fanns deskriptiv statistik till hands på grund av begränsat antal patienter per grupp och små provstorlekar.

Sammanfattningsvis har tillgängliga publicerade kliniska data om COPAL® G+C utvärderats grundligt. I samband med den framgångsrika kliniska användningen av COPAL® G+C i mer än 20 år har det konstateras att nytta-risk-förhållande är fördelaktigt.

En omfattande sammanfattning av registerdata finns i följande avsnitt '3.1.5.4 An overall summary of the clinical performance and safety'.

3.1.5.4 En övergripande sammanfattning av den kliniska prestandan och säkerheten

PMMA-bencement, gentamicin och klindamycin är mycket välstuderade och inga ytterligare produktspecifika säkerhetsproblem finns för COPAL® G+C pro. Trots det har åtgärder för klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden (PMCF) genomförts inom området övervakning av produkter som släppts ut på marknaden (PMS).

Eftersom produkterna som utvärderas inte förväntas innebära några betydande risker när de används som avsett och bencement är väletablerat, uppdateras den kliniska utvärderingen när nya data avseende produkten uppkommer eller på årsbasis.

Kliniska fördelar

De förväntade kliniska fördelarna vid primär ledartroplastik och revisionsartroplastik, risker och acceptansen av nytta-risk-förhållandet kommer att bedömas i relation till de senaste forskningsrönen (SOTA) och enligt följande indikativa lista över riktmärkesparametrar:

Prestanda/säkerhetsaspekt	Fördel	Utfallsparameter	Tröskelvärden/målvärden (enligt senaste forskningsrönen)
Stabil fixering	Låg risk för kirurgisk revision eller förnyad kirurgisk revision*	Kumulativ revisionsandel och andel aseptisk lossning (data från register och litteraturen), jämförbara med eller bättre än senaste forskningsrönen	<p>Kumulativa andelar (förnyad) kirurgisk revision:</p> <p>Höft, primär: 1,1 – 3,2% efter 3 år Höft, primär: 2,9 – 4,8% efter 10 år Knä, primär: 1,5 – 4,3% efter 3 år Knä, primär: 3,2 – 5,8% efter 10 år Fotled, primär: 5,8% efter 5 år Axel, primär: 3,8% efter 4 år Armbåge, primär: 1,3 – 3,3% efter 1 år Höft, revision: 15,9 – 25,4% efter 10 år Knä, revision: 15,9 – 44,9% efter 10 år Fotled, revision: 13% efter 4 år Axel, revision: 16,2% efter 1 år Armbåge, revision: 13,3 – 20% efter 3 år</p> <p>Andelar aseptisk lossning:</p> <p>Höft, primär: 0,5 – 1,4% Knä, primär: 0,6 – 1,2% Fotled, primär: 2,7% Axel, primär: 0,5% Armbåge, primär: 1,7% Höft, revision: 6,7%</p>

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 14 av 29

Prestanda/säkerhetsaspekt	Fördel	Utfallsparameter	Tröskelvärden/målvärden (enligt senaste forskningsrönen)
			Knä, revision: 5,3% Fotled, revision: 4,9% Axel, revision: 2,4 – 3,6% Armbåge, revision: 2,9 – 4,4%
Indirekt: förbättring av nedsatt kroppsfunction	Förbättring av nedsatt kroppsfunction	Justerad hälsoökning enligt Oxford höft-/knäpoäng (data från NJR-rapporter)	Oxford höft-/knäpoäng vid 6 månader: Höft, primär: 40 Knä, primär: 36 Höft, revision: 34 Knä, revision: 29
Indirekt: Symptomlindring	Symptomlindring		
Tillämpning av antibiotikablandad bencement (ALBC)	Låg risk för återinfektion	Revisioner och förnyade revisioner orsakade av infektioner i relation till det totala antalet procedurer, med hänsyn till ASA-gradering och indikationer (data från register och litteraturen)	Andelar återinfektion: Höft, primär: 0,1 – 1,2% Knä, primär: 0,2 – 2,3% Fotled, primär: 1,6% Axel, primär: 0,5% Armbåge, primär: 0,2% Höft, revision: 2,8% Knä, revision: 3,7% Fotled, revision: 0,7% Axel, revision: 1,8% Armbåge, revision: 2,9 – 4,3%
Lokal användning av antibiotika på operationsstället	Låg risk för systemtoxicitet	Låg frekvens av hyperkänsliga reaktioner mot gentamicin och/eller klindamycin (säkerhetsövervakningsdata, negativa händelser eller databasdata om återkallningar, biologisk riskbedömning avseende systemtoxicitet).	Serumkoncentration av gentamicin ska inte överstiga nivåer som leder till ototoxicitet eller nefrotoxicitet: c(gentamicin): < 2 µg/ml Serumkoncentrationen av klindamycin ska inte överstiga koncentrationer för intravenös användning som kan leda till biverkningar: c(klindamycin): < 29 µg/ml

De kliniska fördelarna och de kliniska utfallsparametrarna beskriver relevanta aspekter som är viktiga för utvärdering av nytta-risk-förhållandet. Tillverkaren har utfört analysen av kliniska data för den likvärdiga produkten COPAL® G+C, t.ex. från endoprotresregister, vetenskapliga publikationer, klagomål och kliniska data från databaser över negativa händelser och återkallningar.

Med hänsyn till fördelarna av en låg risk för revision, har analysen avslöjat att de kumulativa andelarna revision vid 3 år för primär artroplastik av höft och knä som utfördes med COPAL® G+C var 2,3% respektive 2,5%, vilket är jämförbart med riktmärkesstandarder (andel för höft: 1,1 – 3,2%; andel för knä: 1,5 – 4,3%) när ASA och MBI har justerats och matchats mellan de två grupperna. Liknande resultat erhöles för primära procedurer på axel, armbåge och fotled som utförts med COPAL® G+C: 3,9% för axel (riktmärkesstandard: 3,9%, både vid 4 år), 3,2% för armbåge (riktmärkesstandard: 1,3 – 3,3%, både vid 1 år) och 0,0% för fotled (riktmärkesstandard: 5,8% vid 5 år).

För revisionsartroplastik var de kumulativa andelarna för förnyad revision för COPAL® G+C för höft och knäled 13,2% och 11,7% (båda vid 10 år), vilket var bättre än de rapporterade riktmärkesvärdena (höft: 15,9 – 25,4%; knä: 15,9 – 44,9%, båda vid 10 år). För revisionsprocedurer avseende axel, armbåge och fotled var andelarna för COPAL® G+C 2% (vid 1 år), 15,7% (vid 3 år) och 0,0% (vid 1 år), och därmed jämförbara med eller något bättre än riktmärkesstandarderna (axel vid 1 år: 16,2%; armbåge vid 3 år: 13,3 – 20%; fotled vid 4 år: 13%).

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 15 av 29

Riktmärkesstandarder för andelen aseptisk lossning vid primär artroplastik av höft och knä var inom intervallet 0,5 – 1,4%. COPAL® G+C hade en bättre prestanda än förväntat, med en andel på 0,1 – 0,2% för primär artroplastik av höft och 0,2 – 0,4% för primär artroplastik av knä. Andelen för primär artroplastik av axel var jämförbar med riktvärdet (COPAL® G+C: 0%; riktvärdet: 0,5%), där andelen för de primära armbågsprocedurerna rapporterades vara sämre för COPAL® G+C jämfört med riktvärdet (COPAL® G+C: 5%; riktvärdet: 1,7%). Inga fall av aseptisk lossning rapporterades för primära procedurer eller revisionsprocedurer av fotled med COPAL® G+C. För revisionsartroplastik för andra leder var de rapporterade andelarna enligt riktmärkesstandarderna avseende aseptisk lossning 5 – 7% för höft och knä samt 2 – 9% för axel och armbåge. Revisionsartroplastik som utfördes med COPAL® G+C hade betydligt bättre andelar för höft och knä med 1–1,5% för höft och 1–2,3% för knä. Återigen rapporterades en revisionsandel på 0% för aseptisk lossning av axelleder, vilket indikerar att COPAL® G+C hade en bättre prestanda än förväntat. Kirurgiska revisioner avseende armbåge hade en sämre prestanda än riktmärkesstandarderna (9,3%). Det ska noteras att andelen aseptisk lossning var jämförbar med de revisionsandelar som förväntades av NJR. Det betyder att när andelen aseptisk lossning grupperades efter åldersgrupp, kön, indikationer och implantationsår presterade COPAL® G+C som förväntat jämfört med riktmärkesstandarderna för revisionsprocedurer, utan någon betydande skillnad mellan COPAL® G+C och antibiotikablandade bencement (ALBC) som inte var Heraeus ($p = 0,827$).

Avseende fördelen med låg risk för återinfektion, avslöjade analysen liknande resultat som de för aseptisk lossning: infektionsandelarna som erhöles för COPAL® G+C i primär artroplastik av höft- (0,6%), knä (1,1%) och axel (0,3%) var jämförbara med de som rapporterades för riktmärkesstandarderna på 0,1–2,3%. NJR-data om revision av den första proteserna på grund av infektion uppvisade högre värden för armbågeplastik med COPAL® G+C jämfört med riktmärkesstandarderna (2,5% gentemot 0,2%). Detta beror förmodligen på skillnader mellan patientpopulationerna, eftersom COPAL® G+C används oftare hos patienter med en högre ASA-grad och/eller högre BMI. Båda är välkända riskfaktorer för ökad risk för infektioner. Detta stöds av faktumet att infektionsandelen var jämförbar med de revisionsandelar som förväntades av NJR, vilket betyder att när infektionsandelen grupperades efter ålder, kön, indikationer och implantationsår var prestandan för COPAL® G+C som förväntad jämfört med riktmärkesstandarderna för kirurgiska revisioner, utan en betydande skillnad mellan COPAL® G+C och antibiotikablandade bencement (ALBC) som inte var Heraeus ($p = 0,649$). Det fanns inga fall av infektion för primär fotledsplastik med COPAL® G+C. Avseende fördelen av en låg risk för återinfektion vid en förnyad revision av en protes, var infektionsandelarna jämförbara med riktmärkesstandarderna för alla leder.

Utfallsanalysen av fördelar avseende förbättringar av nedsatt kroppsfunction samt symptomlindring uppvisade jämförbara resultat mellan COPAL® G+C och de förväntade värdena (statistiskt obetydliga skillnader, alla värden avrundade): riktmärkesstandarderna för de funktionella Oxford-höftpoängen vid 6 månader avseende primär artroplastik är 40 jämfört med det något högre 41 för COPAL® G+C. Vid revisionsartroplastik var värdet 34 för både riktmärkesstandarderna och COPAL® G+C. På liknande sätt är Oxford-knäpoängen vid 6 månader jämförbara: 36 för riktmärkesstandarderna för primär artroplastik jämfört med 35 för COPAL® G+C. Vid revisionsartroplastik uppnår COPAL® G+C något högre värde med 30 jämfört med 29 för riktmärkesstandarderna.

Med hänsyn till risken för systemtoxicitet, *in vivo* (Gehrke et al. 2001) och *in vitro* (Boelch et al. 2017, Karaglani et al. 2020) stödjer data påståendet att hög lokal antibiotikakonzentration på operationsstället är en fördel, samtidigt som serumnivåer på 0,96 µg/ml för gentamicin och 0,18 µg/ml för klindamycin förblir betydligt under toxiska nivåer (2 µg/ml respektive 0,18 µg/ml). I linje med dessa resultat har inga rapporter om negativa antibiotikanivåer (fall utan ytterligare systemisk behandling med samma antibiotika) erhållits från säkerhetsövervakningsdata eller databaser över negativa händelser och återkallningar.

För alla presenterade data om fotledsplastik ska det allmänt noteras att fler kliniska data behövs för att få statistiskt relevanta resultat. Åtgärder för klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden planeras för att samla in mer information om utfallsparametrar för primära fotledsprocedurer och revisionsprocedurer.

Sammanfattningsvis bekräftade denna utvärdering av COPAL® G+C, som är likvärdig med COPAL® G+C pro, uppfyllandet av de förväntade kliniska fördelarna, dvs. visad framgång i relation till de specificerade kliniska utfallsparametrarna.

För COPAL® G+C pro kan slutsatsen dras att fördelarna betydligt överväger riskerna för indikationerna

- förankring av endoprotiser med primär artroplastik och revisionsartroplastik i
 - höftoperationer
 - knä

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 16 av 29

- fotled
- axel
- armbåge

3.1.5.5 Pågående eller planerad klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden

Det finns vissa luckor i uppgifterna om små leder som kommer att åtgärdas genom att samla ytterligare uppgifter från register. Dessutom planeras en studie om den kliniska uppföljningen efter utsläppandet på marknaden (PMCF) för COPAL® G+C för att erhålla kliniska data. Mer information finns nedan.

Strategin och metoden är att systematiskt samla in och bedöma kvalitativa och kvantitativa aspekter av klinisk säkerhet med tydlig referens till fastställandet av kvarstående risker och biverkningar för den produkt som utvärderas, vilket kommer att beskrivas i den senaste versionen av planen för övervakning av produkten COPAL® G+C pro efter den har släppts ut på marknaden.

Följande åtgärder för klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden har planerats för COPAL® G+C pro:

Studie om kliniska uppföljning efter utsläppandet på marknaden

En prospektiv, öppen, icke-kontrollerad, PMCF observationsstudie med flera centra och i flera länder har planerats för COPAL® G+C pro för att verifiera antagandet att det inte kommer att finnas någon kliniskt signifikant skillnad avseende säkerhet och klinisk prestanda för produkten som utvärderas (COPAL® G+C pro) jämfört med den likvärdiga produkten (COPAL® G+C). Eftersom den enda skillnaden mellan COPAL® G+C och COPAL® G+C pro är att COPAL® G+C är förfylld i blandnings- och appliceringssystemet för COPAL® G+C pro, förväntas den potentiella förekomsten av kliniskt signifikanta skillnader, om de över huvud taget finns, att uppkomma under de förberedande stegen och appliceringen av bencementen. Därför kommer data från enskilda behandlingar att samlas in för att bedöma produktens (kortvariga) säkerhets- och prestandaaspekter. Detektering av möjliga kliniska skillnader på lång sikt kommer att göras med registeranalys (se nedan).

Registeranalys av produkten

Analysen av produktens registerdata kommer att huvudsakligen att omfatta NJR som det största registret i världen med mer än 3 miljoner poster. Registret presenterar data om implantation av ledprotes i upp till 15 år efter uppföljning, med data om höft-, knä-, axel-, armågs- och fotledsplastik. En representativ patientpopulation, en tillräcklig provstolek och en adekvat uppföljning tillhandahålls av det här registret. Kliniska data för COPAL® G+C finns tillgängliga och kommer att analyseras under den årliga uppdateringen av CER. Kliniska data för COPAL® G+C pro kommer att analyseras under den årliga uppdateringen av CER med de data som finns tillgängliga.

Genomgång av vetenskaplig litteratur

Genomgången av den vetenskaplig litteraturen tillhandahåller den senaste informationen om produkterna som utvärderas och är en viktig källa till nya kliniska data för att uppdatera den kliniska utvärderingen. Den täcker både fördelaktiga och ofördelaktiga data med olika nivåer av datakvalitet, inklusive data om möjlig felaktig användning eller förskrivning av ett läkemedel för en annan användning än den som nämns i bibacksedel/på etiketten.

Databaser om negativa händelser och återkallningar

Negativa händelser och återkallningar som rapporteras i databaser är en viktig informationskälla om säkerheten för de produkter som utvärderas. De representerar relevant information i form av både kvantitativa och kvalitativa data. Olika myndigheters databaser kommer att utvärderas periodiskt som en del av förberedelsen för uppdateringar av kliniska säkerhetsrapporter och resultaten kommer att beskrivas i en rapport om säkerhets- och återkallningsdatabasen.

Resultaten kommer att sammanfattas i de motsvarande rapporterna om klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden. Dessa åtgärder kommer att genomföras på årlig basis i samband med kontinuerliga uppdateringar av de kliniska utvärderingarna.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 17 av 29

3.1.6 Möjliga diagnostiska och terapeutiska alternativ

Operationer med primär artroplastik och revisionsoperationer med endoprotiser samt användningen av PMMA-bencement är mycket väletablerade procedurer inom området kirurgisk ledplastik.

PMMA har ofta använts för fixering av olika endoprotiser inom ortopedisk kirurgi sedan årtionden tillbaka. Idag är PMMA fortfarande det mest använda fyllnadsmaterialet vid operationer med primär artroplastik. Procedurer utan cementanvändning har också använts vid operationer med primär artroplastik. Dessutom har hybrida tekniker utvecklats under de senaste årtionden. Litteraturgranskningen anger att det inte finns några bevis som innebär att ledartroplastik med implantat utan cement är överlägsen motsvarande ingrepp med cement. Därför kan användningen av PMMA-bencement anses som det senaste inom forskningen om primära artroplastikoperationer.

Förutom de välkända egenskaperna och säkerhetsprofilen är en stor fördel med PMMA den långa erfarenheten av detta material och att de flesta ortopediska kirurgerna känner till materialet.

Om konservativa behandlingar misslyckas, kan ett rekonstruktivt kirurgiskt ingrepp såsom ytersättning eller utbyte av den sjuka leden vara nödvändig. Vid operationer med primär artroplastik på grund av olika sjukdomsorsaker, är de flesta överens om att läkare ska försöka använda de väsentligaste icke-kirurgiska behandlingarna innan de remitterar till en kirurg. Hos patienter med misstänkta eller bekräftade protetiska ledinfektioner finns det dock inget konservativt behandlingsalternativ och dessa patienter måste därför genomgå en kirurgisk revision i ett eller två steg.

Behandling med intern fixering är en väletablerad klinisk procedur för att stabilisera ett brutet ben eller benskada. Förmågan hos det brutna eller skadade benet att stödja de anordningar som används vid intern fixering försämras ofta hos äldre personer och vid olika hälsotillstånd. Därför är fyllning och stabilisering av benstrukturen med (antibiotisk) bencement för att förbättra dragkraften av implantat och minska utskärningar och fel en procedur som relaterar till den senaste forskningen inom området behandling med intern fixering.

Användningen av ALBC för stabil förankring av ledprotiser vid primära artroplastikoperationer samt revisionsoperationer som avser aseptisk lossning av proteser och periprotetiska infektioner kan även ses som det senaste inom forskningen. Val av lämpligt eller lämpliga antimikrobiella ämnen i bencement måste vara baserat på de isolerade mikroorganismer som ska vara känsliga för antibiotikan.

Implantation av antibiotikablandad bencement (ALBC) är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot de antibiotika som används eller mot andra av bencementets komponenter. Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens, ska ett bencement med aminoglykosidantibiotika inte användas på grund av möjlig nefrotoxicitet orsakad av aminoglykosiden. Eftersom det inte finns tillräckligt med data om användningen av gentamicin och klindamycin hos gravida och ammande kvinnor för att utvärdera möjliga risker, rekommenderas i allmänhet inte användning av ALBC som innehåller gentamicin och klindamycin under graviditet och amning, om inte fördelarna för modern överväger den möjliga risken för barnet.

Dessutom är användningen av vakuumbaserade blandningssystem väletablerad i kliniska sammanhang.

Baserat på en omfattande litteratursökning kan det konstateras att användningen av PMMA-bencement eller ALBC vid ledplastik eller kirurgisk revision samt rekonstruktion av ben som indikeras vid olika hälsotillstånd överensstämmer med senaste forskningsrönen.

3.1.7 Föreslagen profil och utbildning för användaren

Kirurgen måste ha en grundlig kännedom om egenskaperna hos COPAL® G+C pro och om hur produkten används. Eftersom hanteringen av produkten varierar beroende på temperatur, fuktighet och blandningsteknik, ska en testblandning utföras för att säkerställa att kirurgen väl känner till dess egenskaper.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 18 av 29

3.1.8 Referens till alla harmoniserande standarder och gemensamma specifikationer som tillämpas

Lista över gemensamma specifikationer

Ej tillämpligt – Det finns för närvarande inga gemensamma specifikationer för den här produkten.

Lista över harmoniserade standarder

Nummer	Titel	Datum för utgåva	Tillämpning
DIN EN ISO 13485	Medicintekniska produkter – Kvalitetsstyrningssystem – Krav för regulatoriska ändamål (ISO 13485:2016); tysk version EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2021	Delvis, punkt 7.5.3. och 7.5.4 utesluts
DIN EN ISO 14971	Medicintekniska produkter – Tillämpning av ett system för riskhantering för medicintekniska produkter (ISO 14971:2019); tysk version EN ISO 14971:2019	2022	Fullständig
DIN EN ISO 15223-1	Medicintekniska produkter – Symboler att användas vid märkning av produkt och information till användare – Del 1: Allmänna krav (ISO 15223-1:2021); tysk version EN ISO 15223-1:2021	2022	Fullständig
DIN EN ISO 14155	Klinisk undersökning av medicintekniska produkter – God klinisk praxis (ISO 14155:2020); tysk version EN ISO 14155:2020	2021	Delvis, punkt 6.3
DIN EN ISO 14602	Icke-aktiva kirurgiska implantat – Osteosyntesmaterial – Särskilda krav (ISO 14602:2010); tysk version EN ISO 14602:2011	2012	Fullständig
DIN EN ISO 11607-1	Förpackningar för medicintekniska produkter som ska steriliseras – Del 1: Krav på material, sterilbarriär- och förpackningssystem (ISO 11607-1:2019); tysk version EN ISO 11607-1:2020	2020	Fullständig
DIN EN ISO 11607-2	Förpackningar för medicintekniska produkter som ska steriliseras – Del 2: Valideringskrav på processer för formning, försegling och hopsättning (ISO 11607-2:2019); tysk version EN ISO 11607-2:2020	2020	Fullständig
DIN EN 556-1	Sterilisering av medicintekniska produkter – Krav för märkning med symbolen "STERIL" – Del 1: Krav för medicintekniska produkter steriliserade i slutna förpackning; tysk version EN 556-1:2001	2002	Fullständig
DIN EN 556-1 Korr. 1	Sterilisering av medicintekniska produkter – Krav för märkning med symbolen "STERIL" – Del 1: Krav för medicintekniska produkter steriliserade i slutna förpackning; tysk version EN 556-1:2001, rättelse till DIN EN 556-1:2002-03; tysk version EN 556-1:2001/AC:2006	2006	Fullständig
DIN EN 556-2	Sterilisering av medicintekniska produkter – Krav för märkning med symbolen "STERIL" – Del 2: Krav på aseptiskt tillverkade medicintekniska produkter; tysk version EN 556-2:2015	2015	Fullständig

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 19 av 29

Nummer	Titel	Datum för utgåva	Tillämpning
DIN EN ISO 14937	Sterilisering av medicintekniska produkter – Generella krav på steriliseringsmedium samt utveckling, utvärdering och rutinkontroll av steriliseringsprocesser för medicintekniska produkter (ISO 14937:2009); tysk version EN ISO 14937:2009	2010	Fullständig
DIN EN ISO 11135	Sterilisering av medicintekniska produkter – Etylenoxid – Kvar på utveckling, validering och rutinkontroll av steriliseringsprocessen (ISO 11135:2014 + ändring 1:2018); tysk version EN ISO 11135:2014 + A1:2019	2020	Fullständig
DIN EN ISO 11737-1	Sterilisering av medicintekniska produkter – Mikrobiologiska metoder – Del 1: Skattning av antalet mikroorganismer på produkter (ISO 11737-1:2018 + ändring 1:2021); tysk version EN ISO 11737-1:2018 + A1:2021	2021	Fullständig
DIN EN ISO 11737-2	Sterilisering av medicintekniska produkter – Mikrobiologiska metoder – Del 2: Sterilitetstest för att definiera, validera och upprätthålla en steriliseringsprocess (ISO 11737-2:2019); tysk version EN ISO 11737-2:2020	2020	Fullständig
DIN EN ISO 13408-1	Aseptisk behandling av medicintekniska produkter – Del 1: Allmänna krav (ISO 13408-1:2008, inklusive ändring 1:2013); tysk version EN ISO 13408-1:2015	2015	Fullständig
DIN EN ISO 13408-2	Aseptisk behandling av medicintekniska produkter – Del 2: Filtrering (ISO 13408-2:2018); tysk version EN ISO 13408-2:2018	2018	Fullständig
DIN EN ISO 13408-4	Aseptisk behandling av medicintekniska produkter – Del 4: Rengöring på plats (ISO 13408-4:2005); tysk version EN ISO 13408-4:2011	2011	Fullständig
DIN EN ISO 17665-1	Sterilisering av medicintekniska produkter – Mättad vattenånga – Del 1: Utveckling, validering och rutinkontroll av steriliseringsprocesser (ISO 17665-1:2006); tysk version EN ISO 17665-1:2006	2006	Fullständig
DIN EN ISO 10993-7	Biologisk värdering av medicintekniska produkter – Del 7: Rester från sterilisering med etylenoxid (ISO 10993-7:2008); tysk version EN ISO 10993-7:2008	2009	Fullständig
DIN EN ISO 10993-7 rättelse 1	Biologisk värdering av medicintekniska produkter – Del 7: Rester från sterilisering med etylenoxid (ISO 10993-7:2008) Rättelse till DIN EN ISO 10993-7:2009-02 (ISO 10993-7:2008); tysk version EN ISO 10993-7:2008, Rättelse till DIN EN ISO 10993-7:2009-02, tysk version EN ISO 10993-7:2008/AC:2009	2011	Fullständig

Relevanta antagna monografier av European Pharmacopoeia

European Pharmacopoeia (Europeiska farmakopén)	Monograf 0331 – Gentamicinsulfat
	Monograf 0582 – Klindamycinhydroklorid
	Kapitel 2.6.14 – Bakteriella endotoxiner

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 20 av 29

	Kapitel 2.6.1 – Sterilitet
	Kapitel 2.6.8 – Pyrogener
	Kapitel 2.6.12 – Mikrobiologisk undersökning av icke-sterila produkter: Mikrobiella täthetstest

3.1.9 Revisionshistorik

Revision	Datum utgiven	Beskrivning av ändringen	Revision validerad av det anmälda organet
Rev01	2022-11	Första revisionen av SSCP	<input type="checkbox"/> Ja Valideringsspråk: Engelska <input type="checkbox"/> Nej (ej tillämpligt för implanterbara produkter i klass IIa eller vissa i klass IIb (MDR, artikel 52 (4), 2:a stycke) för vilka SSCP inte än har validerats av det anmälda organet)
Rev02	2022-12	Grundläggande UDI-DI av den likvärdiga produkten lades till avsnitt 3.1.5.1	<input type="checkbox"/> Ja Valideringsspråk: Engelska <input type="checkbox"/> Nej (ej tillämpligt för implanterbara produkter i klass IIa eller vissa i klass IIb (MDR, artikel 52 (4), 2:a stycke) för vilka SSCP inte än har validerats av det anmälda organet)
Rev03	2023-06	Avsnitt 3.1.3.3 och 3.1.3.4 justerades till exakt definition av tillbehör och stödutrustning. Anmärkning infogad. Avsnitt 3.1.8 Lista över standarder uppdaterad. Redaktionella uppdateringar och stavningskorrigeringar av hela dokumentet.	<input type="checkbox"/> Ja Valideringsspråk: Engelska <input type="checkbox"/> Nej (ej tillämpligt för implanterbara produkter i klass IIa eller vissa i klass IIb (MDR, artikel 52 (4), 2:a stycke) för vilka SSCP inte än har validerats av det anmälda organet)
Rev04	2023-09	Avsnitt 3.1.1.4 formulering av EMDN-koden anpassades.	<input type="checkbox"/> Ja Valideringsspråk: Engelska <input type="checkbox"/> Nej (ej tillämpligt för implanterbara produkter i klass IIa eller vissa i klass IIb (MDR, artikel 52 (4), 2:a stycke) för vilka SSCP inte än har validerats av det anmälda organet)

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 21 av 29

3.2 Relevant information för patienter

Följande kapitel ger en sammanfattning över produktens säkerhet och klinisk prestanda och är avsedd för patienter.

Denna sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP) ger offentligheten åtkomst till en uppdaterad sammanfattning av huvudaspekterna avseende produktens säkerhet och klinisk prestanda. Informationen som anges nedan är avsedd för patienter eller lekmän. Den första delen av dokumentet ger en mer omfattande sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda och är avsedd för vårdpersonal.

SSCP ger inte allmänna råd om behandling av ett hälsotillstånd. Kontakta din läkare/kirurg om du har frågor om ditt hälsotillstånd eller om användningen av produkten i din situation. Denna SSCP ersätter inte ett implantatkort eller bruksanvisningen för att ge information om en säker användning av produkten.

3.2.1 Bakgrundsinformation

COPAL® G+C är ett bencement. Det är baserat på ett biologiskt säkert material som kallas poly(metylmetakrylat) (PMMA). Detta material har en lång historia av säker användning hos människor.

COPAL® G+C pro är ett blandnings- och appliceringssystem som innehåller bencementen COPAL® G+C. Din kirurg kan komma använda COPAL® G+C pro blandnings- och appliceringssystem för att förbereda och applicera bencementen på ditt ben. Din kirurg kan också använda ett annat blandnings- och appliceringssystem för förberedelsen och appliceringen.

COPAL® G+C bencement används hos vuxna samt även äldre patienter med degenerativ ledsjukdom. Artros är ett exempel på en sådan ledsjukdom. Artros är den vanligaste formen av artrit och påverkar miljontals av människor världen över. Den uppstår när den skyddande brosk som dämpar benänderna med tiden slits ner. Patienter med trauma efter allvarliga olyckor med flera frakturer i ett ben kan också övervägas för behandling med bencement. Bencementen är avsedd att förankra en total eller partiell endoprotos. Den fäster endoprotosen hårt och stabilt till benet. Endoprotoser är medicintekniska produkter som används för att ersätta delar inuti kroppen. Höft-, knä- och axelleder kan ersättas med en endoprotos till exempel.

Artroplastik är ett kirurgiskt ingrepp som återställer funktionen av en led. Primär artroplastik refererar till den första ledartroplastiken. Revisionsartroplastik refererar till en uppföljande operation av samma led. Vid total ledplastik tas delar av en led bort och ersätts med ett implantat, dvs. en endoprotos. Vid partiell ledplastik ersätter artificiella ytor endast de rörliga ytorna av en led. De friska delarna av leden berörs ej.

Din läkare/kirurg applicerar bencementen under operationen. Bruksanvisningen ger instruktionerna.

Din läkare/kirurg tar hand om följande aspekter under operationen:

- Bencementen appliceras på ditt noggrant rengjorda, rensugna och torra ben.
- Din protes sätts på plats och hålls där tills bencementen har satt sig helt.
- Under och direkt efter att bencementen har applicerats övervakar din läkare/kirurg ditt blodtryck, din puls och din andning. Detta säkerställer att negativa händelser upptäcks och behandlas i tid, såsom lågt blodtryck och hjärtinfarkt. Blodtrycksfall har förekommit i sällsynta fall och strax efter applicering av bencement. Hjärtstillestånd och liknande följder har dock rapporterats i mycket få fall.

Det är säkert att göra magnetisk resonanstomografi (MRT) med COPAL® G+C bencement. Men sammansättning av protesen som du får tillsammans med bencementen kan påverka din förmåga att genomgå en magnetisk resonanstomografi. Du får ett implantatkort för det bencement som har använts. Dessutom får du ett implantatkort för protesen. Spara dessa dokument och tillhandahåll dem vid framtida undersökningar (t.ex. röntgen, CT-skanning, MRT).

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 22 av 29

3.2.2 Enhetsidentifiering och allmän information

3.2.2.1 Produkter (produkternas handelsnamn) som behandlas i detta dokument

- COPAL® G+C pro

3.2.2.2 Tillverkarens namn och adress

Heraeus Medical GmbH
Philipp-Reis-Str. 8/13
61273 Wehrheim
Tyskland

3.2.2.3 Grundläggande UDI-DI av den berörda produkten

Den unika enhetsidentifieringen (UDI) består av en serie nummer eller nummer med bokstäver. Det möjliggör en ofelbar identifiering av en specifik medicinteknisk produkt på marknaden. En UDI-enhetsidentifierare (UDI-DI) är specifik för en produkt och kopplar ihop produkten med informationen i EUDAMED-databasen.

Följande UDI-DI-nummer har tilldelats till de olika produkterna:

Produkt	UDI-DI
COPAL® G+C pro	4260102130202010001BS

3.2.2.4 Första året med CE-märkning

Innan en medicinteknisk produkt lanseras på marknaden inom EU måste den visa att den uppfyller kraven. Den så kallade CE-certifieringen dokumenterar överensstämmelsen med kraven och produkten CE-märks. De rättsliga kraven för medicintekniska produkter ändrades i maj 2021. Då ersattes direktivet om medicintekniska produkter (MDD) med förordningen om medicintekniska produkter (MDR).

Följande tabell innehåller detaljerad information om produkterna. I tabellen anges året för den första CE-märkningen enligt MDR och enligt MDD.

Produkt	Första året med CE-märkningen enligt MDR	Första året med CE-märkningen före MDR
COPAL® G+C pro	2023	ej tillämpligt

3.2.3 Enhetens avsedda användning

3.2.3.1 Avsett ändamål

COPAL® G+C pro är en PMMA-bencement avsedd för stabil förankring av total eller delvis ledendoprotes i levande ben.

3.2.3.2 Indikationer och avsedda patientgrupper

COPAL® G+C pro är avsedd för kirurgisk behandling såsom

- förankring av endoproteser med primär artroplastik och revisionsartroplastik i
 - höftoperationer
 - knä
 - fotled
 - axel
 - armbåge

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 23 av 29

Dessa behandlingar utförs vanligtvis hos vuxna, framför allt äldre patienter, med risk för periprotetisk ledinfektion och patienter med trauma.

3.2.3.3 Kontraindikationer/avrådan från behandling

COPAL® G+C pro får inte användas i följande fall:

- misstänkt eller bevisad överkänslighet mot bencementens komponenter inklusive gentamicin och andra aminoglykosidantibiotika, klindamycin eller lincomycin
- patienter med nedsatt njurfunktion
- för permanent fixering om det förekommer en aktiv eller inte fullständigt behandlad infektion på bensidan orsakad av stammar icke-känsliga för gentamicin och klindamycin
- ryggradskirurgi
- under graviditet och amning
- barn

Säkerheten för bencementen hos gravida kvinnor eller barn har inte fastställts. Bencementen kan negativt påverka skelettillväxt och fostrets hälsa.

3.2.3.4 Produktens livslängd

Det finns inga allmänna faktorer som påverkar livslängden av COPAL® G+C bencement. De allmänna riktlinjer som används för förankring av proteser avser också bencement. Den faktiska livslängden av COPAL® G+C bencement kan påverkas av faktorer som din medicinska situation och din livsstil.

3.2.4 Produktbeskrivning

COPAL® G+C är ett bencement baserat på ett biologiskt säkert material kallat polymetylakrylat (PMMA) som har en lång historia av säker användning hos människor.

COPAL® G+C pro är ett blandnings- och appliceringssystem som innehåller bencementen COPAL® G+C.

Sammansättning

Cementen består av två huvudsakliga komponenter, ett pulver och en vätska. Tabellen nedan visar sammansättningen av komponenterna. Blandningen av komponenterna utlöser en kemisk reaktion. Denna så kallade polymerisering formar en mjuk massa. Massan blir mer och mer far med tiden. Din kirurg avgör när det är rätt tid för applicering av massan på benet. Där härdar massan helt. Dessutom innehåller cementen två antibiotika (gentamicin och klindamycin). Din behandlande kirurg väljer dessa antibiotika för att förhindra en infektion.

COPAL® G+C pro innehåller:

Pulver:		
PMMA-sampolymer	82%	Polymer (pulverkomponent)
Zirkoniumdioxid	10%	Kontrastmedium för röntgen (tillåter visualisering med röntgen, CT eller MRT)
Bensoylperoxid	1%	Kemisk komponent som startar polymeriseringsreaktionen
Gentamicinsulfat	4%	Antibiotika
Klindamycinhydroklorid	3%	Antibiotika
Vätska:		
Metylmetylakrylat	98%	Monomer (flytande komponent)
N,N-dimetyl-p-toluidin	2%	Kemisk komponent som accelererar polymeriseringsreaktionen

Övriga beståndsdelar:

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 24 av 29

- Pulver: klorofyll-kopparkomplex (E141) (Livsmedelsfärg. Förbättrar synligheten av bencementen inom operationsområdet)
- Vätska: klorofyll-kopparkomplex (E141), hydrokinon (kemisk komponent som stabiliserar den kemiska reaktionen)

Bencementen kan innehålla spår av histamin. Dock har inga tillverkningsrester hittats som skulle kunna innebära en risk för dig. Var medveten om att sammansättningstabellen visar innehållsdelarna före blandningen av bencementkomponenterna. Allt metylmetakrylat förbrukas fullständigt när bencementen sätter sig, och den härdade bencementen formas. COPAL® G+C bencement är avsedd för engångsbruk och levereras steril.

3.2.5 Risker och varningar

Kontakta din läkare/kirurg om du tror att du upplever biverkningar. Detta avser biverkningar relaterade till produkten eller dess användning, och även om du bekymrar dig över riskerna. Detta dokument ersätter inte ett besök hos din läkare/kirurg, om det skulle behövas.

Biverkningarna är händelser som är kända när du använder produkten. De kan orsakas av produkten. Kvarstående risker är risker som produktens tillverkare inte har kontroll över. De är till största del relaterade till det kirurgiska ingreppet i allmänhet. Negativa händelser är händelser som kan uppstå vid klinisk undersökning. De kan ha en negativ effekt som till störst del påverkar patienten. Det måste inte finnas ett orsakssamband med produkten.

Heraeus Medical GmbH har en riskhanteringsprocess i enlighet med riktlinjerna för harmoniserad för riskhantering. Det säkerställer att fördelarna med användning av den medicintekniska produkten är större än de möjliga riskerna.

Biverkningar och kvarstående risker med produkten kan ha olika frekvenser. Följande frekvenser av dessa kan vara relevanta:

Mycket vanliga: > 1:1 000
Vanliga: 1:10 000 till 1:1 000
Tillfälliga: 1:100 000 till 1:10 000
Sällsynta: 1:1 000 000 till 1:100 000
Mycket sällsynta:< 1:1 000 000

Som ett exempel: om biverkningen anses vara mycket sällsynt, kommer biverkningen att förekomma vid mindre än 1 av 1 000 000 operationer.

Biverkningar

Följande biverkningar kan uppstå under eller efter operationer.

Mycket sällsynta:

Allergisk reaktion inklusive lokal reaktion eller allergisk chock
Njurinsufficiens
Ben- eller vävnadsförändringar (upplösning av ben eller vävnad, ändringar av benvävnad)
Rodnad av hud eller vävnad, nässelutslag

Kvarstående risker

Följande kvarstående risker kan uppstå under eller efter operationen:

Sällsynta:

Fall eller ökning av blodtrycket, minskad syretillförsel, för snabb eller för långsam hjärtrytm, trombos, emboli, myokardinfarkt, stroke, andningsstillstånd, hjärtstillstånd.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 25 av 29

Mycket vanliga:

Förlust av implantatet på grund av olika orsaker (till exempel: otillräcklig anslutning mellan bencementen, endoprotesen och/eller benet; fall; fraktur nära endoprotesen)

Mycket vanliga:

Bakteriell infektion inklusive infektion av benmärgen och/eller cellulit

Mycket sällsynta:

Känslenedsättning

Blodförlust

Olika längd på benen/armarna, förlust av rörlighetsomfång för den berörda kroppsdel, gångsvårigheter

Vävnadsnekros på grund av värme

Inflammation

Svullnad/ödem

Fibros

Kontakta din läkare/kirurg om du har frågor.

Rapportera biverkningar, kvarstående risker eller negativa händelser

Om du upplever några av dessa biverkningar eller kvarstående risker, eller om du märker några negativa händelser som inte anges i det här dokumentet, ska du genast kontakta din läkare/din kirurg. Du kan också kontakta Heraeus Medical GmbH direkt via följande e-postadress: hm.vigilance.medical@heraeus.com

Varningar och försiktighetsåtgärder

COPAL® G+C bencement innehåller gentamicin och klindamycin, två antibiotika. Det är mycket osannolikt att detta bencement orsakar överdos av gentamicin eller klindamycin därför att det gentamicin och klindamycin som det innehåller till största del stannar kvar i de områden där cementen appliceras. Det leder enbart till låga och kortvariga antibiotikanivåer i resten av kroppen.

Gentamicin kan eventuellt orsaka biverkningar hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter som riskerar att utveckla njursvikt, eller hos patienter som samtidigt får läkemedel som påverkar njurarna. I dessa fall kan din läkare/kirurg rekommendera att övervaka antibiotikanivåerna i ditt blod, samt elektrolyter och njurfunktion.

Klindamycin kan potentiellt öka effekten av muskelavslappande medel.

Andra relevanta säkerhetsaspekter

År 2017 informerade Heraeus Medical GmbH användarna officiellt om korrekt hantering av bencementets förpackning. Företaget fick klagomål om problem som uppstod när påsarna öppnades. Små förseningar i operationstider uppstod.

Heraeus Medical GmbH uppdaterad bruksanvisningen och inkluderade en ny bild för att illustrera den korrekta hanteringen. Information om detta säkerhetsmeddelande till marknaden finns i nationella säkerhetsdatabaser, såsom BfArM, Swissmedic och MHRA.

3.2.6 Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden

COPAL® G+C har funnits på marknaden sedan 1998. Produkten anses vara det senaste inom forskningen om stabil förankring av ledendoprotoser. COPAL® G+C pro kommer att införas på marknaden 2023. Den produkten innehåller det välkända bencementet COPAL® G+C.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 26 av 29

Tillverkaren genomför regelbundet analyser av kliniska data. Källorna till dessa kan vara register över endoprotoser och vetenskapliga publikationer. Dessa aktiviteter kallas för åtgärder inom klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden. De möjliggör att nytta-risk-förhållanden av den medicintekniska produkten kontinuerligt bevisas. Register är databaser som samlar in långtidsresultat efter att produkterna används hos patienter. Dessa databaser kan initieras av statliga myndigheter, medicinska sällskap eller tillverkare. I de flesta fall samlar de in data från sjukhus eller privata praktiker på en regional eller nationell nivå.

Följande kliniska fördelar och utfallsp parametrar är relaterade till användningen av bencement:

- Stabil fixering av endoprotosen med en låg risk för kirurgisk revision. Detta utvärderas på basis av långtidsdata från regionala eller nationella register.
- Förbättring av nedsatt kroppsfunction med en stor patientnöjdhet. Detta utvärderas på basis av data om livskvalitet från register.
- Symptomlindring relaterat till själva operationen med stor patientframgång. Detta utvärderas på basis av data om livskvalitet från register.
- Applicering av bencement i kombination med ett antibiotikum med en låg risk för återinfektion. Detta utvärderas på basis av revisioner som orsakades av infektioner, jämfört med det totala antalet revisioner (baserat på data från register).
- Lokal användning av ett antibiotikum innanför bencementen kan resultera i en låg risk för biverkningar jämfört med oral eller intravenös administrering av antibiotika. Detta utvärderas på basis av klagomål som rapporterats till tillverkaren, utvärdering av databaser och data avseende utveckling av den medicintekniska produkten.

De ovan omnämnda kliniska fördelarna och kliniska utfallsp parametrar är viktiga för att avgöra fördel-risk-förhållandet med COPAL® G+C bencement. Tillverkaren utvärderar hur dessa kliniska fördelar uppnås.

Analysen avslöjade att COPAL® G+C bencement har presterat som förväntat i alla aspekter av de ovan angivna utfallsp parametrarna:

- Stabil fixering analyserades enligt två aspekter: andelen operationer som behövde upprepas (revisionsandel) och andelen endoprotoser som lossnade över tid (aseptisk lossning). Båda andelarna var inom ett intervall som är jämförbart med de senaste forskningsrönen. Exempelvis rapporterades revisionsandelen för COPAL® G+C vara 2,3% för primär höft- och 2,5% för primär knäoperation, vilket är jämförbart med riktmärkesstandarderna (andel för höft: 1,1%–3,2%; andel för knä: 1,5%–4,3%).
- Nedsatt kroppsfunction utvärderades med hjälp av frågeformulär. I dessa har patienter rapporterat hur mycket de har påverkats i sina dagliga aktiviteter. I alla dessa fall var COPAL® G+C jämförbar med de senaste forskningsrönen.
- Symptomlindring utvärderades med hjälp av frågeformulär. I dessa har patienter rapporterat hur mycket bättre deras led var efter operationen. I alla dessa fall var COPAL® G+C jämförbar med de senaste forskningsrönen.
- Antalet upprepade operationer efter en infektion på operationsstället var jämförbar med de senaste forskningsrönen hos patienter som genomgick sin första operation med COPAL® G+C och för kirurgiska revisioner. Det enda undantaget var antalet upprepade operationer orsakade av en infektion vid primära operationer av armbåge, där andelen var något högre än förväntat. Det ska nämnas att många läkare använder COPAL® G+C för den första operationer huvudsakligen hos patienter med många andra hälsoproblem. På grund av det är deras risk för infektioner allmänt högre. Eftersom det inte finns många bencement med två antibiotika såsom COPAL® G+C, ses även bencement med endast ett antibiotikum som det senaste inom forskningen. Men patienter som får ett bencement med endast ett antibiotikum har vanligtvis bättre hälsa.
- COPAL® G+C bencement innehåller antibiotika som också kan administreras intravenöst. Från detta vet vi att för höga mängder kan orsaka allvarliga biverkningar. I en klinisk studie mättes hur höga koncentrationerna av antibiotika som utsöndrats från bencementen kunde bli efter en operation med COPAL® G+C. Resultatet var att värdena förblev långt under de nivåer som kan orsaka allvarliga biverkningar.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 27 av 29

Dessutom har den vetenskapliga litteraturen för COPAL® G+C utvärderats grundligt. Tio kliniska studier identifierades och analyserades. Slutsatsen kan dras att alla data visade fördelaktiga kliniska resultat för COPAL® G+C.

Sammanfattningsvis var andelen framgångsrika förekomster av de kliniska fördelarna jämförbara med eller bättre än senaste forskningsrönen.

Därför bekräftar tillverkaren att fördelarna överväger riskerna vid indikationer för COPAL® G+C pro:

- förankring av endoprotiser med primär artroplastik och revisionsartroplastik i
 - höftoperationer
 - knä
 - fotled
 - axel
 - armbåge

Följande aktiviteter är planerade för att garantera säkerheten och prestandan av COPAL® G+C pro:

- En studie avseende klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden där data om blandnings- och appliceringssystemet COPAL® G+C pro samlas in
- Registeranalys av COPAL® G+C pro för att övervaka säkerheten och prestandan av produkten
- Genomgång av vetenskaplig litteratur för att övervaka säkerheten och prestandan för COPAL® G+C pro
- Myndigheters databaser (negativa händelser och återkallningar) för att övervaka säkerheten för COPAL® G+C pro

Samma aktiviteter utförs för likande produkter för att upptäcka eventuella säkerhets- eller prestandaproblem i ett tidigt skede. Resultaten kommer att sammanfattas i rapporter. Dessa åtgärder kommer att genomföras på årlig basis i samband med kontinuerliga uppdateringar av de kliniska utvärderingarna.

3.2.7 Möjliga diagnostiska och terapeutiska alternativ

Allmän information

Kontakta din läkare/kirurg om du funderar över alternativa behandlingar. Beroende på din individuella situation är två behandlingssätt möjliga. Å ena sidan är konservativ behandling såsom fysioterapi eller smärtmedicin utan operation möjlig. Å andra sidan kan kirurgisk behandling såsom ledoperation med exempelvis höftplastik vara möjlig. Val av behandling beror på ditt specifika tillstånd och din läkares åsikt.

Ledoperation

Om det är möjligt, kommer din läkare/kirurg försöka behandla skadade leder på andra sätt. Om alla andra behandlingsalternativ misslyckas, kan en rekonstruktiv ledoperation vara nödvändig. Det betyder att den hela leden eller enbart delar av leden byts ut mot en endoprote. Ledoperationer med endoprotiser och revisionsoperationer med endoprotiser samt användningen av PMMA-bencement är mycket väletablerade procedurer inom området kirurgisk ledplastik.

PMMA har ofta och framgångsrikt använts för fixering av olika endoprotiser sedan årtionden tillbaka. Idag är PMMA fortfarande det mest använda fixeringsmaterialet vid primära ledoperationer. Procedurer utan cementanvändning har också använts för primära ledoperationer. Nuvarande data kan dock inte fastställa om procedurer utan eller med cement generellt ger bättre resultat vid ledoperationer. Fördelen med cementprocedurer där PMMA används är den långa erfarenheten av detta material. Dessutom känner de flesta ortopediska kirurgerna till användningen av PMMA. Utöver det kan lokala antibiotika användas med bencement. Detta möjliggör förebyggande av infektion hos patienter med risk för infektion. Dessutom sprider bencement rörelsekraften jämnt i benet. Detta är en fördel framför allt hos patienter med svag benmassa. Din läkare/kirurg avgör vilken procedur som bäst passar ditt specifika kliniska tillstånd.

Det finns inga andra behandlingsalternativ än operation för patienter med misstänkt eller bekräftad infektion i den implanterade produkten (så kallade infektioner i prostetiska leder). En sådan revisionsoperation kan antingen bestå

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 28 av 29

av ett steg eller två steg. Operationen med ett steg utförs under ett enda kirurgiskt ingrepp. Kirurgen tar bort den infekterade protesens och bencementen, rengör noggrant operationsstället och sätter dit den nya protesens. En så kallad tvåstegsoperation består av två separata operationer. Under den första operationen tar kirurgen bort den infekterade protesens och bencementen, rengör noggrant operationsstället och sätter dit en temporär utfyllnad. Detta säkerställer lämplig behandling av infektionen. Utfyllnaden ger också ett begränsat rörelseomfång under tiden fram till den andra operationen. Efter att infektionen läkt utförs den andra operationen. Kirurgen tar bort den temporära utfyllnaden och sätter dit en ny permanent protes. Den behandlande kirurgen kommer att välja rätt kirurgiskt tillvägagångssätt i enlighet med patientens situation.

Titel: SSCP COPAL® G+C pro

Dok. nr: 58105

Sida 29 av 29

Referenser

- Abdelaziz, H., von Förster, G., Kühn, K.-D., Gehrke, T., & Citak, M. (2019). Minimum 5 years' follow-up after gentamicin- and clindamycin-loaded PMMA cement in total joint arthroplasty. *Journal of Medical Microbiology*, 68(3), 475–479. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000895>
- Anagnostakos, K., & Sahan, I. (2021). Are Cement Spacers and Beads Loaded with the Correct Antibiotic(s) at the Site of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections? *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(2), 143. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020143>
- Boelch, S. P., Jordan, M. C., Arnholdt, J., Rudert, M., Luedemann, M., & Steinert, A. F. (2017). Loading with vancomycin does not decrease gentamicin elution in gentamicin premixed bone cement. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 28(7), 104. <https://doi.org/10.1007/s10856-017-5915-6>
- Fink, B., Vogt, S., Reinsch, M., & Büchner, H. (2011). Sufficient Release of Antibiotic by a Spacer 6 Weeks after Implantation in Two-stage Revision of Infected Hip Prostheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(11), 3141–3147. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1937-4>
- Gehrke, T., Förster, G., & Frommelt, L. (2001). Pharmacokinetic Study of a Gentamicin/Clindamycin Bone Cement Used in One-stage Revision Arthroplasty (pp. 127–134). https://doi.org/10.1007/978-3-642-59478-6_11
- Jenny, J.-Y., Hamon, M., Klein, S., Reiter-Schatz, A., Rondé-Oustau, C., Boéri, C., Wisniewski, S., & Gaudias, J. (2021). Cement Loaded With High-Dose Gentamicin and clindamycin Reduces the Risk of Subsequent Infection After One-Stage Hip or Knee Arthroplasty Exchange for Periprosthetic Infection: A Preliminary Study. *The Journal of Arthroplasty*, 36(12), 3973–3978. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.08.014>
- Karaglani, M., Tzitzikou, E., Tottas, S., Kougioumtzis, I., Arvanitidis, K., Kolios, G., Chatzaki, E., & Drosos, G. I. (2020). Gentamycin elution from polymethylmethacrylate and bone graft substitute: Comparison between commercially available and home-made preparations. *Journal of Orthopaedics*, 19, 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.11.034>
- Ortola, D. J., Fenga, D., Marcellino, S., Rosi, M., Centofanti, F., & Rosa, M. A. (2017). Peri-Prosthetic Knee Infection Management: Spacers Loaded with Two or Three Antibiotic Agents. *Surgical Infections*, 18(5), 619–624. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.260>
- Sanz-Ruiz, P., Matas-Diez, J. A., Villanueva-Martínez, M., Santos-Vaquinha Blanco, A. D., & Vaquero, J. (2020). Is Dual Antibiotic-Loaded Bone Cement More Effective and Cost-Efficient Than a Single Antibiotic-Loaded Bone Cement to Reduce the Risk of Prosthetic Joint Infection in Aseptic Revision Knee Arthroplasty? *The Journal of Arthroplasty*, 35(12), 3724–3729. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.045>
- Savage, P., McCormick, M., & Al-Dadah, O. (2019). Arthroplasty infection rates in fractured neck of femur: Single vs dual antibiotic cement. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 101(7), 514–518. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0054>
- Sprowson, A. P., Jensen, C., Chambers, S., Parsons, N. R., Aradhyula, N. M., Carluke, I., Inman, D., & Reed, M. R. (2016). The use of high-dose dual-impregnated antibiotic-laden cement with hemiarthroplasty for the treatment of a fracture of the hip. *The Bone & Joint Journal*, 98-B(11), 1534–1541. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B11.34693>
- Tyas, B., Marsh, M., Oswald, T., Refaie, R., Molyneux, C., & Reed, M. (2018). Antibiotic resistance profiles of deep surgical site infections in hip hemiarthroplasty; comparing low dose single antibiotic versus high dose dual antibiotic impregnated cement. *Journal of Bone and Joint Infection*, 3(3), 123–129. <https://doi.org/10.7150/jbji.22192>