

Heraeus

COPAL[®] G+V

Radiopaque revision bone cement
containing Gentamicin and Vancomycin



COPAL® G+V

EN	Instructions for use Working times (Revision status: 2019-08)	5 137
EN (AU)	Note: Applicable in Australia! Instructions for use Working times (Revision status: 2019-12)	9 137
EN (CA)	Note: Applicable in Canada! Instructions for use Working times (Revision status: 2019-08)	13 137
AR	تعليمات الاستخدام أوقات العمل (تاريخ المراجعة 2019-08)	17 137
BG	Инструкции за употреба Време за обработка (Дата на актуализиране на текста: 2019-08)	22 137
CS	Návod k použití Doby zpracování (Poslední revise: 2019-08)	26 137
DA	Brugsanvisning Arbejdstider (Aktualiseret: 2019-08)	30 137
DE	Gebrauchsanweisung Verarbeitungszeiten (Revisionsstand: 2019-08)	34 137
EL	Οδηγίες χρήσης Χρόνοι εργασίας (Ημερομηνία αναθεώρησης: 2019-08)	39 137
ES	Instrucciones de uso Tiempos de manipulación (Última revisión: 2019-08)	44 137
ET	Kasutusjuhend Tööajad (Viimati muudetud: 2019-08)	48 137
FI	Käyttöohje Työstöajat (Revisiostatus: 2019-08)	52 137
FR	Notice d'utilisation Temps de travail (Date de révision: 2019-08)	56 137

FR (CA)	Nota: Applicable au Canada!	
	Notice d'utilisation	60
	Temps de travail	137
	(Date de révision: 2019-08)	
HR	Upute za uporabu	64
	Vremena obrade	137
	(Stanje revizije: 2019-08)	
HU	Használati utasítás	68
	Megmunkálási idők	137
	(Aktualizálás időpontja: 2019-08)	
IT	Istruzioni per l'uso	72
	Tempi di lavorazione	137
	(Ultima revisione: 2019-08)	
LT	Naudojimo instrukcija	76
	Darbo laikas	137
	(Tikrinta: 2019-08)	
LV	Lietošanas instrukcija	80
	Apstrādes laiks	137
	(Pārbaudes statuss: 2019-08)	
NL	Gebruiksaanwijzing	84
	Verwerkingstijden	137
	(Revisiestatus: 2019-08)	
NO	Brugsanvisning	88
	Virketider	137
	(Revisjonsstatus: 2019-08)	
PL	Instrukcja użytkowania	92
	Czasy obróbki	137
	(Ostatnia aktualizacja: 2019-08)	
PT	Instruções de utilização	96
	Fases de aplicação	137
	(Data da última actualização: 2019-08)	
RO	Instrucțiuni de utilizare	100
	Timpi de prelucrare	137
	(Stadiu revizie: 2019-08)	
RU	Инструкция по применению	104
	Временные фазы для смешивания	137
	(Ревизионный статус: 2019-08)	
SK	Návod na použitie	109
	Časy spracovateľnosti	137
	(Posledná revízia textu: 2019-08)	

SL	Navodilo za uporabo Časovne opredelitve (Datum revizije: 2019-08)	113 137
SR	Uputstvo za upotrebu Vremena obrade (Stanje revizije: 2019-08)	117 137
SV	Bruksanvisning Hanteringstider (Revision status: 2019-08)	121 137
TH	คำแนะนำวิธีใช้ เวลาในการใช้งาน (แก้ไขปรับปรุงครั้งสุดท้ายเมื่อ: 2019-08)	125 137
TR	Kullanma Talimatı İşleme süreleri (Bilgilerin son güncellenme tarihi: 2019-08)	129 137
ZH	使用说明书 加工时间 (修订状态: 2019 年 08 月)	第133页 第137页

Properties and Composition

COPAL® G+V bone cement is a fast-curing, cementitious polymethyl methacrylate-based resin for orthopaedic surgery containing the contrast medium zirconium dioxide. Addition of antibiotics gentamicin and vancomycin provides protection against infection due to contamination of the cured cement and contiguous tissue with pathogens sensitive to gentamicin and/or vancomycin.

A pack of **COPAL® G+V** contains one bag of cement powder, to which the antibiotics have been added, and one ampoule of monomer liquid for making the resin.

The packaging for the cement powder is sterile. The outer, non-sterile aluminium protective bag contains a polyethylene-paper pouch, which is sterile on the inside. This pouch contains an additional sterile PE-paper bag that contains the cement powder. Both PE-paper bags have been gamma-sterilised. The brown-glass ampoule with the sterile-filtered monomer liquid is sterile-packed in a single blister sterilised using ethylene oxide.

Microbiological properties

Gentamicin

Mechanism of action

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic. Although the exact mechanism of action has not been fully elucidated, the drug appears to inhibit protein synthesis in susceptible bacteria by binding the 30S subunit of the bacterial ribosome.

Mechanism of resistance

Natural and resulting resistance to gentamicin has been demonstrated in both gram-negative and gram-positive bacteria. Gentamicin resistance may be due to decreased permeability of the bacterial cell wall, alteration in the ribosomal binding site, or the presence of a plasmid-mediated resistance factor which is acquired by conjugation. Plasmid-mediated resistance enables the resistant bacteria to enzymatically modify the drug by acetylation, phosphorylation, or adenylation and can be transferred between organisms of the same or different species. Resistance to other aminoglycosides and several other anti-infectives (e.g. chloramphenicol, sulphonamides, tetracycline) may be transferred on the same plasmid. The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Sensitivity

Listed below the sensitivity spectrum of gentamicin is summarised

- Common susceptible species
 - Aerobic Gram-positive e.g. *Staphylococcus aureus* (methicillin-sensitive)
 - Aerobic Gram-negative e.g. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-positive (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Potentially problematic species that have developed resistance
 - Aerobic Gram-positive e.g. *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobic Gram-negative e.g. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-negative (*P. mirabilis*)

- Inherently resistant species

- Anaerobic Gram-positive e.g. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
- Anaerobic e.g. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Up-to-date data is not available in publications.

Sensitivity is expected in view of earlier sources, references and recommendations for treatment.

² Degree of resistance of more than 50% in at least one region.

³ ICU level of resistance $\geq 10\%$

Vancomycin

Mechanism of action

Vancomycin is a tricyclic glycopeptide antibiotic derived from *Amycolatopsis orientalis*. The primary mode of action of vancomycin is inhibition of cell-wall synthesis. In addition, vancomycin may alter cell membrane permeability and RNA synthesis.

Mechanism of resistance

There is no cross-resistance between vancomycin and other antibiotic classes. Cross-resistance to teicoplanin has been reported. Vancomycin resistant enterococci (VREs) are becoming an increasing problem. Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* is increasingly a problem, and rare isolates with reduced susceptibility to vancomycin can occur. The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Sensitivity

Listed below the sensitivity spectrum of vancomycin is summarised

- Common susceptible species
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Potentially problematic species that have developed resistance
 - *Enterococcus faecium*
- Inherently resistant species
 - Gram-negative microorganisms e.g. *Mycobacteria*, fungi

Ingredients

43.0g **COPAL® G+V** cement powder contains:

0.5g gentamicin (in the form of gentamicin sulphate)

2.0g vancomycin (in the form of vancomycin hydrochloride)

Other ingredients: poly(methyl methacrylate/methacrylate), zirconium dioxide, benzoyl peroxide and colorant E 141.

20 ml monomer liquid contains:

methyl methacrylate, dimethyl-p-toluidine, hydroquinone and colorant E 141.

Composition	
The cement powder contains:	
poly(methyl acrylate, methyl methacrylate)	78 %
zirconium dioxide	14 %
hydrous benzoyl peroxide	1 %
gentamicin sulphate	2 %
Vancomycinhydrochloride	5 %
The monomer liquid contains:	
methyl methacrylate	98 %
N,N-dimethyl-p-toluidine	2 %

Other constituents:

In the cement powder: chlorophyll VIII (colourant E141)
 In the monomer liquid: chlorophyll VIII (colourant E141)
 in an oily solution, hydroquinone.
 The mass ratio is about 30 percent monomer liquid to 70 percent cement powder.

Intended use

COPAL®G+V is a radiopaque, self-curing, cementitious resin which is intended for filling and/or stabilising bone cavities and which allows the permanent fixation of joint endoprostheses. **COPAL®G+V** is coloured green in order to make the cement clearly visible in the surgical field. After setting in the bone cavity the load forces resulting from movement are transferred to the bone via the large surface area of the cement.

Indication

COPAL®G+V is indicated for filling, stabilising or permanently fixing revision joint endoprostheses in surgically cleaned bone cavities which were previously infected by pathogens sensitive to vancomycin and when solely gentamicin-containing cement is considered inadequate or undesirable during single-stage and two-stage replacement procedures.

COPAL®G+V is a revision cement that should only be used if the pathogens responsible for the infection are not sufficiently sensitive to the aminoglycoside antibiotics or combinations of aminoglycoside and lincosamide antibiotics contained in PMMA revision cements.

Prior to using **COPAL®G+V**, it is necessary to ensure that the pathogens responsible for the infection are sensitive to vancomycin.

COPAL®G+V should not be used in infected bone cavities that have not first been surgically cleaned. If an infection is suspected or found, an additional systemic treatment should be considered.

COPAL®G+V has not been assessed with regard to operations on the spine.

Contraindications

COPAL®G+V must not be used in the event of known hypersensitivity to gentamicin, other aminoglycoside antibiotics, vancomycin or any other ingredients of the bone cement.

COPAL®G+V must not be used in the case of severe renal insufficiency.

Since there is no clinical experience with children or adolescents, it is recommended that **COPAL®G+V** not be used.

COPAL®G+V is contraindicated in primary prosthetic implants as it may increase the risk of development of vancomycin resistant bacteria.

Target population

There is very little evidence with children and adolescents, therefore it is not recommended to use **COPAL®G+V**.

If no other option is available, for example with present surgical trauma, the decision whether to use **COPAL®G+V** lies with the attending surgeon.

Target user group

Healthcare professionals in a clinical context.

Side effects

Owing to the gentamicin and vancomycin contained in **COPAL®G+V** side effects may occur which are typical of those substances.

Gentamicin

- Damage to the auditory and vestibular nerves
- Nephrotoxicity
- Rare cases of paraesthesia, tetany and muscle weakness
- Rare cases of allergic reactions (exanthema, urticaria, anaphylactic reactions)

Vancomycin

- Temporary or permanent deterioration of hearing
- Nephrotoxicity (rare cases of nephritis)
- Hypersensitivity reactions with all degrees of severity (e.g. anaphylactoid reaction, including drop in blood pressure, respiratory distress, urticaria and itching)
- Skin rashes on the upper part of the body ("red neck" or "red man" syndrome)
- Pains and spasms in the back and chest muscles
- Rare cases of blood count changes (e.g. agranulocytosis, neutropenia)

Occurrence of these side effects is unlikely because of the very low serum levels reached.

Both gentamicin and vancomycin are potentially nephrotoxic and/or ototoxic. Although the risk of accumulation is low because of the low serum levels, care should be taken and the levels of gentamicin and vancomycin should be monitored in patients with impaired renal function. The same applies to patients with previous neuromuscular disorders (e.g. myasthenia gravis, Parkinson's disease) who should be monitored carefully, in particular if they also have a history of renal insufficiency.

In the case of polymethyl methacrylate bone cements there are often reports of a temporary drop in blood pressure directly after implantation of the bone cement and endoprosthesis. Rare cases have been described in which hypotension was accompanied by anaphylaxia, including anaphylactic shock, cardiac arrest and sudden death.

The following additional adverse effects were observed when using polymethyl methacrylate bone cements: thrombophlebitis, superficial wound infection, deep wound infection, pulmonary embolism, haemorrhage and haematomas, trochanteric bursitis, loosening or displacement of the prosthesis, detachment of the trochanter. Other side effects observed: heterotopic formation of new bone, myocardial infarction, brief cardiac arrhythmia, cerebrovascular incident.

Interactions

Owing to the administration of muscle relaxants and ether the neuromuscular blocking properties of gentamicin and vancomycin may be intensified. However, in view of the very low serum levels this is relatively unlikely in patients with healthy kidneys. The probability of interactions occurring increases in proportion to the serum levels of gentamicin and vancomycin, e.g. in patients with impaired renal function.

Patients who are simultaneously being treated with parenteral aminoglycosides and also vancomycin should be monitored for cumulative toxicity according to clinical indication. One should consider measuring the serum levels of gentamicin and vancomycin.

Simultaneous use of gentamicin and strong diuretics such as ethacrynic acid or furosemide may intensify the ototoxic effect of gentamicin and vancomycin. Diuretics administered intravenously may increase the toxicity of gentamicin and vancomycin by altering the antibiotic concentrations in serum and tissue.

Warnings and precautions

The liquid monomer is highly volatile and flammable. Ignition of monomer fumes caused by use of electrocautery devices in surgical sites near freshly implanted bone cements has been reported. The monomer is also a strong lipid solvent and should not come into direct contact with the body.

When handling the monomer or the cement **COPAL®G+V** it is necessary to wear gloves which provide the necessary protection against penetration of the monomer methyl methacrylate into the skin. Gloves made of three-ply polyethylene, ethylene vinyl alcohol 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 have the supplier of your gloves confirm whether the gloves are suitable for use with **COPAL®G+V**.

The monomer vapours can irritate respiratory passages and eyes and possibly cause damage to the liver. Skin irritations have been described which are due to contact with the monomer.

Manufacturers of soft contact lenses recommend removing the lenses in the presence of damaging or irritant vapours. Since soft contact lenses are permeable to liquids and gases, they should not be worn in the operating theatre if methyl methacrylate is being used.

Before using **COPAL®G+V** the surgeon should be well acquainted with its properties, handling and application during revision arthroplasty. The surgeon is advised to

practice the procedure of mixing, handling and introducing **COPAL®G+V** before use. Detailed knowledge is necessary even if mixing systems and syringes are being used for application of the cement.

Use in patients

The completion of polymerization occurs in the patient and is an exothermic reaction with considerable liberation of heat. Temperatures occurring during the polymerization can be higher than physiological temperatures and may increase above the value for tissue compatibility for a short time. To our knowledge, the long-term effect of the heat produced along with the resulting tissue damage is not known.

Blood pressure, pulse and breathing must be monitored carefully during and directly after introduction of the bone cement. Any significant change in these vital signs must be eliminated without delay by taking appropriate action. When using **COPAL®G+V** for fixation of a total hip endoprosthesis the proximal part of the medullary canal of the femur and the acetabulum should be carefully cleaned, aspirated and dried just before the bone cement is placed. In order to reduce the large pressure rise in the intraosseous space during implantation of the prosthesis it is advisable to provide pressure relief by means of suction drainage for the intraosseous space. In the event of pulmonary or cardiovascular complications it is necessary to monitor blood volume and possibly increase it. In the case of acute respiratory insufficiency anaesthesiological measures should be taken.

Pregnancy and lactation

No sufficient data is available regarding the use of gentamicin and vancomycin in pregnant and lactating women in order to assess a possible health risk. Gentamicin and vancomycin are known to cross the placenta. In animals, neither gentamicin nor vancomycin produced structural malformations in spite of maternal toxicity at high doses. Limited human experience does not point to an increased risk of structural malformations. Ototoxicity and nephrotoxicity in the foetus is a potential hazard, but this has not been confirmed clinically. Cases of irreversible, bilateral, congenital hearing loss have been reported in children after prenatal exposure to streptomycin. Gentamicin and Vancomycin are excreted in small amounts in human breast milk and absorbed by the nursing child. Because of enhanced intestinal permeability in neonates, accumulation and toxicity cannot be excluded. In view of this data, the benefits for the mother should be weighed against the potential risk to the child before using **COPAL®G+V** during pregnancy and lactation.

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 strength of the cement.

Dosage and preparation

After mixing the cement powder with the monomer liquid, a fast-curing ductile dough develops which is introduced to bone cavities for anchorage and/or filling purposes.

COPAL®G+V is coloured green in order to make the cement clearly visible in the surgical field.

A dose is prepared by mixing the entire contents of the bag of cement powder with all the monomer liquid in 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 **COPAL®G+V** should be available before commencing the operation. Each dose is prepared separately. In practice it is very rare for one implantation to require more than four pre-dosed units. Even at these doses only minimal serum levels of gentamicin and vancomycin are to be expected. Perform filling and mixing under sterile conditions.

The non-sterile aluminium protective pouch, the outer polyethylene-paper bag (the exterior of which is non-sterile) and the blister pack of ampoules (the exterior of which is also non-sterile) should be opened by an assistant maintaining sterility. Place the sterile polyethylene-paper bag and the ampoule on a sterile table maintaining asepsis. Open the polyethylene-paper bag and the ampoule under sterile conditions.

Do not open the ampoule over the mixing device to prevent contamination of the cement with glass fragments.

Opening under sterile conditions:



The opening flaps from the bag top assist to detach the foil from the paper.

In order to grip as much of the opening flaps as possible, the side of the paper/foil should be kept between thumb, index and middle finger.

Please use the whole thumb surface to grip foil and paper side and take off each side evenly.

Application

Mixing can be performed by hand or in a vacuum mixing system. Vacuum mixing is regarded as an integral part of state-of-the-art cementing technique.

For the mixing, working and curing times of **COPAL®G+V** refer to the handling charts on the end of instructions for use. Please note that these are stated for guidance only because working time and curing time depend on temperature and humidity, whereby the direct ambient temperatures are important, e.g. of cement powder, monomer liquid, mixing system, bench and hands.

Mixing by hand

Break open the ampoule, pour the monomer liquid into a mixing vessel and add all the cement powder. Then mix carefully for 30s. The result is a homogeneous, green, doughy compound which can be worked when it no longer adheres to the rubber gloves. Application time depends on the temperature of the material and on room temperature.

To ensure adequate fixation the prosthesis should be introduced and held within the time window allowed for working, until the bone cement has set completely. Remove any surplus cement whilst it is still soft.

If additional cement is required during an operation, another bag of cement powder can be mixed with an ampoule of monomer liquid as described above and the mouldable compound resulting must be applied to the cement already applied before the latter has set. Always mix the entire contents of a bag with the entire contents of an ampoule of monomer liquid.

Vacuum mixing system

In order to obtain a bone cement with reduced porosity, the cement powder and monomer liquid are mixed in a vacuum. For this purpose an airtight mixing system has to be used, ensuring that a sufficient vacuum builds up in the mixing vessel quickly (pressure approx. 200mbar absolute). In vacuum mixing the stirring time (30sec) is the same as when mixing without a vacuum. For details of mixing technique refer to the instructions for the mixing system being used.

Storage

Do not store or keep above 25°C (77°F).

Shelf life/sterility

The expiry date is indicated on the folding box, the protective aluminium bag and the inner bag. Do not use **COPAL®G+V** if the date indicated has expired. The monomer is sterilised by filtration in an ampoule which is inside a blister pack sterilised with ethylene oxide gas. The **COPAL®G+V** cement powder has been sterilised by gamma radiation. The contents of unused, opened or damaged packs must not be re-sterilised and must therefore be discarded. If the cement powder has turned distinctly yellow, do not use **COPAL®G+V**.

Disposal

Single components of the bone cement, cured solid material as well as (uncleaned) packaging material must be disposed by following the regulations of the local authorities. Dispose of the polymer component in an authorized waste facility.

The liquid component should be evaporated under a well-ventilated hood or absorbed by an inert material and transferred in a suitable container for disposal.

Properties and Composition

COPAL® G+V bone cement is a fast-curing, cementitious polymethyl methacrylate-based resin for orthopaedic surgery containing the contrast medium zirconium dioxide. Addition of antibiotics gentamicin and vancomycin provides protection against infection due to contamination of the cured cement and contiguous tissue with pathogens sensitive to gentamicin and/or vancomycin.

A pack of **COPAL® G+V** contains one bag of cement powder, to which the antibiotics have been added, and one ampoule of monomer liquid for making the resin.

The packaging for the cement powder is sterile. The outer, non-sterile aluminium protective bag contains a polyethylene-paper pouch, which is sterile on the inside. This pouch contains an additional sterile PE-paper bag that contains the cement powder. Both PE-paper bags have been gamma-sterilised. The brown-glass ampoule with the sterile-filtered monomer liquid is sterile-packed in a single blister sterilised using ethylene oxide.

Microbiological propertiesGentamicin

Mechanism of action

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic. Although the exact mechanism of action has not been fully elucidated, the drug appears to inhibit protein synthesis in susceptible bacteria by binding the 30S subunit of the bacterial ribosome.

Mechanism of resistance

Natural and resulting resistance to gentamicin has been demonstrated in both gram-negative and gram-positive bacteria. Gentamicin resistance may be due to decreased permeability of the bacterial cell wall, alteration in the ribosomal binding site, or the presence of a plasmid-mediated resistance factor which is acquired by conjugation. Plasmid-mediated resistance enables the resistant bacteria to enzymatically modify the drug by acetylation, phosphorylation, or adenylation and can be transferred between organisms of the same or different species. Resistance to other aminoglycosides and several other anti-infectives (e.g. chloramphenicol, sulphonamides, tetracycline) may be transferred on the same plasmid. The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Sensitivity

Listed below the sensitivity spectrum of gentamicin is summarised

- Common susceptible species
 - Aerobic Gram-positive e.g. *Staphylococcus aureus* (methicillin-sensitive)
 - Aerobic Gram-negative e.g. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-positive (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Potentially problematic species that have developed resistance
 - Aerobic Gram-positive e.g. *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobic Gram-negative e.g. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-negative (*P. mirabilis*)

- Inherently resistant species

- Anaerobic Gram-positive e.g. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
- Anaerobic e.g. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Up-to-date data is not available in publications.

Sensitivity is expected in view of earlier sources, references and recommendations for treatment.

² Degree of resistance of more than 50% in at least one region.

³ ICU level of resistance $\geq 10\%$

Vancomycin

Mechanism of action

Vancomycin is a tricyclic glycopeptide antibiotic derived from *Amycolatopsis orientalis*. The primary mode of action of vancomycin is inhibition of cell-wall synthesis. In addition, vancomycin may alter cell membrane permeability and RNA synthesis.

Mechanism of resistance

There is no cross-resistance between vancomycin and other antibiotic classes. Cross-resistance to teicoplanin has been reported. Vancomycin resistant enterococci (VREs) are becoming an increasing problem. Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* is increasingly a problem, and rare isolates with reduced susceptibility to vancomycin can occur. The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Sensitivity

Listed below the sensitivity spectrum of vancomycin is summarised

- Common susceptible species
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Potentially problematic species that have developed resistance
 - *Enterococcus faecium*
- Inherently resistant species
 - Gram-negative microorganisms e.g. *Mycobacteria*, fungi

Ingredients

43.0g **COPAL® G+V** cement powder contains:

0.5g gentamicin (in the form of gentamicin sulphate)

2.0g vancomycin (in the form of vancomycin hydrochloride)

Other ingredients: poly(methyl methacrylate/methacrylate), zirconium dioxide, benzoyl peroxide and colorant E 141.

20 ml monomer liquid contains:

methyl methacrylate, dimethyl-p-toluidine, hydroquinone and colorant E 141.

Composition	
The cement powder contains:	
poly(methyl acrylate, methyl methacrylate)	78 %
zirconium dioxide	14 %
hydrous benzoyl peroxide	1 %
gentamicin sulphate	2 %
Vancomycinhydrochloride	5 %
The monomer liquid contains:	
methyl methacrylate	98 %
N,N-dimethyl-p-toluidine	2 %

Other constituents:

In the cement powder: chlorophyll VIII (colourant E141)
In the monomer liquid: chlorophyll VIII (colourant E141)
in an oily solution, hydroquinone.

The mass ratio is about 30 percent monomer liquid to 70 percent cement powder.

Intended use

COPAL®G+V is a radiopaque, self-curing, cementitious resin which is intended for filling and/or stabilising bone cavities and which allows the permanent fixation of joint endoprostheses. **COPAL®G+V** is coloured green in order to make the cement clearly visible in the surgical field. After setting in the bone cavity the load forces resulting from movement are transferred to the bone via the large surface area of the cement.

Indication

COPAL®G+V is indicated for filling, stabilising or permanently fixing revision joint endoprostheses in surgically cleaned bone cavities which were previously infected by pathogens sensitive to vancomycin and when solely gentamicin-containing cement is considered inadequate or undesirable during single-stage and two-stage replacement procedures.

COPAL®G+V is a revision cement that should only be used if the pathogens responsible for the infection are not sufficiently sensitive to the aminoglycoside antibiotics or combinations of aminoglycoside and lincosamide antibiotics contained in PMMA revision cements.

Prior to using **COPAL®G+V**, it is necessary to ensure that the pathogens responsible for the infection are sensitive to vancomycin.

COPAL®G+V should not be used in infected bone cavities that have not first been surgically cleaned. If an infection is suspected or found, an additional systemic treatment should be considered.

COPAL®G+V has not been assessed with regard to operations on the spine.

Contraindications

COPAL®G+V must not be used in the event of known hypersensitivity to gentamicin, other aminoglycoside antibiotics, vancomycin or any other ingredients of the bone cement.

COPAL®G+V must not be used in the case of severe renal insufficiency.

Since there is no clinical experience with children or adolescents, it is recommended that **COPAL®G+V** not be used.

COPAL®G+V is contraindicated in primary prosthetic implants as it may increase the risk of development of vancomycin resistant bacteria.

Target population

Adult population, predominantly elderly patients with osteoarthritis and patients with trauma.

Target user group

Healthcare professionals in a clinical context.

Side effects

Owing to the gentamicin and vancomycin contained in **COPAL®G+V** side effects may occur which are typical of those substances.

Gentamicin

- Damage to the auditory and vestibular nerves
- Nephrotoxicity
- Rare cases of paraesthesia, tetany and muscle weakness
- Rare cases of allergic reactions (exanthema, urticaria, anaphylactic reactions)

Vancomycin

- Temporary or permanent deterioration of hearing
- Nephrotoxicity (rare cases of nephritis)
- Hypersensitivity reactions with all degrees of severity (e.g. anaphylactoid reaction, including drop in blood pressure, respiratory distress, urticaria and itching)
- Skin rashes on the upper part of the body ("red neck" or "red man" syndrome)
- Pains and spasms in the back and chest muscles
- Rare cases of blood count changes (e.g. agranulocytosis, neutropenia)

Occurrence of these side effects is unlikely because of the very low serum levels reached.

Both gentamycin and vancomycin are potentially nephrotoxic and/or ototoxic. Although the risk of accumulation is low because of the low serum levels, care should be taken and the levels of gentamycin and vancomycin should be monitored in patients with impaired renal function. The same applies to patients with previous neuromuscular disorders (e.g. myasthenia gravis, Parkinson's disease) who should be monitored carefully, in particular if they also have a history of renal insufficiency.

In the case of polymethyl methacrylate bone cements there are often reports of a temporary drop in blood pressure directly after implantation of the bone cement and endoprosthesis. Rare cases have been described in which hypotension was accompanied by anaphylaxia, including anaphylactic shock, cardiac arrest and sudden death.

The following additional adverse effects were observed when using polymethyl methacrylate bone cements: thrombophlebitis, superficial wound infection, deep wound infection, pulmonary embolism, haemorrhage and haematomas, trochanteric bursitis, loosening or displacement of the prosthesis, detachment of the trochanter. Other side effects observed: heterotopic formation of new bone, myocardial infarction, brief cardiac arrhythmia, cerebrovascular incident.

Interactions

Owing to the administration of muscle relaxants and ether the neuromuscular blocking properties of gentamicin and vancomycin may be intensified. However, in view of the very low serum levels this is relatively unlikely in patients with healthy kidneys. The probability of interactions occurring increases in proportion to the serum levels of gentamicin and vancomycin, e.g. in patients with impaired renal function.

Patients who are simultaneously being treated with parenteral aminoglycosides and also vancomycin should be monitored for cumulative toxicity according to clinical indication. One should consider measuring the serum levels of gentamicin and vancomycin.

Simultaneous use of gentamicin and strong diuretics such as ethacrynic acid or furosemide may intensify the ototoxic effect of gentamicin and vancomycin. Diuretics administered intravenously may increase the toxicity of gentamicin and vancomycin by altering the antibiotic concentrations in serum and tissue.

Warnings and precautions

The liquid monomer is highly volatile and flammable. Ignition of monomer fumes caused by use of electrocautery devices in surgical sites near freshly implanted bone cements has been reported. The monomer is also a strong lipid solvent and should not come into direct contact with the body.

When handling the monomer or the cement **COPAL®G+V** it is necessary to wear gloves which provide the necessary protection against penetration of the monomer methyl methacrylate into the skin. Gloves made of three-ply polyethylene, ethylene vinyl alcohol 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 have the supplier of your gloves confirm whether the gloves are suitable for use with **COPAL®G+V**.

The monomer vapours can irritate respiratory passages and eyes and possibly cause damage to the liver. Skin irritations have been described which are due to contact with the monomer.

Manufacturers of soft contact lenses recommend removing the lenses in the presence of damaging or irritant vapours. Since soft contact lenses are permeable to liquids and gases, they should not be worn in the operating theatre if methyl methacrylate is being used.

Before using **COPAL®G+V** the surgeon should be well acquainted with its properties, handling and application during revision arthroplasty. The surgeon is advised to

practice the procedure of mixing, handling and introducing **COPAL®G+V** before use. Detailed knowledge is necessary even if mixing systems and syringes are being used for application of the cement.

Use in patients

The completion of polymerization occurs in the patient and is an exothermic reaction with considerable liberation of heat. Temperatures occurring during the polymerization can be higher than physiological temperatures and may increase above the value for tissue compatibility for a short time. To our knowledge, the long-term effect of the heat produced along with the resulting tissue damage is not known.

Blood pressure, pulse and breathing must be monitored carefully during and directly after introduction of the bone cement. Any significant change in these vital signs must be eliminated without delay by taking appropriate action. When using **COPAL®G+V** for fixation of a total hip endoprosthesis the proximal part of the medullary canal of the femur and the acetabulum should be carefully cleaned, aspirated and dried just before the bone cement is placed. In order to reduce the large pressure rise in the intraosseous space during implantation of the prosthesis it is advisable to provide pressure relief by means of suction drainage for the intraosseous space. In the event of pulmonary or cardiovascular complications it is necessary to monitor blood volume and possibly increase it. In the case of acute respiratory insufficiency anaesthesiological measures should be taken.

Pregnancy and lactation

No sufficient data is available regarding the use of gentamicin and vancomycin in pregnant and lactating women in order to assess a possible health risk. Gentamicin and vancomycin are known to cross the placenta. In animals, neither gentamicin nor vancomycin produced structural malformations in spite of maternal toxicity at high doses. Limited human experience does not point to an increased risk of structural malformations. Ototoxicity and nephrotoxicity in the foetus is a potential hazard, but this has not been confirmed clinically. Cases of irreversible, bilateral, congenital hearing loss have been reported in children after prenatal exposure to streptomycin. Gentamicin and Vancomycin are excreted in small amounts in human breast milk and absorbed by the nursing child. Because of enhanced intestinal permeability in neonates, accumulation and toxicity cannot be excluded. In view of this data, the benefits for the mother should be weighed against the potential risk to the child before using **COPAL®G+V** during pregnancy and lactation.

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 strength of the cement.

Dosage and preparation

After mixing the cement powder with the monomer liquid, a fast-curing ductile dough develops which is introduced to bone cavities for anchorage and/or filling purposes. **COPAL®G+V** is coloured green in order to make the cement clearly visible in the surgical field.

A dose is prepared by mixing the entire contents of the bag of cement powder with all the monomer liquid in 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 **COPAL®G+V** should be available before commencing the operation. Each dose is prepared separately. In practice it is very rare for one implantation to require more than four pre-dosed units. Even at these doses only minimal serum levels of gentamicin and vancomycin are to be expected. Perform filling and mixing under sterile conditions.

The non-sterile aluminium protective pouch, the outer polyethylene-paper bag (the exterior of which is non-sterile) and the blister pack of ampoules (the exterior of which is also non-sterile) should be opened by an assistant maintaining sterility. Place the sterile polyethylene-paper bag and the ampoule on a sterile table maintaining asepsis. Open the polyethylene-paper bag and the ampoule under sterile conditions.

Do not open the ampoule over the mixing device to prevent contamination of the cement with glass fragments.

Opening under sterile conditions:



The opening flaps from the bag top assist to detach the foil from the paper.

In order to grip as much of the opening flaps as possible, the side of the paper/foil should be kept between thumb, index and middle finger.

Please use the whole thumb surface to grip foil and paper side and take off each side evenly.

Application

Mixing can be performed by hand or in a vacuum mixing system. Vacuum mixing is regarded as an integral part of state-of-the-art cementing technique.

For the mixing, working and curing times of **COPAL®G+V** refer to the handling charts on the end of instructions for use. Please note that these are stated for guidance only because working time and curing time depend on temperature and humidity, whereby the direct ambient temperatures are important, e.g. of cement powder, monomer liquid, mixing system, bench and hands.

Mixing by hand

Break open the ampoule, pour the monomer liquid into a mixing vessel and add all the cement powder. Then mix carefully for 30s. The result is a homogeneous, green, doughy compound which can be worked when it no longer adheres to the rubber gloves. Application time depends on the temperature of the material and on room temperature.

To ensure adequate fixation the prosthesis should be introduced and held within the time window allowed for working, until the bone cement has set completely. Remove any surplus cement whilst it is still soft.

If additional cement is required during an operation, another bag of cement powder can be mixed with an ampoule of monomer liquid as described above and the mouldable compound resulting must be applied to the cement already applied before the latter has set. Always mix the entire contents of a bag with the entire contents of an ampoule of monomer liquid.

Vacuum mixing system

In order to obtain a bone cement with reduced porosity, the cement powder and monomer liquid are mixed in a vacuum. For this purpose an airtight mixing system has to be used, ensuring that a sufficient vacuum builds up in the mixing vessel quickly (pressure approx. 200mbar absolute). In vacuum mixing the stirring time (30sec) is the same as when mixing without a vacuum. For details of the mixing technique refer to the instructions for the mixing system being used.

Storage

Do not store or keep above 25°C (77°F).

Shelf life/sterility

The expiry date is indicated on the folding box, the protective aluminium bag and the inner bag. Do not use **COPAL®G+V** if the date indicated has expired. The monomer is sterilised by filtration in an ampoule which is inside a blister pack sterilised with ethylene oxide gas. The **COPAL®G+V** cement powder has been sterilised by gamma radiation. The contents of unused, opened or damaged packs must not be re-sterilised and must therefore be discarded. If the cement powder has turned distinctly yellow, do not use **COPAL®G+V**.

Disposal

Single components of the bone cement, cured solid material as well as (uncleaned) packaging material must be disposed by following the regulations of the local authorities. Dispose of the polymer component in an authorized waste facility.

The liquid component should be evaporated under a well-ventilated hood or absorbed by an inert material and transferred in a suitable container for disposal.

Properties and Composition

COPAL® G+V bone cement is a fast-curing, cementitious polymethyl methacrylate-based resin for orthopaedic surgery containing the contrast medium zirconium dioxide. Addition of antibiotics gentamicin and vancomycin provides protection against infection due to contamination of the cured cement and contiguous tissue with pathogens sensitive to gentamicin and/or vancomycin.

A pack of **COPAL® G+V** contains one bag of cement powder, to which the antibiotics have been added, and one ampoule of monomer liquid for making the resin.

The packaging for the cement powder is sterile. The outer, non-sterile aluminium protective bag contains a polyethylene-paper pouch, which is sterile on the inside. This pouch contains an additional sterile PE-paper bag that contains the cement powder. Both PE-paper bags have been gamma-sterilised. The brown-glass ampoule with the sterile-filtered monomer liquid is sterile-packed in a single blister sterilised using ethylene oxide.

Microbiological propertiesGentamicinMechanism of action

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic. Although the exact mechanism of action has not been fully elucidated, the drug appears to inhibit protein synthesis in susceptible bacteria by binding the 30S subunit of the bacterial ribosome.

Mechanism of resistance

Natural and resulting resistance to gentamicin has been demonstrated in both gram-negative and gram-positive bacteria. Gentamicin resistance may be due to decreased permeability of the bacterial cell wall, alteration in the ribosomal binding site, or the presence of a plasmid-mediated resistance factor which is acquired by conjugation. Plasmid-mediated resistance enables the resistant bacteria to enzymatically modify the drug by acetylation, phosphorylation, or adenylation and can be transferred between organisms of the same or different species. Resistance to other aminoglycosides and several other anti-infectives (e.g. chloramphenicol, sulphonamides, tetracycline) may be transferred on the same plasmid. The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Sensitivity

Listed below the sensitivity spectrum of gentamicin is summarised

- Common susceptible species
 - Aerobic Gram-positive e.g. *Staphylococcus aureus* (methicillin-sensitive)
 - Aerobic Gram-negative e.g. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-positive (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Potentially problematic species that have developed resistance
 - Aerobic Gram-positive e.g. *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobic Gram-negative e.g. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-negative (*P. mirabilis*)
- Inherently resistant species
 - Anaerobic Gram-positive e.g. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobic e.g. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Up-to-date data is not available in publications. Sensitivity is expected in view of earlier sources, references and recommendations for treatment.
- ² Degree of resistance of more than 50% in at least one region.
- ³ ICU level of resistance $\geq 10\%$

VancomycinMechanism of action

Vancomycin is a tricyclic glycopeptide antibiotic derived from *Amycolatopsis orientalis*. The primary mode of action of vancomycin is inhibition of cell-wall synthesis. In addition, vancomycin may alter cell membrane permeability and RNA synthesis.

Mechanism of resistance

There is no cross-resistance between vancomycin and other antibiotic classes. Cross-resistance to teicoplanin has been reported. Vancomycin resistant enterococci (VREs) are increasingly becoming a problem. Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* is an increasing problem, and rare isolates with reduced susceptibility to vancomycin can occur. The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Sensitivity

Listed below the sensitivity spectrum of vancomycin is summarised

- Common susceptible species
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Potentially problematic species that have developed resistance
 - *Enterococcus faecium*
- Inherently resistant species
 - Gram-negative microorganisms e.g. *Mycobacteria*, fungi

Ingredients

43.0g **COPAL® G+V** cement powder contains:

0.5g gentamicin (in the form of gentamicin sulphate)

2.0g vancomycin (in the form of vancomycin hydrochloride)

Other ingredients: poly(methyl methacrylate/methacrylate), zirconium dioxide, benzoyl peroxide and colorant E 141.

20 ml monomer liquid contains:
methyl methacrylate, dimethyl-p-toluidine, hydroquinone and colorant E 141.

Composition	
The cement powder contains:	
poly(methyl acrylate, methyl methacrylate)	78 %
zirconium dioxide	14 %
hydrous benzoyl peroxide	1 %
gentamicin sulphate	2 %
Vancomycinhydrochloride	5 %
The monomer liquid contains:	
methyl methacrylate	98 %
N,N-dimethyl-p-toluidine	2 %

Other constituents:

In the cement powder: chlorophyll VIII (colourant E141)
In the monomer liquid: chlorophyll VIII (colourant E141) in an oily solution, hydroquinone.
The mass ratio is about 30 percent monomer liquid to 70 percent cement powder.

Intended use

COPAL®G+V is a radiopaque, self-curing, cementitious resin which is intended for filling and/or stabilising bone cavities and which allows the permanent fixation of joint endoprostheses. **COPAL®G+V** is coloured green in order to make the cement clearly visible in the surgical field. After setting in the bone cavity the load forces resulting from movement are transferred to the bone via the large surface area of the cement.

Indication

COPAL®G+V is indicated for use in the second stage of a two stage replacement procedure for permanently fixing revision joint endoprostheses in surgically cleaned bone cavities which were previously infected by pathogens sensitive to vancomycin and when solely gentamicin-containing cement is considered inadequate or undesirable, and after the initial infection has been cleared.

COPAL®G+V is a revision cement that should only be used if the pathogens responsible for the infection are not sufficiently sensitive to the aminoglycoside antibiotics or combinations of aminoglycoside and lincosamide antibiotics contained in PMMA revision cements.

Prior to using **COPAL®G+V**, it is necessary to ensure that the pathogens responsible for the infection are sensitive to vancomycin.

COPAL®G+V must not be used in case of active infections. If an infection is suspected or found, an additional systemic treatment should be considered.

COPAL®G+V should not be used in spinal surgeries.

Contraindications

COPAL®G+V must not be used in the event of known hypersensitivity to gentamicin, other aminoglycoside antibiotics, vancomycin or any other ingredients of the bone cement.

COPAL®G+V must not be used in the case of severe renal insufficiency.

Since there is no clinical experience with children or adolescents, it is recommended that **COPAL®G+V** not be used.

COPAL®G+V is contraindicated in primary prosthetic implants as it may increase the risk of development of vancomycin resistant bacteria.

Target population

There is very little evidence with children and adolescents, therefore it is not recommended to use **COPAL®G+V**.

If no other option is available, for example with present surgical trauma, the decision whether to use **COPAL®G+V** lies with the attending surgeon.

Target user group

Healthcare professionals in a clinical context.

Side effects

Owing to the gentamicin and vancomycin contained in **COPAL®G+V** side effects may always occur which are typical of those substances.

Gentamicin

- Damage to the auditory and vestibular nerves
- Nephrotoxicity
- Rare cases of paraesthesia, tetany and muscle weakness
- Rare cases of allergic reactions (exanthema, urticaria, anaphylactic reactions)

Vancomycin

- Temporary or permanent deterioration of hearing
- Nephrotoxicity (rare cases of nephritis)
- Hypersensitivity reactions with all degrees of severity (e.g. anaphylactoid reaction, including drop in blood pressure, respiratory distress, urticaria and itching)
- Skin rashes on the upper part of the body ("red neck" or "red man" syndrome)
- Pains and spasms in the back and chest muscles
- Rare cases of blood count changes (e.g. agranulocytosis, neutropenia)

Occurrence of these side effects is unlikely because of the very low serum levels reached.

Both gentamycin and vancomycin are potentially nephrotoxic and/or ototoxic. Although the risk of accumulation is low because of the low serum levels, care should be taken and the levels of gentamycin and vancomycin should be monitored in patients with impaired renal function. The same applies to patients with previous neuromuscular disorders (e.g. myasthenia gravis, Parkinson's disease) who should be monitored carefully, in particular if they also have a history of renal insufficiency.

In the case of polymethyl methacrylate bone cements there are often reports of a temporary drop in blood pressure directly after implantation of the bone cement and endoprosthesis. Rare cases have been described in which hypotension was accompanied by anaphylaxia, including anaphylactic shock, cardiac arrest and sudden death.

The following additional adverse effects were observed when using polymethyl methacrylate bone cements: thrombophlebitis, superficial wound infection, deep wound infection, pulmonary embolism, haemorrhage and haematomas, trochanteric bursitis, loosening or displacement of the prosthesis, detachment of the trochanter. Other side effects observed: heterotopic formation of new bone, myocardial infarction, brief cardiac arrhythmia, cerebrovascular incident.

Interactions

Owing to the administration of muscle relaxants and ether the neuromuscular blocking properties of gentamicin and vancomycin may be intensified. However, in view of the very low serum levels this is relatively unlikely in patients with healthy kidneys. The probability of interactions occurring increases in proportion to the serum levels of gentamicin and vancomycin, e.g. in patients with impaired renal function.

Patients who are simultaneously being treated with parenteral aminoglycosides and also vancomycin should be monitored for cumulative toxicity according to clinical indication. One should consider measuring the serum levels of gentamicin and vancomycin.

Simultaneous use of gentamicin and strong diuretics such as ethacrynic acid or furosemide may intensify the ototoxic effect of gentamicin and vancomycin. Diuretics administered intravenously may increase the toxicity of gentamicin and vancomycin by altering the antibiotic concentrations in serum and tissue.

Warnings and precautions

The liquid monomer is highly volatile and flammable. Ignition of monomer fumes caused by use of electrocautery devices in surgical sites near freshly implanted bone cements has been reported. The monomer is also a strong lipid solvent and should not come into direct contact with the body.

When handling the monomer or the cement **COPAL®G+V** it is necessary to wear gloves which provide the necessary protection against penetration of the monomer methyl methacrylate into the skin. Gloves made of three-ply polyethylene, ethylene vinyl alcohol 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 have the supplier of your gloves confirm whether the gloves are suitable for use with **COPAL®G+V**.

The monomer vapours can irritate respiratory passages and eyes and possibly cause damage to the liver. Skin irritations have been described which are due to contact with the monomer.

Manufacturers of soft contact lenses recommend removing the lenses in the presence of damaging or irritant vapours. Since soft contact lenses are permeable to liquids and gases, they should not be worn in the operating theatre if methyl methacrylate is being used.

Before using **COPAL®G+V** the surgeon should be well acquainted with its properties, handling and application during revision arthroplasty. The surgeon is advised to

practice the procedure of mixing, handling and introducing **COPAL®G+V** before use. Detailed knowledge is necessary even if mixing systems and syringes are being used for application of the cement.

Use in patients

The completion of polymerization occurs in the patient and is an exothermic reaction with considerable liberation of heat. Temperatures occurring during the polymerization can be higher than physiological temperatures and may increase above the value for tissue compatibility for a short time. To our knowledge, the long-term effect of the heat produced along with the resulting tissue damage is not known.

Blood pressure, pulse and breathing must be monitored carefully during and directly after introduction of the bone cement. Any significant change in these vital signs must be eliminated without delay by taking appropriate action. When using **COPAL®G+V** for fixation of a total hip endoprosthesis the proximal part of the medullary canal of the femur and the acetabulum should be carefully cleaned, aspirated and dried just before the bone cement is placed. In order to reduce the large pressure rise in the intraosseous space during implantation of the prosthesis it is advisable to provide pressure relief by means of suction drainage for the intraosseous space. In the event of pulmonary or cardiovascular complications it is necessary to monitor blood volume and possibly increase it. In the case of acute respiratory insufficiency anaesthesiological measures should be taken.

Pregnancy and lactation

No sufficient data is available regarding the use of gentamicin and vancomycin in pregnant and lactating women in order to assess a possible health risk. Gentamicin and vancomycin are known to cross the placenta. In animals, neither gentamicin nor vancomycin produced structural malformations in spite of maternal toxicity at high doses. Limited human experience does not point to an increased risk of structural malformations. Ototoxicity and nephrotoxicity in the foetus is a potential hazard, but this has not been confirmed clinically. Cases of irreversible, bilateral, congenital hearing loss have been reported in children after prenatal exposure to streptomycin. Gentamicin and Vancomycin are excreted in small amounts in human breast milk and absorbed by the nursing child. Because of enhanced intestinal permeability in neonates, accumulation and toxicity cannot be excluded. In view of this data, the benefits for the mother should be weighed against the potential risk to the child before using **COPAL®G+V** during pregnancy and lactation.

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 strength of the cement.

Dosage and preparation

After mixing the cement powder with the monomer liquid, a fast-curing ductile dough develops which is introduced to bone cavities for anchorage and/or filling purposes. **COPAL®G+V** is coloured green in order to make the cement clearly visible in the surgical field.

A dose is prepared by mixing the entire contents of the bag of cement powder with all the monomer liquid in 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 **COPAL®G+V** should be available before commencing the operation. Each dose is prepared separately. In practice it is very rare for one implantation to require more than four pre-dosed units. Even at these doses only minimal serum levels of gentamicin and vancomycin are to be expected. Perform filling and mixing under sterile conditions.

The non-sterile aluminium protective pouch, the outer polyethylene-paper bag (the exterior of which is non-sterile) and the blister pack of ampoules (the exterior of which is also non-sterile) should be opened by an assistant maintaining sterility. Place the sterile polyethylene-paper bag and the ampoule on a sterile table maintaining asepsis. Open the polyethylene-paper bag and the ampoule under sterile conditions.

Do not open the ampoule over the mixing device to prevent contamination of the cement with glass fragments.

Opening under sterile conditions:



The opening flaps from the bag top assist to detach the foil from the paper.

In order to grip as much of the opening flaps as possible, the side of the paper/foil should be kept between thumb, index and middle finger.

Please use the whole thumb surface to grip foil and paper side and take off each side evenly.

Application

Mixing can be performed by hand or in a vacuum mixing system. Vacuum mixing is regarded as an integral part of state-of-the-art cementing technique.

For the mixing, working and curing times of **COPAL®G+V** refer to the handling charts on the end of instructions for use. Please note that these are stated for guidance only because working time and curing time depend on temperature and humidity, whereby the direct ambient temperatures are important, e.g. of cement powder, monomer liquid, mixing system, bench and hands.

Mixing by hand

Break open the ampoule, pour the monomer liquid into a mixing vessel and add all the cement powder. Then mix carefully for 30s. The result is a homogeneous, green, doughy compound which can be worked when it no longer adheres to the rubber gloves. Application time depends on the temperature of the material and on room temperature.

To ensure adequate fixation the prosthesis should be introduced and held within the time window allowed for working, until the bone cement has set completely. Remove any surplus cement whilst it is still soft.

If additional cement is required during an operation, another bag of cement powder can be mixed with an ampoule of monomer liquid as described above and the mouldable compound resulting must be applied to the cement already applied before the latter has set. Always mix the entire contents of a bag with the entire contents of an ampoule of monomer liquid.

Vacuum mixing system

In order to obtain a bone cement with reduced porosity, the cement powder and monomer liquid are mixed in a vacuum. For this purpose an airtight mixing system has to be used, ensuring that a sufficient vacuum builds up in the mixing vessel quickly (pressure approx. 200mbar absolute). In vacuum mixing the stirring time (30sec) is the same as when mixing without a vacuum. For details of mixing technique refer to the instructions for the mixing system being used.

Storage

Do not store or keep above 25°C (77°F).

Shelf life/sterility

The expiry date is indicated on the folding box, the protective aluminium bag and the inner bag. Do not use **COPAL®G+V** if the date indicated has expired. The monomer is sterilised by filtration in an ampoule which is inside a blister pack sterilised with ethylene oxide gas. The **COPAL®G+V** cement powder has been sterilised by gamma radiation. The contents of unused, opened or damaged packs must not be re-sterilised and must therefore be discarded. If the cement powder has turned distinctly yellow, do not use **COPAL®G+V**.

Disposal

Single components of the bone cement, cured solid material as well as (uncleaned) packaging material must be disposed by following the regulations of the local authorities. Dispose of the polymer component in an authorized waste facility.

The liquid component should be evaporated under a well-ventilated hood or absorbed by an inert material and transferred in a suitable container for disposal.

سلسلة التأثيرات

فيما يلي ملخص لسلسلة تأثيرات الجنتاميسين.

- الفصائل شائعة الحساسية
 - الهوائية موجبة الجرام مثل *Staphylococcus aureus* (methicillin-sensitive)
 - الهوائية سالبة الجرام مثل ¹*Enterobacter*, *Escherichia coli*, ²*Klebsiella*, *Proteus spp*, indol-positive (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*
 - الفصائل التي طُوِّرت مقاومتها والمحتمل إثارتها لمشكلات
 - الهوائية موجبة الجرام مثل *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant), *Staphylococcus epidermidis*²
 - الهوائية سالبة الجرام مثل *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, indol-negative (*P. mirabilis*)
 - فصائل مقاومة بالفطرة
 - اللا هوائية موجبة الجرام مثل، *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*
 - اللا هوائية مثل *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*
- 1 لا تتوفر معلومات حديثة في المنشورات. والحساسية متوقعة في ضوء المصادر والمراجع الأقدم وتوصيات العلاج.
- 2 درجة مقاومة تزيد عن 50% في منطقة واحدة على الأقل.
- 3 مستوى المقاومة بوحدة العناية المركزة $\leq 10\%$

فانكوميسين

آلية العمل

فانكوميسين هو مضاد حيوي ثلاثي الحلقات من الببتيدات السكرية مشتق من بكتيريا الأميكولوتوبسيس الشرقية. آلية العمل الأساسية لفانكوميسين هي تثبيط تصنيع جدران الخلايا. كما يمكن لفانكوميسين تغيير نفاذية غشاء الخلية وتصنيع الحمض النووي الريبي.

آلية المقاومة

لا توجد مقاومة تصالبيه بين فانكوميسين وقات المضادات الحيوية الأخرى. تم الإبلاغ عن مقاومة تصالبيه للتيكوبلانين. وتمثل المُكَرَّات البعويَّة المقاومة لفانكوميسين (VRE) مشكلة متزايدة. كذلك تمثل العقنودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين مشكلة متزايدة، ويمكن أن تظهر مستقرات نادرة ذات حساسية منخفضة من فانكوميسين. قد يختلف انتشار المقاومة الخاصة بالفصائل المختارة اختلافاً جغرافياً، وهناك رغبة في توفير معلومات موضعية عن المقاومة، عند علاج العدوى الحادة بالأخص.

الخواص والتركييب

أُسمنت العظام COPAL® G+V هو راتين أسمنتية سريع التصلُّب مخصص لجراحة العظام، يعتمد على مادة ميثاكريلات البولي ميثيل، ويحتوي على ثاني أكسيد الزركونيوم كوسط تباين. وتوفر إضافة المضادين الحيويين، جنتاميسين وفانكوميسين، حماية من العدوى الناتجة عن تلوث الأسمنت المُتصلَّب والنسج المجاور بمسببات المرض الحساسة للجنتاميسين أو الفانكوميسين أو كليهما.

تحتوي علبه COPAL® G+V على كيس واحد من مسحوق الأسمنت، المُضاف إليه المضادين الحيويين، وأنبوبة بها سائل مونومر لإعداد الراتين.

عبوة مسحوق الأسمنت معقمة. ويحتوي الكيس الواقي الخارجي غير المعقم المصنوع من الألومنيوم على عبوة من ورق البولي إيثيلين المعقمة من الداخل. تحتوي هذه العبوة على كيس إضافي معقم من ورق البولي إيثيلين به مسحوق الأسمنت. وقد خضع الكيسان المطليان بورق البولي إيثيلين للتعقيم بأشعة جاما. الأنبوبة ذات الزجاج البني المحتوية على سائل المونومر المُعقَّم بالترشيح مغلفة ومعقمة في بليستر واحد معقم باستخدام أكسيد الإيثيلين.

الخصائص الميكروبيولوجية

جنتاميسين

آلية العمل

يُعد الجنتاميسين مضاداً حيوياً من فئة الأمينوجليكوسيدات، على الرغم من عدم وضوح آلية عمل العقار وضوحاً كاملاً، يبدو أنه يثبط تصنيع البروتين في البكتيريا الحساسة من خلال الارتباط بوحدة 30S الفرعية الخاصة بالريبوسوم البكتيري.

آلية المقاومة

ظهرت مقاومة الجنتاميسين الطبيعية والناشئة في كل من البكتيريا سالبة الجرام وموجبة الجرام. قد تُعزى مقاومة الجنتاميسين إلى انخفاض نفاذية جدار الخلية البكتيرية أو التغير في موقع الارتباط الريبوسومي أو وجود عامل مقاومة مُتواسط بالبلازميدات مُكتسب بالاقتران. تُمكن المقاومة المُتواسطة بالبلازميدات البكتيرية المقاومة من تعديل العقار إنزيمياً من خلال الأُسْلُطَة أو الفُسْفُتَة أو الأديبيلية (ارتباط أحادي فسفات الأديبوزين بالبروتين ارتباطاً تساهمياً) ويمكن انتقالها بين الكائنات الحية المنتمية للفصيلة نفسها أو لفصائل مختلفة. يمكن انتقال مقاومة الأمينوجليكوسيدات الأخرى والكثير غيرها من مضادات العدوى (مثل الكلورامفينيكول، السلفوناميدات، التتراسايكلينات) من خلال البلازميد نفسه. قد يختلف انتشار المقاومة الخاصة بالفصائل المختارة اختلافاً جغرافياً، وهناك رغبة في توفير معلومات موضعية عن المقاومة، عند علاج العدوى الحادة بالأخص.

سلسلة التآثرات

بعد وضع الأسمنت في التجويف العظمي، تنتقل قوة الحمل الناتجة عن الحركة إلى العظام عبر مساحة السطح الأسمنتي الكبيرة.

فيما يلي ملخص لسلسلة نشاط الفانكوميسين.

- الفصائل شائعة الحساسية
Staphylococcus spp., Streptococcus pneumoniae, –
Streptococcus spp., Corynebacterium spp.,
Enterococcus spp.
- الفصائل التي طُوِّرت مقاومات والمحتمل إثارته لمشكلات
Enterococcus faecium –
- فصائل مقاومة بالفطرة
Mycobacteria, fungi مثل Gram-negative microorganisms –

دواعي الاستخدام

يُستخدم COPAL®G+V في العمليات التصحيحية لملء أو تثبيت أو التثبيت الدائم للبدائل الصناعية المفصليّة الداخلية في التجويّفات العظمية المُتلفّة جراحيًا التي تعرّضت من قِبَل عدوى مسببات الأمراض الحساسة من فانكوميسين، و فقط في حالة اعتبار الأسمنت المحتوي على جنتاميسين غير مناسب أو غير مرغوب فيه خلال إجراءات الاستبدال أحادية المرحلة وثانوية المراحل.

COPAL®G+V هو أسمنت يُستخدم في العمليات التصحيحية فقط في حالة اعتبار مسببات الأمراض المسؤولة عن الإصابة بالعدوى غير حساسة كفاية تجاه المضادات الحيوية الأمينوجليكوسيدية أو مركبات المضادات الحيوية الأمينوجليكوسيدية واللينكوساميدية الموجودة في أسمنت ميثاكريلات البولي ميثيل المستخدم في العمليات التصحيحية.

يجب التأكد من حساسية مسببات الأمراض المسؤولة عن العدوى تجاه فانكوميسين، وذلك قبل استخدام COPAL®G+V. لا يجب استخدام COPAL®G+V في التجويّفات العظمية المصابة بالعدوى التي لم تخضع للتنظيف الجراحي أولاً. في حالة الاشتباه في وجود عدوى أو التأكد من ذلك، يجب دراسة الخضوع لعلاج جهازّي إضافي. لم يُقَيِّم COPAL®G+V فيما يتعلق بالعمليات المُجرّاة على العمود الفقري.

موانع الاستخدام

لا يجب استخدام COPAL®G+V في حالة الإصابة بفرط التحسس تجاه جنتاميسين أو المضادات الحيوية الأمينوجليكوسيدية الأخرى أو فانكوميسين أو أي من مكونات أسمنت العظام الأخرى. لا يجب استخدام COPAL®G+V في حالة الإصابة بقصور كلوي حاد. ونظرًا لعدم وجود خبرة إكلينيكية فيما يتعلق بالأطفال أو المراهقين، فلا يوصى باستخدام COPAL®G+V. يُمنع استخدام COPAL®G+V مع الطعوم الصناعية الأولية حيث قد يزيد ذلك من مخاطر تطور بكتيريا مقاومة لفانكوميسين.

الفئة المستهدفة من الأشخاص

بما أنه ليس هناك دلائل كافية للاستخدام لدى الأطفال والمراهقين، لذا ينصح بعدم استخدام COPAL®G+V. إذا لم يتوافر خيار آخر، على سبيل المثال في حالة وجود رضخ جراحي الجرا ، يرجع قرار استخدام COPAL®G+V إلى الجراح المتواجد.

مجموعة المستخدمين المستهدفة

خبراء في الشؤون الصحية .

الأثار الجانبية

نظرًا لما يحتويه COPAL®G+V من جنتاميسين وفانكوميسين، فقد تحدث آثار جانبية دائمًا، وهو أمر معتاد مع تلك المواد.

المكونات

يحتوي مسحوق COPAL®G+V الأسمنتي ذو الـ 43.0J جم على:
0.5 جم جنتاميسين (في صورة كبريتات الجنتاميسين)
2.0 جم فانكوميسين (في صورة هيدروكلوريد الفانكوميسين)
المكونات الأخرى: بولي (ميثيل ميثاكريلات ميثاكريلات)، ثاني أكسيد الزركونيوم، بيروكسيد البنزويل، عامل التلوين E 141.

يحتوي سائل المونومر ذو الـ 20 مل على:
ميثاكريلات الميثيل، ثنائي ميثيل-ب-تولويدين
(dimethyl-p-toluidine)، هيدروكينون، عامل التلوين E 141.

التركيب	
مسحوق المِلّاط يحتوي على:	
بولي (ميثيل أكريلات، ميثيل ميثاكريلات)	78 %
أكسيد الزركونيوم	14 %
بيروكسيد البنزويل	1 %
سلفات الجنتاميسين	2 %
هيدروكلوريد الفانكوميسين	5 %
السائل الموحود يحتوي على:	
ميثيل ميثاكريلات	98 %
مركب ن،ن-ثنائي ميثيل-ب-تولويدين	2 %

مكونات أخرى:

في مسحوق المِلّاط الكوروفيل الثامن (صبغة E141)
في السائل الموحود: الكوروفيل الثامن (صبغة E141)
في الانحلال الزيتي، هيدروكينون
نسبة كتلة السائل الموحود إلى مسحوق المِلّاط هو 30 إلى 70 كتلة في المئة.

الاستخدام المُخصّص

COPAL®G+V هو راتين أسمنتي ظليل للأشعة ذاتي التصلّب مخصّص لملء، وأو تثبيت التجاويف العظمية ويسمح بالتثبيت الدائم للبدائل الصناعية المفصليّة الداخلية. يتميز COPAL®G+V بلونٍ أخضر لكي يزيد من وضوح الأسمنت في المجال الجراحي.

جنتاميسين

- تضرر الأعصاب السمعية والدهليزية
- سُمِّيَّة للكلى
- حالات نادرة من المَدَل والتَكَزُّر وضعف العضلات
- حالات نادرة من تفاعلات الحساسية (طفح جلدي، شَرَى، تَفَاعُلَات تَأَقِّيَّة)

فانكومييسين

- تدهور مؤقت أو دائم في السمع
- سُمِّيَّة للكلى (حالات نادرة من التهاب الكلى)
- تفاعلات فرط الحساسية بجميع درجات الحدة (مثل التَفَاعُلَات التَأَقِّيَّة، بما في ذلك انخفاض ضغط الدم والأزمات التنفسية والشَرَى والحكة)
- طفح جلدي في الجزء العلوي من الجسم (متلازمة «الرقبة الحمراء» أو «الرجل الأحمر»)
- آلام وتشنجات في عضلات الظهر والصدر
- حالات نادرة من تغير تعداد الدم (مثل ندرة المحببات أو نقص العدلات)

من غير المحتمل حدوث تلك الآثار الجانبية نظرًا لشدة انخفاض مستويات العقار في مصل الدم.

يُعد كل من جنتاميسين وفانكومييسين مسببين محتملين لسُمِّيَّة الكلى وآو الأذن. على الرغم من انخفاض مخاطر التراكم نظرًا لانخفاض مستويات العقار في مصل الدم، يجب توخي الحذر ومراقبة مستويات جنتاميسين وفانكومييسين لدى المرضى المصابون بقصور في وظائف الكلى. وينطبق ذلك أيضًا على المرضى الذين يعانون مسبقًا من اضطرابات عصبية عضلية (مثل الوهن العضلي الشديد أو مرض باركنسون) والذين تجب مراقبتهم بحرص، وبالأخص إن احتوى تاريخهم الطبي على قصور كلوي.

في حالة استخدام أسمنت العظام المصنوع من ميثاكريلات البولي ميثيل، يتم الإبلاغ عادةً عن انخفاض مؤقت في ضغط الدم بعد زرع أسمنت العظام والبديل الصناعي الداخلي مباشرة. وفي حالات نادرة صاحب انخفاض ضغط الدم تَأَق، بما في ذلك الصدمة التأقية والسكتة القلبية والموت المفاجئ. ولحظت الآثار الضارة الإضافية التالية عند استخدام أسمنت العظام المصنوع من ميثاكريلات البولي ميثيل: التهاب الوريد الخثاري، عدوى بجرح سطحي، عدوى بجرح عميق، انصمام رئوي، نزيف وورم دموي، التهاب حويصلة الورك، تحرر أو تحرك البديل الصناعي، انفصال التَمَوُّر. الآثار الجانبية الأخرى الملحوظة: تَكُون عظام جديدة في غير موضعها، احتشاء عضلة القلب، اضطراب قصير في نظم القلب، حدث دماغي وعائي.

التفاعلات

نظرًا لاستخدام مريحيات العضلات والأثير، قد تزداد شدة خصائص الإحصار العصبي للجنتاميسين والفانكومييسين. لكن في ضوء الانخفاض الشديد لمستويات العقار في المصل، لا يُعد ذلك غير محتمل نسبيًا لدى المرضى الذين يتمتعون بكلية صحية. تزداد احتمالية حدوث تفاعلات بالتناسب مع مستويات جنتاميسين وفانكومييسين في المصل. لدى المرضى المصابون بقصور في وظائف الكلى على سبيل المثال.

يجب أن يخضع المرضى الذين يعالجون بالتزامن بالأمينوجليكوسيدات عن طريق الحقن وفانكومييسين أيضًا للمراقبة لمتابعة السمية التراكمية وفقًا للمؤشرات الإكلينيكية. ويجب مراعاة قياس مستويات جنتاميسين وفانكومييسين في المصل.

قد يزيد الاستخدام المتزامن لجنتاميسين ومدرات البول القوية مثل حمض الإيثاكرينيك أو فوروسيميد من شدة أثر جنتاميسين وفانكومييسين السُخِّي للآذن. وقد تزيد مدرات البول التي تَتَّخَذ عن طريق الوريد من سُمِّيَّة جنتاميسين وفانكومييسين من خلال تغيير تراكيزات المضاد الحيوي في المصل والأنسجة.

تحذيرات واحتياطات

إن المونومر السائل متطاير وقابل للاشتعال بشكل كبير. تم الإبلاغ عن اشتعال أبخرة المونومر المنبعثة بسبب استخدام أجهزة الكي الكهربائية في مناطق جراحية قريبة من الإسمنت العظمي المزروع حديثًا. كذلك فإن المونومر مذيب دهون قوي ولا يجب ملامسته للجسم مباشرةً.

عند التعامل مع المونومر أو أسمنت COPAL®G+v، يجب ارتداء قفازات توفر الحماية اللازمة ضد احتراق ميثاكريلات ميثيل المونومر ووصوله للجلا. وقد بُدِّت أن القفازات المصنوعة من البولي إيثيلين ثلاثي الطبقات، والبوليمر المشترك المكون من الكحول الفينيلي والإيثيلين، والبولي إيثيلين، وقفازات Viton® البوليثلين توفر حماية جيدة لفترة طويلة. ولأغراض خاصة بالسلامة، يوصى بارتداء زوجين من القفازات فوق بعضهما البعض، فترتدي قفاز جراحي من البولي إيثيلين فوق زوج داخلي من قفازات اللاتكس الجراحية العادية مثلاً. ولا يُعد استخدام قفازات اللاتكس أو البولي ستيرين-بوتادين وحدها مناسبًا. ويُرجى التأكد من مَوَدِّ القفازات إذا ما كانت القفازات مناسبة للاستخدام مع COPAL®G+v.

البخار الصادر عن المونومر قد يسبب تهيج الجرى التنفسي والعينين وقد يتسبب أيضًا في تضرر الكبد. كما حدثت تهيجات جلدية تعزى إلى التعامل مع المونومر.

يوصى مصنعو العدسات اللاصقة اللينة بنزع العدسات في وجود أبخرة مسببة لأضرار أو تهيج. لا يجب وضع العدسات اللاصقة اللينة في غرفة العمليات في حالة استخدام ميثاكريلات الميثيل، وذلك نظرًا لغازات السوائل والغازات خلالها.

قبل استخدام COPAL®G+v، يجب أن يكون الجراح على علم بخواصه وكيفية التعامل معه وتطبيقه في عمليات راب المفاصل التصحيحية. يُنصح الجراح بالتدريب على مزج COPAL®G+v والتعامل معه ووضعه قبل الاستخدام. يلزم الإلمام بمعلومات مفصلة عن الأسمنت حتى في حالة استخدام أجهزة مزج ومحققات لتطبيقه.

الاستخدام لدى المرضى

يحدث الانتهاء من عملية البلمرة مع المريض وهي تفاعل باعث للحرارة مع إطلاق كبير للحرارة. يمكن أن تكون درجات الحرارة التي تتبع أثناء عملية البلمرة أعلى من درجات الحرارة الفسيولوجية وقد تزيد عن القيمة اللازمة لملاءمة لفترة قصيرة. على حد علمنا، إن التأثير على المدى البعيد للحرارة الناتجة إلى جانب تلف الأنسجة الناتج غير معروف. يجب مراقبة ضغط الدم والنبض والتنفس جيدًا أثناء وضع

أسمنت العظام وبعد ذلك مباشرةً. وينبغي التعامل مع أي تغيير مهم يطرأ على تلك العلامات الحيوية باتخاذ الإجراء المناسب على الفور.

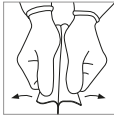
عند استخدام COPAL®G+V لتثبيت بديل صناعي داخلي كامل اللور، يجب تنظيف الجزء الأقرب من القناة النخاعية لعظم الفخذ والحُق وبزّله وتجفيفه جيداً قبل وضع أسمنت العظام مباشرةً. لتقليل الارتقاع الكبير في الضغط في منطقة داخل العظام أثناء زرع البديل الصناعي، ينصح بتخفيف الضغط من خلال النزح المُصنّى لتلك المنطقة. في حالة حدوث مضاعفات رئوية أو وعائية قلبية، من الضروري مراقبة حجم الدم وزيادته إن لزم الأمر. في حالة حدوث قصور تنفسي حاد، يجب اتخاذ الإجراءات التخديرية المناسبة.

وحتى في تلك الجرعات، من المتوقع أن تكون مستويات جنتاميسين وفانكوميسين في المصل في أدناها. يحدث الخلط في ظروف معقمة.

يجب أن يفتح مساعاً يحافظ على التعقيم العبوة الواقية غير المُعقّمة المصنوعة من الألومينيوم والكيس الخارجي من ورق البولي إيثيلين (الجزء الخارجي منه غير مُعقّم) وعبوة الأمبولات البليستر (الجزء الخارجي منها غير مُعقّم أيضاً). ضع كيس ورق البولي إيثيلين المُعقّم والأنبوبة على طاولة مُعقّمة مع الحفاظ على التعقيم. افتح كيس ورق البولي إيثيلين والأنبوبة في ظروف مُعقّمة. لا تفتح الأمبولة فوق جهاز الخلط لتجنب تلوث الملاط (الإسمنت) بالاشطايا الزجاجية.

فتح العبوة في أجواء معقمة:

تساعد طبقات الفتح الموجودة أعلى الكيس على فصل الرقاقة البلاستيك من الورقة. حتى تستطيع مسك أكبر جزء ممكن من طبقات الفتح، يجب وضع جانبي الورقة / الرقاقة البلاستيك بين الإبهام والسبابة وإلصبع الأوسط.



يُرجى استعمال سطح إصبع الإبهام بالكامل لمسك موضع الرقاقة البلاستيك والورقة، ونزع كل جانب من موضعه بالتساوي.

التطبيق

يمكن إجراء المزج يدوياً أو في جهاز مزج خلّائي. يُعد المزج الخلّائي جزءاً لا يتجزأ من تقنيات الأسمنت الحديثة. بالنسبة للمزج، تشير أوقات الاستخدام والتصلّب الخاصة بـ COPAL®G+V إلى مخططات التعامل الموضحة في نهاية تعليمات الاستخدام. يُرجى ملاحظة أنها مخصصة للتوجيه فقط لأن وقت الاستخدام ووقت التصلّب يعتمدان على درجة حرارة ورطوبة مسحوق الأسمنت وسائل المونومر وجهاز المزج ومنصة العمل والأيدي، على سبيل المثال، ولذلك فإن درجة الحرارة المحيطة المباشرة مهمة.

المزج اليدوي

افتح الأنبوبة وتوصّب سائل المونومر في وعاء مزج وأضف مسحوق الأسمنت بالكامل، ثم امزجهم بعناية لمدة 30 ثانية. ستحصل على مركب أخضر متجانس شبيه بالعينين يمكن استخدامه عندما يتوقف عن الالتصاق بالقفازات المطاطية. يتوقف وقت التطبيق على درجة حرارة المادة ودرجة حرارة الغرفة. لضمان التثبيت المناسب، يجب وضع البديل الصناعي وإبقائه ضمن الإطار الزمني المسموح للاستخدام، إلى أن يستقر أسمنت العظام كلياً. تخلص من أي أسمنت زائد بينما لا يزال ليئاً.

في حالة الحاجة إلى استخدام أسمنت إضافي خلال إجراء إحدى العمليات، يمكن مزج كيس آخر من مسحوق الأسمنت مع أنبوية سائل المونومر كما هو موضح أعلاه ويجب تطبيق المركب اللدن الناتج على الأسمنت المطبق بالفعل قبله. امزج جميع محتويات الكيس الواحد مع جميع محتويات أنبوية سائل المونومر دائماً.

الحمل والرضاعة

لا توجد بيانات كافية بشأن استخدام جنتاميسين وفانكوميسين لدى السيدات الحوامل أو المرضعات لتقييم المخاطر الصحية المحتملة. يخرق جنتاميسين وفانكوميسين المشيمة. لا يتسبب جنتاميسين أو فانكوميسين في حدوث تشوهات بنبوية لدى الحيوانات، على الرغم من أن سمم الأم عند تلقي جرعات عالية. ولا تعني الخبرة المحدودة مع البشر زيادة مخاطر حدوث تشوهات بنبوية. تُعد إصابة الجنين بسُميّة الأذن والكلى من المخاطر المحتملة، إلا أن ذلك غير مُؤكّد إكلينيكيّاً. تم الإبلاغ عن حالات فقدان السمع غير القابل للزوال وفقدان السمع الثنائي والولادي لدى الأطفال بعد التعرض للستريptomيسين قبل الولادة. يُفَرِّز جنتاميسين وفانكوميسين بكميات قليلة في لبن الثدي لدى البشر ويتمتصه الرضيع. ونظراً لزيادة النفاذية المعوية لدى الأطفال حديثي الولادة، لا يمكن استثناء التراكم والسُميّة. وفي ضوء هذه البيانات، يجب موازنة فوائد COPAL®G+V للأمام مقابل المخاطر المحتمل تعرض الطفل لها قبل استخدامه خلال الحمل والرضاعة.

التفاعلات

لا ينبغي إضافة المحاليل المائية (مثل تلك المحتوية على مضادات حيوية) إلى أسمنت العظام لما لها من أثر جوهري مُضِر على قوة الأسمنت.

الجرعة والتخصير

بعد مزج مسحوق الأسمنت مع سائل المونومر، تتكون عجينة لدنة سريعة التصلّب توضع في التجويفات العظمية لأغراض خاصة بالتثبيت وأو ملء تلك التجويفات.

يتميز COPAL®G+V بلون أخضر لكي يزيد من وضوح الأسمنت في المجال الجراحي.

تُخصّر الجرعة من خلال مزج جميع محتويات كيس مسحوق الأسمنت مع سائل المونومر الموجود في الأنبوية بكامله. تعتمد كمية عجينة الأسمنت المطلوبة على نوع التدخل الجراحي والتقنية المستخدمة.

ويجب توفير جرعة إضافية واحدة من COPAL®G+V على الأقل قبل بدء العملية. تُخصّر كل جرعة تحضيراً منفصلاً. ومن النادر جداً من الناحية العملية أن تتطلب عملية زرع واحدة أكثر من أربع وحدات محددة الجرعات مسبقاً.

جهاز المزج الخلّائي

للحصول على أسمنت عظام منخفض المسامية، يُمزج مسحوق الأسمنت وسائل المونومر مزجًا خلّائيًا. ولذلك يجب استخدام جهاز مزج كتيّج للهواء لضمان تكوّن خلاء كافٍ في وعاء المزج سريعًا (الضغط المطلق 200 ملليبار تقريبًا). يستغرق المزج الخلّائي وقت التقلّيب (30 ثانية) نفسه المستغرق بالمزج اليدوي. للحصول على معلومات مفصلة عن تقنية المزج، راجع تعليمات جهاز المزج المستخدم.

التخزين

يخزن أو يحفظ في درجة حرارة لا تزيد عن 25 درجة مئوية (77 فهرنهايت).

مدة الصلاحية/التعقيم

تاريخ انتهاء الصلاحية موضح على عبوة الغلاف والكيّس الواقي المصنوع من الألومنيوم والكيّس الداخلي. لا تستخدم COPAL®G+V إذا انقضى تاريخ الصلاحية الموضح. المونومر مُعقم بالترشيح في أنبوبة موضوعة داخل عبوة بليستر معقمة بغاز أكسيد الإيثيلين. مسحوق COPAL®G+V الأسمنتي معقم بأشعة جاما. لا يجب إعادة تعقيم محتويات العبوات غير المستخدمة أو المفتوحة أو المتضررة، وبالتالي يجب التخلص منها. إذا تحول لون مسحوق الأسمنت إلى لون أصفر مميز، لا تستخدم COPAL®G+V.

التخلص من المنتج

ينبغي التخلص من كل مكون من مكونات إسمنت العظام والمواد المعالجة الصلبة، وكذلك مواد التغليف (الملوثة) وفقًا للوائح السلطات المحلية. تخلص من مكونات البوليمر لدى جهة معتمدة للتخلص من القمامة. ينبغي تبخير المكونات السائلة تحت غطاء جيد التهوية أو امتصاصها باستخدام مادة خاملة ثم نقلها في عبوة مناسبة للتخلص منها.

Свойства и състав

Костният цимент **COPAL® G+V** представлява бързотвърдяващ се подобен на цимент изкуствен материал на база на полиметилметакрилат за ортопедична хирургия, съдържащ циркониев диоксид като рентгенологичен контраст. Добавените гентамицин и ванкомицин осигуряват предпазване от инфекции в резултат от бактериална колонизация на втвърдения цимент и прилежащите тъкани от чувствителни на гентамицин или ванкомицин микроорганизми. Една опаковка **COPAL® G+V** съдържа плик с циментов прах, към който са примесени антибиотиките, и една ампула с мономерна течност за приготвяне на изкуствения материал. Циментовият прах е опакован стерилно. Външният нестерилен предпазен плик от алуминий съдържа един плик от полиетилен и хартия, който е стерилен отвътре. В него се намира втори стерилен плик от полиетилен и хартия, който съдържа циментов прах. И двата плика от полиетилен и хартия са стерилизирани с гама-радиация. Ампулата от кафяво стъкло, съдържаща стерилно-филтрираната мономерна течност, е опакована стерилно в един стерилизиран с етиленоксид единичен блистер.

Микробиологични свойства

Гентамицин

Механизъм на действие

Гентамицинът е аминогликозиден антибиотик. Въпреки, че точният механизъм на действие все още не е напълно изяснен, лекарственото вещество явно потиска синтеза на протеини на чувствителните бактерии, като се свързва към 30S-субединицата на бактериалните рибозоми.

Механизъм на резистентност

Доказана е естествена и придобита резистентност към гентамицин, както при грамположителни, така и при грам-отрицателни бактерии. Резистентността към гентамицин може да се обясни евентуално с намален пермеабилитет на бактериалната стена, промяна на мястото на свързване на рибозомите или на наличие на придобит чрез конюгиране плазмидно-предаван фактор на резистентност. Плазмидно-предаваната резистентност позволява на резистентните бактерии да променят ензимно лекарственото вещество чрез ацетилиране, фосфорилиране или аденилиране може да се предава между организми от един и същ или от различни видове. Резистентността срещу други аминогликозиди и много други антибактериални средства (напр. хлорамфеникол, сулфонамиди, тетрациклин) може да се предава посредством същите плазмиди. Честотата на резистентността за определени видове може да е различна в различни региони. По тази причина е необходим информираност за състоянието на резистентността в региона особено при лечение на тежки инфекции.

Спектър на действие

Следва представено обобщение на спектъра на действие на гентамицин.

- Обичайно чувствителни видове
 - Аеробни грамположителни бактерии например *Staphylococcus aureus* (чувствителен към метицилин)
 - Аеробни грамотрицателни бактерии например

Enterobacter, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, индол-позитивни (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Потенциално проблемни видове, които са развили резистентност
 - Аеробни грамположителни бактерии например *Staphylococcus aureus* (резистентни на метицилин), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Аеробни грамотрицателни бактерии например *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, индол-негативни (*P. mirabilis*)
- Естествено резистентни видове
 - Анаеробни грамположителни бактерии например *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Анаеробни бактерии например *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Актуалните данни не са достъпни в публикации. Очакванията за чувствителността се базират на информация от по-стари източници, референтни материали и препоръки за лечение.

² Резистентност над 50% в поне един регион.

³ ICU-степен на резистентност $\geq 10\%$

Ванкомицин

Механизъм на действие

Ванкомицин представлява получен от култури на *Amycolatopsis orientalis* трицикличен гликопептиден антибиотик. Основният механизъм на действие на ванкомицин се състои в потискане на синтеза на клетъчни стени. Освен това ванкомицин може да промени пропускливостта на клетъчните мембрани и синтеза на РНК.

Механизъм на резистентност

Не съществува кръстосана резистентност между ванкомицин и останалите класове антибиотици. Има съобщения за кръстосана резистентност с тейкопанин. Резистентните на ванкомицин ентерококи (*Vancomycinresistente Enterokokken* – VRE) стават все по-сериозен проблем. Все повече метицилин-резистентният *Staphylococcus aureus* е проблем и е възможно да се появят редки изолати с намалена чувствителност срещу ванкомицин. Честотата на резистентността за определени видове може да е различна в различни региони. По тази причина е необходима информираност за състоянието на резистентността в региона особено при лечение на тежки инфекции.

Спектър на действие

Следва представено обобщение на спектъра на действие на ванкомицин.

- Обичайно чувствителни видове
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Видове, които могат да представляват проблем при придобита резистентност
 - *Enterococcus faecium*
- Естествено резистентни видове
 - Грамотрицателни микроорганизми например Микобактерии, гъбички

Съставки

43,0g циментен прах COPAL® G+V съдържа:
0,5g гентамицин (под формата на гентамицин-сулфат)
2,0g ванкомицин (под формата на ванкомицин-хидрохлорид)
Помощни вещества: полиметилметакрилат/полиметакрилат,
циркониев оксид, бензоилпероксид и оцветител E141.

20 ml мономерна течност съдържа:

Метилметакрилат, диметил-р-толуидин, хидрохинон и оцветител E141.

Състав	
Циментовият прах съдържа:	
Поли-(метилакрилат, метилметакрилат)	78 %
Циркониев диоксид	14 %
Бензоил пероксид	1 %
Гентамицин сулфат	2 %
Ванкомицин хидрохлорид	5 %
Мономерната течност съдържа:	
Метилметакрилат	98 %
N, N-диметил-р-толуидин	2 %

Други съставки:

В циментовия прах: Хлорофил VIII (оцветител E141)
Състав на мономерната течност: Хлорофил VIII (оцветител E141) в маслен разтвор, хидрохинон
Съотношението на масите на мономерната течност към циментовия прах е 30 към 70 процента от тегловната маса.

Предназначение

COPAL® G+V е рентгенопозитивен, самовтвърдяващ се подобен на цимент изкуствен материал, който се използва за изпълване и/или стабилизиране на костни кухини и позволяващ постоянно фиксиране на ставни протези. COPAL® G+V е със зелен цвят, за да се вижда цимента в оперативното поле. След втвърдяването в костната кухина, възникващите при движения сили на натоварване, се пренасят на голяма площ върху костта чрез циментовия материал.

Показания

COPAL® G+V е показан за изпълване, стабилизация или перманентно фиксиране на ревизионни ендопротези в хирургично почистени костни кавитети, които преди това са били инфицирани с чувствителни на ванкомицин бактерии, и когато се прецени, че съдържащи само гентамицин цименти са неподходящи или нежелани за използване при едно- или двуетапни ставни замествания.

COPAL® G+V е цимент за ревизионни интервенции, който следва да се използва, само когато причинилите инфекцията микроорганизми не са достатъчно чувствителни към съдържащите се в РММА циментите за ревизионни интервенции аминокликозидни антибиотици или комбинации от аминокликозиди и линкозамиди.

Преди прилагане на COPAL® G+V трябва да се уверите, че причинилите инфекцията микроорганизми са чувствителни към ванкомицин.

COPAL® G+V не трябва да се използва в костни кавитети, които не са почистени хирургично преди това. При съмнение за наличие на инфекция или при доказана инфекция трябва да се има предвид и допълнителна/съпътстваща системна терапия.

Не е правена оценка за употребата на COPAL® G+V при хирургия на гръбначния стълб.

Противопоказания

COPAL® G+V не трябва да се използва при известна свръхчувствителност към гентамицин, други аминокликозидни антибиотици, ванкомицин или някоя от останалите съставки на костния цимент.

COPAL® G+V не трябва да се прилага при тежка бъбречна недостатъчност.

Понеже няма клиничен опит при деца и юноши, употребата на COPAL® G+V деца и юноши не се препоръчва.

COPAL® G+V е противопоказан при първично протезиране, понеже се повишава рискът за развитие на резистентни на ванкомицин бактерии.

Целево население

Не съществуват достатъчно доказателства с деца и младежи, поради което не се препоръчва употребата на COPAL® G+V.

Ако не съществува друг вариант, например при наличието на хирургическа травма, решението дали да се използва COPAL® G+V се взема от лекуващия хирург.

Целева група потребители

Здравни специалисти в клинична среда.

Нежелани реакции

Понеже COPAL® G+V съдържа гентамицин и ванкомицин, винаги може да се развият типични за тези вещества нежелани реакции.

Гентамицин

- Увреждания на слуховия и вестибуларния апарат
- Нефротоксичност
- Рядко алергични, тетания и мускулна слабост
- Рядко алергични реакции (екзантем, уртикария, анафилактични реакции)

Ванкомицин

- Временно или постоянно влошаване на слуха
- Нефротоксичност (рядко нефрит)
- Реакции на свръхчувствителност от всички степени (напр. анафилактични реакции, включително спад на кръвното налягане, задух, уртикария и сърбеж)
- Опадане на косми в горната половина на тялото (синдром на "червеняния врат" или синдром на "червеняща човек")
- Болки и спазми в мускулите на гръба или гърдите
- Рядки промени в кръвната картина (напр. агранулоцитоза, неутропения)

Появата на тези нежелани реакции е малко вероятна с оглед на достигнатите много ниски серумни нива. Както гентамицин, така и ванкомицин са потенциално нефро- и/или ототоксични. Въпреки че опасността от кумулация е много малка поради ниските нива в серума, се препоръчва повишено внимание и при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се направи проверка на нивата на гентамицин и ванкомицин. Това важи и за пациенти с анамнеза

за невромускулни заболявания (напр. миастения гравис, болест на Паркинсон), които трябва да се проследяват внимателно, особено ако при тях има и анамнеза за бъбречна недостатъчност.

При използване на полиметилметакрилатен костен цимент има често съобщения за преходен спад на кръвното налягане непосредствено след имплантацията на костния цимент и ендопротезата.

Има съобщения за редки случаи на хипотония, придружена от анафилаксия, включително анафилактичен шок, спирене на сърдечна дейност и внезапна смърт.

При използване на полиметилметакрилатен костен цимент са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции: тромбоза, повърхностна ранева инфекция, дълбока ранева инфекция, белодробна емболия, кървене и хемоптоз, трохантерен бурсит, разхлабване или дислокация на протезата, откъсване на трохантера. Други наблюдавани нежелани реакции: хетеротопично костно разрастване, миокарден инфаркт, краткотрайни нарушения на сърдечния ритъм, удар.

Взаимодействия

При прилагане на мускулни релаксанти и етер е възможно да се получи засилване на невромускулно-блокиращите свойства на гентамицин и ванкомицин, но това е относително много малко вероятно при пациенти със здрави бъбреци, поради много ниските серумни нива. Вероятността за поява на лекарствени взаимодействия нараства пропорционално със серумните нива на гентамицин и ванкомицин, напр. при пациенти с нарушения на бъбречната функция. Пациенти, на които едновременно се прилагат парентерално аминогликозиди и ванкомицин, трябва да се проследяват, поради опасност от евентуални кумулативни токсични ефекти. Трябва да се има предвид измержане на серумните нива на гентамицин и ванкомицин.

Едновременната употреба на гентамицин и мощни диуретици като етакринова киселина или фуросемид може да засили ототоксичният ефект на гентамицин. При интравенозно прилагане диуретици е възможно повишаване на токсичността на гентамицин и ванкомицин поради промяна на концентрациите на антибиотиките в серума и тъканите.

Предупреждения и предпазни мерки

Течният мономер е силно летлив и запалим. Има съобщения за възпламеняване на мономерни пари, причинено от употребата на електрокаутери в хирургичния полета в близост до прясно имплантирани костни цименти. Мономерът е силен мастен разтворител и не трябва да попада в директен контакт с тялото.

При работа с мономера или цимента COPAL® G+V трябва да се носят ръкавици, които да осигуряват необходимата защита срещу навлизане на метакрилата от мономера в кожата. Ръкавици от трислоен полиетилен, етилен-винилалкохол-кополимер, полиетилен и Viton®/бутил са се доказали с времето като добра защита. За повече безопасност се препоръчва да се поставят по два чифта ръкавици, напр. полиетиленови хирургични ръкавици върху един чифт обикновени хирургични ръкавици от латекс. Използването само на латексови или полистиренбутадиенови ръкавици не е достатъчно.

Доставчикът/производителят трябва да потвърди дали дадени защитни ръкавици са подходящи за употреба при приготвяне и прилагане на COPAL® G+V. Изпаренията от мономера могат да дразнят дихателните

пътници и очите и евентуално да увредят черния дроб.

Описани са раздразнения на кожата, които се предполага, че са свързани с контакт с мономера.

Производителите на меки контактни лещи препоръчват те да се отстраняват при наличие на вредни или дразнещи пари. Понеже меките контактни лещи са пропускливи за течности и газове, те не трябва да се носят в операционната зала, когато там се използва метилметакрилат.

Преди използване на COPAL® G+V операторът трябва да е добре запознат със свойствата му, правилата за работа с него и приложението му при ревизионни артропластики. Препоръчва се преди употреба операторът да е упражнявал цялата процедура по смесване, работа с и нанасяне на COPAL® G+V. Точни познания са необходими и когато за прилагане на цимента се използват системи за смесване и спринцовки.

Приложение на пациенти

Крайната фаза на полимеризацията се осъществява у пациента и представлява екзотермична реакция с освобождаване на значително количество топлина. Температурата, наблюдавана по време на полимеризацията, може да е по-висока от физиологичната температура и да превиши краткотрайно посочената по-горе стойност за тъканна съвместимост. Доколкото ни е известно не са налични данни относно дългосрочното въздействие на образуваната топлина и съответното увреждане на тъканта. По време на и непосредствено след прилагането на цимента трябва да се мониторира внимателно кръвното налягане, пулсът и дишането. Всяка значима промяна на тези витални показатели трябва незабавно да се коригира с подходящи мерки. При прилагане на COPAL® G+V при тотална артропластика на тазобедрена става е необходимо проксималните участъци на костномозъчния канал на фемура и ацетабулумът да се почистят щателно, аспирират и подсушат непосредствено преди нанасяне на костния цимент. За намаляване на значителното покачване на налягането в интраосалното пространство при имплантирането на протезата се препоръчва освобождаване на налягането чрез аспирационен дренаж на интраосалното пространство. В случай на белодробни или сърдечно-съдови усложнения е необходимо мониториране на и евентуално повишаване на обема на кръвта. При остра дихателна недостатъчност трябва да се предприемат анестезиологични действия.

Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от приложението на гентамицин и ванкомицин при бременни и кърмачки, които да позволят оценка на евентуалния риск за здравето. Известно е, че гентамицин и ванкомицин преминават през плацентата. При животни въпреки токсичността за майките при високи дози, нито гентамицин, нито ванкомицин не предизвикват структурни малформации.

Ограничен опит при хора не дава данни за повишен риск от структурни малформации. Ототоксичността и нефротоксичността представляват потенциална опасност за плода, която обаче не е клинично потвърдена. Има съобщения за случаи на необратима, двустранна, вродена загуба на слуха след парентерална експозиция на стрептомицин. Гентамицин и ванкомицин преминават в малки количества в майчиното мляко и така се приемат от кърмачето.

С оглед повишения чревен пермеабилитет при новородени не могат да бъдат изключени кумулиране и токсичност. С

оглед на всички тези данни трябва да се направи преценка на ползите за майката и потенциалните опасности за детето преди приложението на **COPAL®G+V** по време на бременност и периода на кърмене.

Несъвместимости

Не трябва към костния цимент да се примесват водни (напр. антибиотични) разтвори, понеже те намаляват в значителна степен здравината на цимента.

Дозировка и начин на приложение

След смесване на циментовия прах с мономерната течност се образува бързотвърдяваща се пластична маса, която се поставя в костните кухини като прикрепващо и/или изпълващо средство.

COPAL®G+V е със зелен цвят, за да се вижда цимента в оперативното поле.

Една доза се приготвя като се смесят цялото количество циментов прах от един плик с една цяла ампула мономерна течност. Необходимото количество от приготвената тестовидна маса зависи от особеностите на операцията и от използваната техника.

Преди операцията трябва да разполагате с поне една допълнителна доза **COPAL®G+V**. Всяка доза се приготвя отделно. В практиката много рядко се случва да са необходими повече от четири стандартни единични дози за една имплантация. Дори и при такова дозиране се очакват минимални серумни нива на гентамицини и ванкомицини. Смесването се извършва в стерилни условия.

Нестерилната защитна алуминиева обвивка, външният плик от полиетилен и хартията (нестерилен отвън) и блистерната опаковка на ампулите (също нестерилна отвън) трябва да бъдат отворени от асистент при запазване на стерилността на съдържанието им (стерилно). Стерилният плик от полиетилен и хартията и ампулата трябва да бъдат поставени асептично върху стерилна масичка. Стерилният плик от полиетилен и хартията и ампулата трябва да бъдат отворени при стерилни условия.

Не отваряйте ампулата над устройството за смесване, за да се предотврати замърсяване на цимента с парченца стъкло.

Отваряне в стерилни условия:



Свободните краища в горната страна на торбичката спомагат да се отдели ПЕ фолиото от хартията.

За да захванете възможно най-голяма част от свободните краища, трябва да държите хартията/ПЕ фолиото между палеца, показалеца и средния пръст.

Използвайте цялата повърхност на палците, за да захванете ПЕ фолиото и хартията и отлепете равномерно от двете страни.

Приложение

Смесването може да става ръчно или във вакуумна смесителна система. Вакуумното смесване днес е интегрална част от модерните техники с използване на цименти. Времената за смесване, обработка и втвърдяване на **COPAL®G+V** можете да получите от графиките в края на инструкцията за употреба. При това трябва да се отбележи, че те са само ориентировъчни, понеже времената на обработка и втвърдяване зависят от температурата и влажността

и при това температурите в непосредствената околна среда като напр. тези на циментовия прах, мономерната течност, смесителната система, масата и ръцете играят определена роля.

Ръчно смесване

След счупване на ампулата мономерната течност се изсипва в съд за смесване и след това се добавя цялото количество циментов прах. След това сместа се размесва внимателно в продължение на 30 секунди. Образува се хомогенна, зелена, тестовидна маса, която може да се обработва щом спре да лепне по ръкавиците. Продължителността на времето за обработка зависи от температурите на материала и помещението. За да се осигури достатъчно фиксиране, протезата трябва да се постави и държи неподвижно във времеви интервал за обработка, докато костният цимент напълно се втвърди. Излишният цимент следва да се отстрани, докато е още мек.

Ако по време на операцията има нужда от допълнително количество цимент, може да се смесят още един плик с циментов прах и една ампула мономерна течност, по описания по-горе начин. Получената пластична маса трябва да се нанесе върху вече нанесения цимент, преди той да се втвърди. Винаги трябва да се смесват цялото съдържание на един плик с цялото съдържание на една ампула мономерна течност.

Смесване в система за вакуумно смесване

За да се получи костен цимент без поръзности, циментовият прах и мономерната течност се смесват при условия на вакуум. Условие за постигане на това е използването на херметично затворена система и бързото създаване на достатъчен вакуум в камерата за смесване (около 200 mbar абсолютно налягане). За вакуумното смесване важи същото време на разбъркване (30 секунди) както при смесване без вакуум. Подробности за техниката на смесване са посочени в инструкциите за употреба на системата за смесване.

Съхранение

Да не се складира, съответно съхранява над 25°C (77°F).

Срок на годност/Стерилност

Срокът на годност е отбелязан върху картонената опаковка, алуминиевия защитен плик и вътрешния плик. **COPAL®G+V** не трябва да се използва след изтичане на посочената дата. Мономерът е стерилизиран в ампула, която е поставена в стерилизиран с етилендиоксид блистер. Циментовият прах **COPAL®G+V** е стерилизиран с гама-лъчи. Съдържанието на неизползвани, отворени или повредени опаковки не трябва да се стерилизира повторно и съответно трябва да се изхвърли. **COPAL®G+V** не трябва да се използва при поява на жълтеникав отенък на циментовия прах.

Предаване за отпадъци

Отделните компоненти на костния цимент, втвърденият костен цимент и (непочистени) опаковъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните официални разпоредби. Полимерният компонент трябва да се предаде в упълномощено съоръжение за отпадъци. Течният компонент трябва да се изпари под абсорбатор с добра вентилация или да се абсорбира от инертен материал и след това да се прехвърли в подходящ контейнер за отпадъци.

Vlastnosti a složení

Kostní cement **COPAL® G+V** je rychlotvrdnoucí, cementová pryskyřice, založená na polymethylmetakrylátu pro ortopedickou chirurgii, která obsahuje oxid zirkoničitý jako kontrastní médium. Přídavek antibiotik gentamicinu a vankomycinu zajišťuje ochranu proti infekci způsobené kontaminací vytvrzeného cementu a přiléhající tkáně patogeny citlivými na gentamicin a/nebo vankomycin.

Balení **COPAL® G+V** obsahuje jeden sáček cementového prášku, do něhož byla přidána antibiotika, a jednu ampuli kapalného monomeru pro vytváření pryskyřice.

Cementový prášek je sterilně balený. Vnější, nesterilní ochranný sáček obsahuje polyethylenový papírový sáček, který je uvnitř sterilní. V tomto se nachází další sterilní polyethylenový papírový sáček, který obsahuje cementový prášek. Oba polyethylenové papírové sáčky byly sterilizovány gama zářením. Ampule z hnědého skla obsahující sterilní filtrovanou monomernou tekutinu je sterilně zabalena v samostatném balení po jednom, které bylo sterilizováno etylenoxidem.

Mikrobiologické vlastnosti**Gentamicin**

Mechanismus účinku

Gentamicin je aminoglykosidové antibiotikum. Přestože přesný mechanismus účinku nebyl plně objasněn, zdá se, že léčivo inhibuje syntézu citlivých bakterií tím, že váže podjednotku 30S bakteriálního ribozomu.

Mechanismus rezistence

Přirozená i získaná rezistence vůči gentamicinu byla prokázána jak u gramnegativních, tak i u grampozitivních bakterií. Rezistence vůči gentamicinu může být způsobena sníženou permeabilitou bakteriální buněčné stěny, posměněním ribozomálního vazebného místa nebo přítomností faktoru plasmidem mediované rezistence, která se získá konjugací. Plasmidem získaná rezistence umožňuje rezistentním bakteriím enzymaticky modifikovat léčivo acetylací, fosforylací nebo adenylací a lze jej přenášet mezi organismy stejného nebo odlišného druhu. Rezistence vůči jiným aminoglykosidům a některým jiným protinfekčním léčivům (např. chloramfenikol, sulfonamidy, tetracykliny) se může přenést na stejný plasmid. Prevalence rezistence se může geograficky měnit pro vybrané druhy a je žádoucí využívat lokální informace, zvláště při léčbě závažných infekcí.

Spektrum účinnosti

Následující body shrnují spektrum účinnosti gentamicinu.

- Často citlivé druhy
 - Aerobní grampozitivní např. *Staphylococcus aureus* (citlivý na methicillin)
 - Aerobní gramnegativní např. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-pozitivní (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Species, které by mohly představovat problém při získané rezistenci
 - Aerobní gramnegativní např. *Staphylococcus aureus* (rezistentní vůči methicillinu), *Staphylococcus epidermidis*²

– Aerobní grampozitivní např. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-negativní (*P. mirabilis*)

- Inherentně rezistentní druhy
 - Anaerobní grampozitivní např. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobní např. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Nejnovější údaje nejsou v publikacích k dispozici. Citlivost se očekává z pohledu dřívějších zdrojů, odkazů a doporučení k léčbě.
- ² Stupeň rezistence větší než 50 % v nejméně jedné oblasti.
- ³ Hladina ICU rezistence $\geq 10\%$

Vankomycin

Mechanismus účinku

Vankomycin je tricyklické glykopeptidové antibiotikum odvozené z *Amycolatopsis orientalis*. Primární mechanismus účinku vankomycinu spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny. Kromě toho může vankomycin měnit permeabilitu buněčné membrány a syntézu RNA.

Mechanismus rezistence

Neexistuje zkřížená rezistence mezi vankomycinem a třídami jiných antibiotik. Enterokoky rezistentní vůči vankomycinu (VRE) představují stále větší problém. Stále větším problémem je i *Staphylococcus aureus* rezistentní vůči methicillinu a mohou se objevit vzácně izoláty se sníženou vnímavostí vůči vankomycinu. Prevalence rezistence se může geograficky měnit pro vybrané druhy a je žádoucí využívat lokální informace, zvláště při léčbě závažných infekcí.

Spektrum účinnosti

Následující body shrnují spektrum účinnosti vankomycinu.

- Často citlivé druhy
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Species, které by mohly představovat problém při získané rezistenci
 - *Enterococcus faecium*
- Inherentně rezistentní druhy
 - Gramnegativní mikroorganismy např. *Mycobacteria*, *Fungi*

Složky

43,0g cementového prášku **COPAL® G+V** obsahuje: 0,5g gentamicinu (ve formě gentamicin sulfátu), 2,0g vankomycinu (ve formě vankomycin hydrochloridu) Jiné složky: poly(methylmetakrylát/metakrylát), oxid zirkoničitý, benzoylperoxid a barvivo E141.

20ml kapalného monomeru obsahuje: methylmetakrylát, dimethyl-p-toluidin, hydrochinon a barvivo E 141

Složení	
Cementový prášek obsahuje:	
Poly-(metylakrylát, metylmetakrylát)	78%
Oxid zirkoničitý	14%
Benzoylperoxid	1%
Gentamicin sulfát	2%
Vankomycin hydrochlorid	5%
Monomerová tekutina obsahuje:	
Metylmetakrylát	98%
N,N-Dimetyl-p-toluidin	2%

Ostatní součásti:

V cementovém prášku: Chlorofyl VIII (barvivo E141)
V monomerové tekutině: Chlorofyl VIII (barvivo E141)
v olejovém roztoku, hydrochinon
Hmotnostní poměr monomerové tekutiny k cementovému prášku činí 30 až 70 hmotnostních procent.

Způsob použití

COPAL®G+V je RTG kontrastní, samovytvrzovací, cementová pryskyřice, která je určena pro vyplňování a/nebo stabilizaci kostních dutin a která umožňuje trvalou fixaci kostních endoprotéz. **COPAL®G+V** je obarven zeleně, aby byl cement v chirurgickém poli jasně viditelný. Po ztuhnutí v kostní dutině se síly zátěže vyvolané pohybem přenáší na kost prostřednictvím povlaku cementu ve velké ploše.

Indikace

COPAL®G+V je indikován k vyplnění, stabilizaci nebo permanentní fixaci revizních kloubních endoprotéz v chirurgicky vyčištěných kostních dutinách, které byly předtím infikovány patogeny senzitivními na vankomycin a v případě, že cement obsahující výlučně gentamicin se považuje za neadekvátní nebo nežádoucí během jednodobých a dvoudobých výkonů instalace náhrady.

COPAL®G+V je cement pro revize, který by se měl používat pouze, když původci způsobující infekce nejsou dostatečně citliví na antibiotika aminoglykosidy nebo na kombinace aminoglykosidů a linkosidů obsažené v PMMA cementech pro revize.

Před použitím cementu **COPAL®G+V** se musí zjistit, zda jsou původci infekcí citliví na vankomycin.

COPAL®G+V není vhodné používat v infikovaných kostních dutinách, které předtím nebyly chirurgicky vyčištěny. V případě podezření na infekci nebo při prokázané infekci je vhodné zvážit dodatkovou/doprovodnou systémovou léčbu. **COPAL®G+V** nebyl hodnocen v souvislosti s operacemi na páteři.

Kontraindikace

COPAL®G+V se nesmí používat v případě známé přecitlivělosti na gentamicin, jiná aminoglykosidová antibiotika, vankomycin nebo jakékoliv jiné složky kostního cementu.

COPAL®G+V se nesmí používat v případě závažné renální nedostatečnosti.

Protože nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s používáním u dětí a dospívajících, používání **COPAL®G+V** se u nich nedoporučuje.

COPAL®G+V je kontraindikován u primárních protetických implantátů, protože může zvyšovat riziko vzniku bakterií rezistentních na vankomycin.

Cílová populace

O použití u dětí a dospívajících není k dispozici dostatek dokladů, proto se u nich použití cementu **COPAL®G+V** nedoporučuje.

Pokud nebude dostupná žádná jiná možnost, například v případě chirurgického traumatu, rozhodnutí ohledně použití cementu **COPAL®G+V** záleží na ošetřujícím lékaři.

Cílová uživatelská skupina

Zdravotníci v klinické oblasti.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky **COPAL®G+V** kvůli gentamicinu a vankomycinu v něm obsaženým se mohou vždy vyskytnout a jsou pro tyto látky typické.

Gentamicin

- Poškození sluchových a vestibulárních nervů
- Nefrotoxická
- Vzácné případy parestézie, tetanie a svalové slabosti
- Vzácné případy alergických reakcí (exantém, urtikárie, anafylaktické reakce)

Vankomycin

- Dočasné nebo trvalé zhoršení sluchu
 - Nefrotoxická (vzácné případy nefritidy)
 - Hypersenzitivní reakce se všemi stupni závažnosti (např. anafylaktická reakce včetně poklesu krevního tlaku, respiračního stresu, urtikárie a svědění)
 - Kožní vyrážky na horní části těla (syndrom "rudého krku" nebo "rudého muže")
 - Bolesti a spazmy zádočných a hrudních svalů
 - Vzácné případy změn krevního obrazu (např. agranulocytóza, neutropenie)
 - Výskyt těchto nežádoucích účinků je nepravděpodobný kvůli velmi nízkým dosaženým hladinám v séru.
- Jak gentamicin, tak vankomycin jsou potenciálně nefrotoxické a/nebo ototoxické. Přestože je riziko nahromadění nízké díky nízkým hladinám v séru, je nutné postupovat opatrně a hladiny gentamicinu a vankomycinu se musí u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin sledovat. Totéž platí pro pacienty s dřívějšími neuromuskulárními poruchami (např. myasthenia gravis, Parkinsonova nemoc), které je nutno pečlivě sledovat, zvláště pokud mají v anamnéze renální insuficienci.

U polymethylmetakrylátových kostních cementů je často hlášen dočasný pokles krevního tlaku bezprostředně po implantaci kostního cementu a endoprotézy. Byly popsány vzácné případy, kdy hypotenzi doprovázela anafylaxe včetně anafylaktického šoku, srdeční zástavy a náhlého úmrtí. Při používání polymethylmetakrylátových kostních cementů byly pozorovány další nežádoucí účinky: tromboflebitida, superficiální infekce rány, hluboká infekce rány, pulmonální embolismus, krvácení a hematomy, trochanterní buristida,

uvolnění nebo vytlačení protězy, oddělení trochanteru. Další pozorované nežádoucí účinky: tvorba nové heterotopické kosti, infarkt myokardu, krátká srdeční arytmie, cerebrovaskulární příhoda.

Interakce

Při podání svalových relaxancií a etheru se mohou zintenzivnit neuromuskulární blokační vlastnosti gentamicinu a vankomycinu. S ohledem na velmi nízké sérové hladiny je to u pacientů se zdravými ledvinami relativně nepravděpodobné. Pravděpodobnost vzniku interakcí roste poměrně k sérovým hladinám gentamicinu a vankomycinu, např. u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

Pacienty současně léčené parenterálními aminoglykosidy a vankomycinem je nutno sledovat s ohledem na kumulativní toxicitu podle klinické indikace. Zvažte nezbytnost měření sérových hladin gentamicinu a vankomycinu.

Současné používání gentamicinu a silných diuretik, například kyseliny ethakrynové nebo furosemidu, může zintenzivnit ototoxický účinek gentamicinu a vankomycinu. Diuretika podávaná intravenózně mohou zvyšovat toxicitu gentamicinu a vankomycinu změnou koncentrací v séru a tkáni.

Varování a bezpečnostní opatření

Kapalný monomer je vysoce těkavý a hořlavý. Byly hlášeny případy vznícení monomerových výparů způsobeného používáním elektrokoaterů v operačním poli blízko čerstvě implantovaného kostního cementu. Monomer je rovněž silným rozpouštědlem lipidů a neměl by přijít do styku s tělem.

Při nakládání s monomernem nebo cementem **COPAL®G+V** je nezbytné nosit rukavice zajišťující nezbytnou ochranu proti proniknutí metylmetakrylátového monomeru do kůže. Rukavice vyrobené z trojvrstevnatého polyetylenu, etylénvinyl-alkoholového kopolymeru, rukavice z polyethylénu a Viton®butylu potvrdily svoji dobrou ochranu při dlouhodobém používání. V zájmu bezpečnosti se doporučuje nosit dva páry rukavic na sobě, např. jeden pár polyetylenových chirurgických rukavic přes vnitřní pár standardních latexových chirurgických rukavic.

Nechte si od dodavatele rukavic potvrdit, že rukavice vámi používané jsou vhodné pro práci s **COPAL®G+V**.

Výpary monomeru mohou dráždit dýchací cesty a oči, mohou způsobit i poškození jater. Bylo popsáno podráždění kůže, které je způsobeno stykem s monomernem.

Výrobci měkkých kontaktních čoček doporučili čočky z oka vyjmout za přítomnosti škodlivých či dráždivých výparů. Protože jsou měkké kontaktní čočky propustné pro kapalinu a plyny, nesmí se nosit na operačním sále, kde se používá metylmetakrylát.

Před použitím **COPAL®G+V** by se měl chirurg dobře seznámit s jeho vlastnostmi, způsobem nakládání s ním a používáním během revizní artroplastiky. Doporučujeme, aby si chirurg před použitím nacvičil postup míchání **COPAL®G+V**, nakládání s ním a jeho zavádění. Podrobné znalosti jsou nezbytné i v případě, že se k aplikaci cementu používají míchací systémy a injekční stříkačky.

Použití u pacientů

K dokončení polymerace dochází u pacienta a jedná se o exotermickou reakci se značným uvolněním tepla. Teploty vyskytující se v průběhu polymerace mohou být vyšší, než fyziologické teploty a na krátkou dobu se mohou zvyšovat

nad hodnotu pro tkáňovou slučitelnost. Pokud je nám známo, dlouhodobý účinek vyrobeného tepla spolu s následným poškozením tkáně není znám.

Během zavádění kostního cementu a bezprostředně poté se musí pečlivě sledovat krevní tlak, srdeční pulz a dýchání. Jakákoliv významná změna těchto vitálních funkcí se musí neprodleně eliminovat vhodným opatřením. Při použití **COPAL®G+V** k fixaci celkové kyčelní endoprotězy je zapotřebí důkladně vyčistit, odsát a vysušit proximální část medulárního kanálu femuru a acetabula bezprostředně před umístěním kostního cementu. Pro snížení velkého nárustu tlaku v intraoseálním prostoru během implantace protězy se doporučuje zajistit uvolnění tlaku odsávací drenáží pro intraoseální prostor. V případě pulmonálních či kardiovaskulárních komplikací je nezbytné sledovat krevní objem a případně jej zvýšit. V případě akutní respirační insuficience se musí přijmout anesteziologická opatření.

Těhotenství a kojení

Ohledně používání gentamicinu a vankomycinu u těhotných a kojících žen s cílem vyhodnotit možná zdravotní rizika není k dispozici dostatek údajů. Je známo, že gentamicin a vankomycin prochází placentou. U zvířat ani gentamicin a ani vankomycin nevytvářel strukturální malformace navzdory toxicitě pro matku ve vysokých dávkách.

Omezené zkušenosti s používáním u lidí nenaznačují na zvýšené riziko strukturálních malformací.

Ototoxicity a nefrotoxicity u plodu představuje potenciální nebezpečí, ale nebyla klinicky potvrzena. U dětí bylo hlášeno případy ireverzibilní, bilaterální vrozené ztráty sluchu po prenatální expozici streptomycinu. Gentamicin a vankomycin se vylučují v malých množstvích do mateřského mléka a kojeneček je vstřebává.

Protože u novorozenců dochází ke zvýšené intestinální permeabilitě, akumulaci a toxicitu nelze vyloučit. S ohledem na tyto údaje je zapotřebí zvážit prospěch pro matku vůči potenciálnímu riziku pro dítě před použitím **COPAL®G+V** během těhotenství a kojení.

Inkompatibility

Do kostního cementu se nesmí přidávat vodné roztoky (např. roztoky obsahující antibiotika), protože mohou mít značný nepříznivý vliv na pevnost cementu.

Dávkování a příprava

Po smíchání cementového prášku s kapalným monomernem se vytvoří rychlotvrdnoucí tvárná kaučukovitá těstovitá směs, která se zavádí do kostních dutin k ukotvení a/nebo vyplnění.

COPAL®G+V je obarven zeleně, aby byl cement v chirurgickém poli jasně viditelný.

Dávka se připraví smícháním celého obsahu sáčku cementového prášku s kapalným monomernem v ampuli. Množství potřebné kaučukovité těstovité směsi závisí na konkrétním chirurgickém zásahu a na použité technice.

Před zahájením operace musí být k dispozici nejméně jedna další dávka **COPAL®G+V**. Každá dávka se připravuje samostatně. V praxi se stává velmi vzácně, aby jedna implantace vyžadovala více než čtyři předem nadávkované jednotky. I v těchto dávkách se očekává, že gentamicin a vankomycin budou dosahovat jen minimálních hladin v séru. Smíchání provádějte za sterilních podmínek.

Asistent by měl otevřít při zachování sterility nesterilní hliníkový ochranný vak, vnější sáček z papíru potaženého polyetylénem (jeho vnější povrch je nesterilní) a blistrové balení s ampulemi (vnější povrch je rovněž nesterilní). Vložte sterilní sáček z papíru potaženého polyetylénem a ampule na sterilní stůl při zachování asepse. Otevřete sáček z papíru potaženého polyetylénem a ampuli za sterilních podmínek. Neotvírejte ampuli nad míchacím systémem, aby se předešlo kontaminaci cementu kousky skla.

Otevření za sterilních podmínek:



Otevírací chlopně na horní straně sáčku slouží k oddělení fólie od papíru. Abyste uchopili co největší část otevírací chlopně, držte stranu s papírem/fólií mezi palcem, ukazováčkem a prostředníčkem. Při uchopení části s fólií a papírem využijte celou plochu palce a obě strany od sebe rovnoměrně oddělte.

Použití

Míchání lze provádět ručně nebo ve vakuovém míchacím systému. Vakuové míchání se považuje za nedílnou součást nejnovější cementační techniky.

Doby pro míchání, zpracování a vytvrzování **COPAL®G+V** jsou uvedeny v manipulačních diagramech na další stránce. Nezapomeňte, že údaje v nich uvedené jsou pouze orientační, protože doby zpracování a tuhnutí závisí na teplotě a vlhkosti a současně hrají důležitou roli teploty bezprostředního okolí, např. cementového prášku, kapalného monomeru, míchacího systému, pracovní plochy a rukou.

Ruční míchání

Odlomením otevřete ampuli, nalijte kapalný monomer do míchací nádoby a přidejte všechny práškový cement. Pak pečlivě míchejte 30 sekund. Výsledkem je homogenní, zelená, kačukovitá cementová směs, kterou lze zpracovávat, dokud neuplývá na gumových rukavicích. Doba aplikace závisí na teplotě materiálu a na teplotě místnosti. Pro zajištění adekvátní fixace je zapotřebí protězu zavést a držet v časovém intervalu povoleném pro zpracování, dokud kostní cement zcela neztvrdne. Jakýkoliv přebytečný cement odstraňte, dokud je měkký.

Pokud bude během operace zapotřebí další cement, lze smíchat další sáček práškového cementu s ampulí kapalného monomeru, jak je to uvedeno shora, a výslednou tvárnou sloučeninu musíte vnést do již použitého cementu dříve, než druhá dávka ztuhne. Vždy smíchejte celý obsah sáčku s celým obsahem ampule kapalného monomeru.

Vakuový míchací systém

Pro získání kostního cementu se sníženou porositou se cementový prášek a kapalný monomer míchají ve vakuu. Za tímto účelem se musí použít vzduchotěsný míchací systém, který rychle zajistí vznik dostatečného vakuu v míchací nádobě (tlak přibližně 200 mbar absolutních). Při vakuovém míchání je doba míchání (30 sekund) stejná jako při míchání bez vakuu. Podrobnosti o technice míchání naleznete v pokynech pro použitý míchací systém.

Uchovávaní

Uchovávejte při teplotě do 25°C (77°F).

Doba použitelnosti/sterilita

Doba použitelnosti je vyznačena na papírové skládačce, ochranném hliníkovém sáčku a vnitřním sáčku. Nepoužívejte **COPAL®G+V**, pokud uplynulo vyznačené datum. Monomer je sterilizován filtrací v ampuli, která je uvnitř blistrového obalu sterilizovaného plynným etylénoxidem. Cementový prášek **COPAL®G+V** byl sterilizován zářením gama. Obsah nespotřebovaných, otevřených nebo poškozených sáčků se nesmí opakovaně sterilizovat, a musí se proto zlikvidovat. Pokud se barva cementového prášku změní na výrazně žlutou, **COPAL®G+V** nepoužívejte.

Likvidace

Jednotlivé součásti kostního cementu, vytvrzený kostní cement a (nevyčištěné) obalové materiály je nutno zlikvidovat podle lokálních úředních předpisů. Polymerovou součást zlikvidujte v autorizovaném zařízení pro zpracování odpadů. Kapalnou součást je nutné odpařit v dobře větrané digestoři nebo absorbovat pomocí inertního materiálu a přenést do vhodné nádoby pro likvidaci.

Egenskaber og sammensætning

COPAL®G+V-knoglecement er en hurtighærdende, cementbaseret, polymethylmethacrylatbaseret resin til ortopædkirurgi, der indeholder zirkoniumdioxid som røntgenkontrastmiddel. Tilsættelse af antibiotikaerne gentamicin og vancomycin beskytter mod infektion, der kan opstå ved kontaminering af den hærdede cement og det tilstødende væv med patogener, der er følsomme over for gentamicin og/eller vancomycin.

En pakke med **COPAL®G+V** indeholder en pose cementpulver med de tilsatte antibiotika, og en ampul monomervæske til at fremstille resin.

Cementpulveret er emballeret i en steril forpakning. Den ydre, ikke-sterile beskyttende aluminium-indpakning indeholder en polyethylen-papirpose, som er steril indvendig. Inde i denne pose er der endnu en steril polyethylen-papirpose, som indeholder cementpulveret. Begge polyethylen-poser er blevet steriliseret med gammastråling. Den brune glasampul med den steriliserede, flydende monomer er emballeret i ethylenoxid-steriliseret enkeltblister, som ligeledes er emballeret steril.

Mikrobiologiske egenskaber**Gentamicin****Virkningsmekanisme**

Gentamicin er et aminoglycosid-antibiotikum. Selvom den nøjagtige virkningsmekanisme endnu ikke er fuldt belyst, synes det at være tilfældet, at lægemidlet hæmmer proteinsyntesen i følsomme bakterier ved binding til 30S-underenheden på bakterieribosomen.

Resistensmekanisme

Der er blevet påvist naturlige og resulterende resistens over for gentamicin i både gram-negative og gram-positive bakterier. Gentamicin-modstand kan skyldes nedsat permeabilitet i bakteriens cellevæg, ændring af ribosombindingsstedet eller tilstedeværelse af plasmidmediert resistensfaktor, som opstår ved konjugation. Plasmidmediert resistens gør de resistente bakterier i stand til enzymatisk at ændre lægemidlet ved acetylering, fosforylering eller adenylering, og de kan overføres fra organisme til organisme inden for samme eller på tværs af forskellige arter. Resistens over for aminoglycosider og adskillige andre antiinfektiva (f.eks. chloramphenicol, sulphonamid, tetracyclin) kan overføres på samme plasmid. Prævalensen af resistens kan variere geografisk for de udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens er derfor nyttig, især ved behandling af alvorlige infektioner.

Virkningsspektrum

Efterfølgende findes en oversigt over virkningsspektrummet for gentamicin.

- Almindeligt modtagelige arter
 - Aerobe gram-positive bakterier, f.eks. *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom)
 - Aerobe gram-negative bakterier, f.eks. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol-positive (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem
 - Aerobe gram-positive bakterier, f.eks. *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobe gram-negative bakterier, f.eks. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol-negative (*P. mirabilis*)
 - Inhærent resistente arter
 - Anaerob gram-positive bakterier, f.eks. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobe bakterier, f.eks. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ De seneste data er ikke tilgængelige i publikationer. Sensitivitet forventes at være beskrevet i tidligere kilder, henvisninger og anbefalinger om behandling.
- ² Grad af resistens på mere end 50% inden for mindst en region.
- ³ ICU-resistensniveau $\geq 10\%$

Vancomycin**Virkningsmekanisme**

Vancomycin er et tricyclic glycopeptid-antibiotikum, der er udledt fra *Amycolatopsis orientalis*. Den primære virkningsmekanisme fra vancomycin består i at hæmme cellevægs-syntesen. Desuden kan vancomycin ændre cellemembranens gennemtrængelighed og RNA-syntesen.

Resistensmekanisme

Der er ingen krydsresistens mellem vancomycin og andre antibiotikaklasser. Der er blevet rapporteret om krydsresistens over for teicoplanin. Vancomycin-resistente enterococci (VREs) er i stigende grad et problem. Methicillinresistent *Staphylococcus aureus* er i stigende grad et problem, og sjældne isolater med nedsat modtagelighed over for vancomycin kan forekomme. Prævalensen af resistens kan variere geografisk for de udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens er derfor nyttig, især ved behandling af alvorlige infektioner.

Virkningsspektrum

Efterfølgende findes en oversigt over virkningsspektrummet for vancomycin.

- Almindeligt modtagelige arter
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem
 - *Enterococcus faecium*
- Inhærent resistente arter
 - Gram-negative mikroorganismer, f.eks. *Mycobacteria*, fungi

Indholdsstoffer

43,0g **COPAL®G+V** cementpulveret indeholder:

0,5g gentamicin (i form af gentamicin-sulphat)

2,0g vancomycin (i form af vancomycin-hydrochlorid)

Andre indholdsstoffer: poly(methyl methacrylat)/met-hacrylat, zirkondioxid, benzoylperoxid og farvestof E141.

20 ml monomer-væske indeholder:
methyl-methacrylat, dimethyl-p-toluidin, hydroquinon og farvestof E141.

Sammensætning	
Cementpulveret indeholder:	
Poly-(methylacrylat, methylmethacrylat)	78 %
Zirconiumdioxid	14 %
Benzoylperoxid	1 %
Gentamicinsulfat	2 %
Vancomycinhydrochlorid	5 %
Monomervæskens indeholder:	
Methylmethacrylat	98 %
N,N-dimethyl-p-toluidin	2 %

Andre indholdsstoffer:

I cementpulveret: Klorofyl VIII (farvestof E141)
I monomervæskens: Klorofyl VIII (farvestof E141)
i en olieopløsning, hydrochinon
Masseforholdet mellem monomervæske og cementpulver er på 30 til 70 masseprocent.

Tilsligt brug

COPAL®G+V er en ikke-røntgennemskinnelig, selvhærdende, cementlignende resin, som er beregnet til fyldning og/eller stabilisering af knoglehulen, som gør det muligt at fiksere led-endoprotoser permanent. **COPAL®G+V** er farvet grøn for at gøre cementen tydelig i det kirurgiske felt. Efter hærdning i knoglehulen overføres de belastningskræfter, der forekommer under bevægelse til knoglen via laget af cement over et større område.

Indikation

COPAL®G+V er indikeret til fyldning, stabilisering eller permanent fiksering af revisions-ledendoprotoser i kirurgisk rensede knoglehuler, der tidligere var inficeret med vancomycin-sensitve patogener, og i de tilfælde, hvor gentamicinholdigt cement regnes for utilstrækkelig og uegnet til enkelttrins- og totrinsprocedurer.

COPAL®G+V er en revisionscement, der kun bør anvendes, når de patogener, som er årsag til infektionen, ikke er tilstrækkeligt følsomme over for PMMA revisionscementer, som indeholder aminoglykosid-antibiotika eller kombinationer bestående af aminoglykosid- og lincosamid-antibiotika. I den **COPAL®G+V** anvendes, skal det sikres, at de patogener, som er årsag til infektionen, er følsomme over for vancomycin. **COPAL®G+V** må ikke anvendes i inficerede knoglehuler, som ikke er blevet kirurgisk rensede. En ekstra eller ledsagende systemisk behandling bør overvejes i tilfælde af mis-tanke om eller dokumenteret infektion.

COPAL®G+V er ikke blevet evalueret i forbindelse med spinal kirurgi.

Kontraindikationer

COPAL®G+V må ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for gentamicin, andre aminoglykosid-antibiotika, vancomycin eller andre indholdsstoffer i knoglecement.

COPAL®G+V må ikke anvendes i tilfælde af alvorlig nyreinsufficiens. Da der ikke er nogen klinisk erfaring med børn eller unge, anbefales det ikke at anvende **COPAL®G+V** på børn og unge.

COPAL®G+V er kontraindiceret ved primærprotoser, da der er en øget risiko for, at der udvikles vancomycinresistente bakterier.

Målgruppe

Der findes kun lidt dokumentation med børn og unge, så derfor anbefales det ikke at anvende **COPAL®G+V**. Hvis der ikke findes nogen anden mulighed, f.eks. i forbindelse med det aktuelle kirurgiske traume, skal den behandlende kirurg afgøre, om **COPAL®G+V** skal anvendes.

Måletrett brugergruppe

Sundhedspersoner i et klinisk miljø.

Bivirkninger

Da **COPAL®G+V** indeholder gentamicin og vancomycin, kan der altid opstå bivirkninger, som er typiske for disse substanser.

Gentamicin

- Beskadede høre- og balancenerver
- Nefrotoksicitet
- Sjældne tilfælde af paræstesier, stivkrampe og muskelsvaghed
- Sjældne tilfælde af allergiske reaktioner (exanthem, urticari, anafylaktiske reaktioner)

Vancomycin

- Midlertidig eller permanent forværring af hørelsen
- Nefrotoksicitet (sjældne tilfælde af nefritis)
- Overfølsomhedsreaktioner i alle sværhedsgrader (f.eks. anafylaktoid reaktion, herunder blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, urticari, og kløe)
- Hududslæt på den øvre del af kroppen („red neck“ eller „red man“ syndrom)
- Smerter og kramper i ryg og brystmuskler
- Sjældne tilfælde af ændringer i blodtallene (f.eks. agranulocytose, neutropeni)

Det er usandsynligt, at disse bivirkninger opstår, da der kun nås meget lave serumniveauer.

Både gentamicin og vancomycin er potentielt nefrotoksiske og/eller ototoksiske. Selvom risikoen for akkumulering er lav pga. de lave serumniveauer, skal der udvises forsigtighed og niveauerne af gentamicin og vancomycin skal overvåges hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det samme gælder for patienter med tidligere neuromuskulære lidelser (dvs. myastenia gravis, Parkinsons sygdom), som skal overvåges omhyggeligt, især hvis de har en anamnese med nyreinsufficiens.

I tilfælde af knoglecement fremstillet af polymethyl-methacrylat rapporteres ofte om midlertidigt blodtryksfald midlertidigt blodtryksfald, direkte efter implantationen af knoglecementen og endoprotosen.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om hypotension ledsaget af anafylaksi, herunder anafylaktisk shock, hjerterstop og pludselig død.

Der er desuden blevet observeret andre bivirkninger ved brug af knoglecement af polymethyl-methacrylat: tromboflebit, overfladisk sårinfektion, dyb sårinfektion, lungeemboli, blødninger og hæmatomer, trokanterbursitis, løsning eller forskydning af protesen, løsrivelse af trokanter. Andre observerede bivirkninger: heterotopisk dannelse af ny knogle, myokardieinfarkt, forbigående hjertearytmi, cerebrovaskulær hændelse.

Interaktioner

Som følge af administrationen af muskelafslappende lægemidler og æter vil de neuromuskulært blokerende egenskaber i gentamicin og vancomycin blive forstærket. Når de meget lave serumniveauer tages i betragtning, er dette forholdsvis usandsynligt hos patienter med raske nyrer.

Sandsynligheden for interaktioner øges proportionelt med serumniveauerne af gentamicin og vancomycin, f.eks. hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Patienter, som samtidig behandles med parenterale aminosyreglycosider og vancomycin, skal monitoreres for en eventuel risiko for kumulativ toksicitet, hvor det er klinisk indiceret. Man bør overveje at måle serumniveauerne af gentamicin og vancomycin.

Simultan brug af gentamicin og stærke diuretika, såsom ethacrynicyre eller furosemid kan forstærke den ototoksiske virkning fra gentamicin og vancomycin. Diuretika, der indgives intravenøst, kan øge toksiciteten af gentamicin og vancomycin ved at ændre antibiotikakoncentrationerne i serum og væv.

Advarsler og sikkerhedsforholdsregler

Den flydende monomer er meget flygtig og let antændelig. Der er rapporteret om antændelse af monomerdamper forårsaget af apparater til elektrokauterisation på kirurgiske steder i nærheden af ny implanterede knoglecement. Monomer er også et kraftigt opløsningsmiddel, så det må ikke komme i direkte kontakt med kroppen.

Ved håndtering af monomer eller cementen **COPAL®G+V** er det nødvendigt at være iført handsker, som yder tilstrækkelig beskyttelse mod indtrængen af monomer methyl-methacrylat i huden. Handsker fremstillet af polyethylen, ethylen-vinyl-alkohol-copolymer, polyethylen i tre lag og Viton®/butyl-handsker har vist sig at yde en god beskyttelse over en længere periode. Af hensyn til sikkerheden anbefales det, at to par handsker bæres ovenpå hinanden, f.eks. en kirurgisk handske af polyethylen ovenpå et par standard kirurgiske latexhandsker. Det er utilstrækkeligt kun at benytte latex- eller polystyren-butadienhandsker.

Der skal foreligge en godkendelse fra producenten, at handsker er egnede til brug under forberedelse og påføring af **COPAL®G+V**.

Monomerdampene kan irritere luftvejene og øjnene, og muligvis beskadige leveren. Der er blevet rapporteret om hudirritation som følge af kontakt med monomer.

Producenter af bløde kontaktlinser anbefaler at fjerne linserne, hvis der er skadelige irriterende dampe i omgivelserne. Da flydende kemikalier og gasser kan trænge igennem de bløde kontaktlinser, må de ikke bæres på operationsstuen, hvis der anvendes methyl-methacrylat.

Inden kirurgen anvender **COPAL®G+V** bør han eller hun være bekendt med dets egenskaber, korrekt håndtering og

anvendelse under revisionsartroplastik. Kirurgen rådes til at øve sig i fremgangsmåden ved blanding, håndtering og indføring af **COPAL®G+V** inden brug. Grundigt kendskab er en forudsætning, selvom der anvendes blandingssystemer og kanyler til påføring af cementen.

Anvendelse hos patienter

Polymeriseringen (hærdningen) færdiggøres efter påføring i patienten og er en eksoterm reaktion med betydelig varmefrigørelse. Temperaturer, der forekommer under polymeriseringen, kan være højere end fysiologiske temperaturer og kan i et kort tidsrum overstige værdien for værdien for vævstolerancen. Med den viden, der foreligger på nuværende tidspunkt, er den langsigtede virkning af varmen fra polymeriseringen og de deraf følgende vævsskader, ikke kendt. Patientens blodtryk, puls, vejrtrækning skal overvåges omhyggeligt under og direkte efter anbringelse af knoglecementen. Enhver signifikant ændring i disse vitale tegn skal afhjælpes hurtigst muligt ved korrekt behandling. Når der anvendes **COPAL®G+V** til fiksering af en total hoftendo-protese, skal den proksimale del af knoglemarvkanalen i femur og acetabulum renses omhyggeligt og aspireres og tørres, inden knoglecementen anbringes. For at reducere det stigende tryk i det intraossøse hulrum under implantation af protesen, er det tilrådeligt at anvende tryklindring ved at lægge et sugedræn i det intraossøse hulrum. I tilfælde af pulmonære og kardiovaskulære komplikationer vil det være nødvendigt at overvåge blodvolumen og muligvis øge den. I tilfælde af akut respirationsufficiens skal der træffes anæstesiologiske forholdsregler.

Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brugen af gentamicin og vancomycin hos gravide og ammende kvinder til at evaluere de potentielle helbredsrisici. Gentamicin og vancomycin vides at trænge ind i placenta. Hos dyr giver hverken gentamicin eller vancomycin strukturelle defekter til trods for den materielle toksicitet ved høje doser. De begrænsede erfaringer med mennesker tyder ikke på en øget risiko for strukturelle defekter.

Der er potentiel risiko for ototoksicitet og nefrotoksicitet hos fostre, men dette er ikke blevet klinisk bekræftet. Tilfælde af uoprettelige, bilateral, medfødt høretab er blevet rapportet hos børn efter prænatal udsættelse for streptomycin. Gentamicin og Vancomycin udskilles i små mængder i human brystmælk og optages i det diende barn.

Som følge af den forstærkede intestinale permeabilitet hos nyfødte, vil akkumulering og toksicitet ikke kunne udelukkes. På baggrund af disse data skal fordelene for moderen opvejes mod den potentielle risiko for barnet, inden der anvendes **COPAL®G+V** under graviditet og amning.

Uforlideligheder

Vandige opløsninger (f.eks. dem, der indeholder antibiotika) må ikke tilsættes til knoglecementen, fordi de forringer cementens styrke betydeligt.

Dosering og klargøring

Efter blanding af cementpulveret med monomervæskan, skabes en lyshærdende plastisk dej, som anbringes i knoglehulen til forankring og/eller fyldning.

COPAL®G+V er farvet grøn for at gøre cementen tydelig i det kirurgiske felt.

En dosis klargøres ved at blande hele indholdet af posen med cementpulveret med alt monomervæsken i en ampul. Den påkrævede mængde af opløst cement afhænger af det kirurgiske indgreb og teknikken, der anvendes.

Mindst en yderligere dosis **COPAL®G+V** skal være tilgængelig, inden operationen påbegyndes. Hver dosis klargøres separat. I praksis er det meget sjældent, at en implantation kræver mere end fire foruddoserede enheder. Selv ved disse doser kan der kun forventes minimale serumniveauer af gentamicin og vancomycin. Blandingen sker under sterile betingelser.

Den ikke-sterile beskyttelsespose af aluminiumsfolie, den udvendige polyethylen-papirpose (ydtersiden er ikke-steril) og blisterpakningen med ampuller (ydtersiden er ikke-steril) skal åbnes af en assistent, og steriliteten skal opretholdes. Anbring den sterile polyethylen-papirpose og ampullen på et sterilt bord, idet de aseptiske forhold opretholdes. Åbn polyethylen-papirposen og ampullen under sterile forhold. Hætteglasset må ikke åbnes over blændeveden for at forhindre, at cementen kontamineres med glasstykker.

Åbning under sterile forhold:



Åbneflapperne fra toppen af posen hjælper med at fjerne PE-folien fra papiret. For at tage fat i så meget af åbneflapperne som muligt skal hver side med papir/PE-folie holdes mellem tommelfingeren, pegefingeren og midterfingeren. Brug hele tommelfingerens flade til at

tage fat om siderne med PE-folie og papir, og fjern dem lige meget i hver side.

Påføring

Blanding kan udføres manuelt eller i vakuum-blandings-system. Vakuumblanding regnes for en integreret del af en højkvalificeret cementeringsteknik.

Blandings-, bearbejdnings- og hærdetider for **COPAL®G+V** fremgår af illustrationen bagest i brugsanvisningen.

Bemærk, at disse kun er vejledende, fordi arbejdstider og hærdningstider afhænger af temperaturen og luftfugtigheden. De direkte omgivende temperaturer er især vigtige, f.eks. temperaturen på cementpulver, monomervæske, blandesystemer, bord og hænder.

Manuel blanding

Bryd ampullen, hæld monomervæsken ned i et blandekar, og tilsæt alt cementpulveret. Bland derefter omhyggeligt i

30 sek, indtil der opnås en ensartet, grøn, dejliggende masse, som kan æltes og ikke længere hænger fast i gummihandskerne. Påføringstiden afhænger af materialet og temperaturen i rummet. For at sikre tilstrækkelig fiksering skal protesen indføres og holdes på plads inden for det angivne arbejdstidsrum, indtil knoglecementen er fuldstændigt hærdet. Fjerne overskydende cement, mens den stadigvæk er blød. Hvis der er behov for yderligere cement under operationen kan der oplandes endnu en pose cement med væsken fra en ampul, som beskrevet ovenfor, og den forbrændte masse skal påføres den forrige cement, inden denne er hærdet. Bland altid hele posens indhold med al monomervæsken fra ampullen.

Blanding i vakuum-blandingsystem

For at producere en knoglecement med nedsat porøsitet skal cementpulveret og monomervæsken blandes i vakuum. Til dette formål skal der anvendes et lufttæt blandesystem, som sikrer, at tilstrækkeligt vakuum hurtigt opbygges i blandedekaret (absolut tryk på ca. 200 mbar). Ved vakuumblanding er røretiden (30 sek.) den samme, som når der blandes uden vakuum. Se vejledningen til blandesystemet for at få oplysninger om blandeteknikken.

Opbevaring

Må ikke opbevares over 25 °C (77 °F).

Holdbarhed/sterilitet

Holdbarheden er angivet på foldeæskens, den beskyttende aluminiumspose og den indvendige pose.

COPAL®G+V må ikke anvendes, hvis holdbarhedsdatoen er udløbet. Monomeren blev steriliseret ved filtrering i en ampul, som er emballeret i en blisterpakning, der er steriliseret med ethylen-oxidgas. **COPAL®G+V** cementpulveret er blevet steriliseret med gammastråling. Indholdet af ubrugt, åbnede eller beskadigede pakker må ikke gensteriliseret og skal derfor bortskaffes. Hvis cementpulveret er blevet tydeligt gult, må **COPAL®G+V** ikke anvendes.

Bortskaffelse

Enkelte komponenter i knoglecementen, hærdet knoglecement samt (ikke-rengjort) emballagemateriale skal bortskaffes i henhold til de lokalt gældende forskrifter fra myndighederne. Bortskaf polymerkomponenten på et autoriseret affaldsbehandlingsanlæg. Den flydende komponent skal fordampes i et stinkskab med god ventilation eller absorberes af et inert materiale og overføres til en egnet beholder med henblik på bortskaffelse.

Eigenschaften und Zusammensetzung

COPAL®G+V Knochenzement ist ein schnellhärtender, zementartiger Kunststoff auf Polymethylmethacrylat-Basis für die orthopädische Chirurgie, der Zirkoniumdioxid als Röntgenkontrastmittel enthält. Der Zusatz der Antibiotika Gentamicin und Vancomycin gewährleistet einen Infektionsschutz vor einer Keimbesiedlung des ausgehärteten Zements und des angrenzenden Gewebes mit Gentamicin und/oder Vancomycinempfindlichen Erregern.

Eine Packung **COPAL®G+V** enthält einen Beutel Zementpulver, dem die Antibiotika beigemischt sind, und eine Ampulle mit der Monomerflüssigkeit zur Herstellung des Kunststoffes.

Das Zementpulver ist steril verpackt. Der äußere, unsterile Schutzbeutel aus Aluminium enthält einen Polyethylen-Papierbeutel, der von innen steril ist. In diesem befindet sich ein weiterer steriler Polyethylen-Papierbeutel der das Zementpulver enthält. Beide Polyethylen-Papierbeutel wurden mit Gammastrahlung sterilisiert. Die Braunglas-Ampulle mit der steriltfiltrierten Monomerflüssigkeit ist in einem mit Ethylenoxid sterilisierten Einzel blister steril verpackt.

Mikrobiologische Eigenschaften

Gentamicin

Wirkmechanismus

Gentamicin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum. Obwohl der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, scheint der Arzneistoff die Proteinsynthese empfindlicher Bakterien zu hemmen, indem er an die 30S-Untereinheit der Bakterienribosomen bindet.

Resistenzmechanismus

Eine natürliche und erworbene Resistenz gegen Gentamicin wurde sowohl bei gramnegativen als auch bei grampositiven Bakterien nachgewiesen. Die Gentamicinresistenz ist möglicherweise auf eine verminderte Permeabilität der Bakterienzellwand, eine Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle oder das Vorliegen eines durch Konjugation erworbenen plasmidvermittelten Resistenzfaktors zurückzuführen. Eine plasmidvermittelte Resistenz, die es den resistenten Bakterien ermöglicht den Arzneistoff durch Acetylierung, Phosphorylierung oder Adenylierung enzymatisch zu verändern, kann zwischen Organismen derselben oder anderer Spezies übertragen werden. Die Resistenz gegen andere Aminoglykoside und mehrere andere Antinfektiva (z. B. Chloramphenicol, Sulfonamide, Tetracyclin) können auf demselben Plasmid übertragen werden. Die Prävalenz von Resistenzen kann für bestimmte Spezies regional unterschiedlich sein. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – regionale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

Wirkungsspektrum

Nachfolgend ist das Wirkungsspektrum von Gentamicin zusammengefasst.

- Üblicherweise empfindliche Spezies
 - Aerobe grampositive Bakterien z. B. *Staphylococcus aureus* (methicillinempfindlich)

- Aerobe gramnegative Bakterien z. B. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., *indolpositiv* (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
 - Spezies, die bei erworbener Resistenz ein Problem sein könnten
 - Aerobe grampositive Bakterien z. B. *Staphylococcus aureus* (methicillinresistent), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobe gramnegative Bakterien z. B. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *indolnegativ* (*P. mirabilis*)
 - Von Natur aus resistente Spezies
 - Anaerobe grampositive Bakterien z. B. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobe Bakterien z. B. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Aktuelle Daten sind in Veröffentlichungen nicht verfügbar. Sensitivität wird erwartet in Anbetracht früherer Quellen, Referenzen und Behandlungsempfehlungen.
- ² Grad der Resistenz von mehr als 50% in mindestens einer Region.
- ³ ICU-Resistenzniveau $\geq 10\%$

Vancomycin

Wirkmechanismus

Vancomycin ist ein aus Kulturen von *Amycolatopsis orientalis* gewonnenes, trizyklisches Glykopeptid-Antibiotikum. Der primäre Wirkmechanismus von Vancomycin besteht in der Hemmung der Zellwandsynthese. Außerdem kann Vancomycin die Zellmembranpermeabilität und die RNA-Synthese verändern.

Resistenzmechanismus

Es gibt keine Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und anderen Antibiotikaklassen. Es wurde über eine Kreuzresistenz mit Teicoplanin berichtet. Vancomycinresistente Enterokokken (VRE) werden zunehmend zum Problem. Ein methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* ist zunehmend ein Problem, und es können seltene Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin auftreten. Die Prävalenz von Resistenzen kann für bestimmte Spezies regional unterschiedlich sein. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – regionale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

Wirkungsspektrum

Nachfolgend ist das Wirkungsspektrum von Vancomycin zusammengefasst.

- Üblicherweise empfindliche Spezies
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Spezies, die bei erworbener Resistenz ein Problem sein könnten
 - *Enterococcus faecium*
- Von Natur aus resistente Spezies
 - Gramnegative Mikroorganismen z. B. Mykobakterien, Pilze

Inhaltsstoffe

43,0g **COPAL®G+V** Zementpulver enthalten:
0,5g Gentamicin (in Form von Gentamicinsulfat)
2,0g Vancomycin (in Form von Vancomycinhydrochlorid)
Sonstige Bestandteile: Polymethylmethacrylat/Polymethacrylat, Zirkoniumdioxid, Benzoylperoxid und Farbstoff E141.

20 ml Monomerflüssigkeit enthalten:
Methylmethacrylat, Dimethyl-p-toluidin, Hydrochinon und Farbstoff E141.

Zusammensetzung

Das Zementpulver beinhaltet:

Poly-(Methylacrylat, Methylmethacrylat)	78 %
Zirkoniumdioxid	14 %
Benzoylperoxid	1 %
Gentamicinsulfat	2 %
Vancomycinhydrochlorid	5 %

Die Monomerflüssigkeit beinhaltet:

Methylmethacrylat	98 %
N,N-Dimethyl-p-toluidin	2 %

Andere Bestandteile:

Im Zementpulver: Chlorophyll VIII (Farbstoff E141)
In der Monomerflüssigkeit: Chlorophyll VIII (Farbstoff E141) in einer öligen Lösung, Hydrochinon
Das Massenverhältnis von Monomerflüssigkeit zu Zementpulver beträgt 30 zu 70 Massenprozent.

Verwendungszweck

COPAL®G+V ist ein röntgenpositiver, selbsthärtender, zementartiger Kunststoff, der zur Auffüllung und/oder Stabilisierung von Knochenkavitäten bestimmt ist und der eine permanente Fixierung von Gelenkendoprothesen ermöglicht. **COPAL®G+V** ist grün gefärbt, um den Zement im Operationsfeld deutlich sichtbar zu machen. Nach der Aushärtung in der Knochenkavität werden die beim Bewegungsablauf entstehenden Belastungskräfte großflächig über den Zementmantel auf den Knochen übertragen.

Indikation

COPAL®G+V ist indiziert zur Auffüllung, Stabilisierung oder permanenten Fixierung von Revisionsendoprothesen in chirurgisch gereinigten Knochenkavitäten, die zuvor durch vancomycinempfindliche Erreger infiziert wurden, und wenn rein gentamicinhaltige Zement bei ein- oder zweizeitigen Ersatzverfahren als inadäquat oder nicht wünschenswert erachtet wird.

COPAL®G+V ist ein Revisionszement der nur verwendet werden sollte, wenn die für die Infektion ursächlichen Erreger gegenüber in PMMA Revisionszementen enthaltenen Aminoglycosid-Antibiotika oder Kombinationen aus Aminoglycosid- und Lincosamid-Antibiotika nicht ausreichend sensibel sind.

Vor dem Einsatz von **COPAL®G+V** ist sicherzustellen, dass die für die Infektion ursächlichen Erreger sensibel gegenüber Vancomycin sind.

COPAL®G+V sollte nicht in infizierten Knochenkavitäten angewendet werden, die zuvor nicht chirurgisch gereinigt wurden. Im Fall eines Infektionsverdachts oder einer nachgewiesenen Infektion sollte eine zusätzliche/begleitende systemische Behandlung in Betracht gezogen werden.

COPAL®G+V wurde hinsichtlich Eingriffen an der Wirbelsäule nicht beurteilt.

Kontraindikationen

COPAL®G+V darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Gentamicin, anderen Aminoglykosid-Antibiotika, Vancomycin oder anderen Bestandteilen des Knochenzements.

COPAL®G+V darf nicht angewendet werden bei einer schweren Niereninsuffizienz.

Da es keine klinische Erfahrung mit Kindern oder Jugendlichen gibt, wird die Anwendung von **COPAL®G+V** bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

COPAL®G+V ist kontraindiziert bei Primärprothesen, da es das Risiko erhöht, dass sich vancomycinresistente Bakterien entwickeln.

Zielpopulation

Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird die Anwendung von **COPAL®G+V** bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Steht keine andere Option zur Verfügung, z. B. bei bestehendem chirurgischen Trauma, liegt die Anwendung von **COPAL®G+V** im Ermessen des Operateurs.

Anwender-Zielgruppe

Medizinische Fachkräfte im klinischen Umfeld.

Nebenwirkungen

Aufgrund des in **COPAL®G+V** enthaltenen Gentamicins und Vancomycins kann es immer zu den für diese Substanzen typischen Nebenwirkungen kommen.

Gentamicin

- Akustikus- und Vestibularisschädigungen
- Nephrotoxizität
- Selten Parästhesie, Tetanie und Muskelschwäche
- Selten allergische Reaktionen (Exantheme, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen)

Vancomycin

- Temporäre oder permanente Verschlechterung des Hörvermögens
- Nephrotoxizität (selten Nephritis)
- Überempfindlichkeitsreaktionen mit allen Schweregraden (z. B. anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Blutdruckabfall, Atemnot, Urtikaria und Juckreiz)
- Hautausschlag auf der oberen Körperhälfte („Red-neck“-Syndrom oder „Red-man“-Syndrom)
- Schmerzen und Spasmen in den Rücken- und Brustmuskeln
- Selten Blutbildveränderungen (z. B. Agranulozytose, Neutropenie)

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist aufgrund der erreichten sehr niedrigen Serumspiegel unwahrscheinlich.

Sowohl Gentamicin als auch Vancomycin sind potenziell nephro- und/oder ototoxisch. Obwohl das Risiko einer Kumulation aufgrund der niedrigen Serumspiegel gering ist, ist Vorsicht geboten und es sollte eine Kontrolle der Gentamicin- und Vancomycin-Spiegel bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt werden. Dies gilt auch für Patienten mit neuromuskulären Vorerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, Parkinsonscher Krankheit), die engmaschig überwacht werden sollten, vor allem, wenn bei ihnen eine anamnestisch bekannte Niereninsuffizienz vorliegt.

Im Falle von Polymethylmethacrylat-Knochenzementen gibt es häufig Berichte über eine vorübergehende Senkung des Blutdrucks direkt nach der Implantation des Knochenzements und der Endoprothese.

Seltene Fälle von Hypotonie begleitet von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischem Schock, Herzstillstand und plötzlichem Tod wurden beschrieben.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Polymethylmethacrylat-Knochenzementen beobachtet: Thrombophlebitis, oberflächliche Wundinfektion, tiefe Wundinfektion, Lungenembolie, Blutungen und Hämatomate, Bursitis trochanterica, Prothesenlockerung oder -dislokation, Trochanterablösung. Sonstige beobachtete Nebenwirkungen: heterotopische Knochenbildung, Myokardinfarkt, kurzzeitige Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall.

Wechselwirkungen

Durch die Gabe von Muskelrelaxantien und Ether können die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Gentamicin und Vancomycin verstärkt werden, jedoch ist dies bei Patienten mit gesunden Nieren wegen der sehr niedrigen Serumspiegel relativ unwahrscheinlich. Die Wahrscheinlichkeit, dass Wechselwirkungen auftreten, nimmt proportional zu den Gentamicin- und Vancomycin-Spiegeln im Serum zu, z. B. bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion.

Patienten, die gleichzeitig mit parenteralen Aminoglykosiden und Vancomycin behandelt werden, sollten, unter Beachtung eines eventuellen Risikos kumulativer Toxizität, wie klinisch angezeigt, überwacht werden. Eine Messung der Serumspiegel von Gentamicin und Vancomycin ist in Betracht zu ziehen.

Der gleichzeitige Gebrauch von Gentamicin und stark wirkenden Diuretika, wie Etacrynsäure oder Furosemid, kann die ototoxische Wirkung von Gentamicin und Vancomycin verstärken. Bei Intravenös applizierte Diuretika können durch Veränderung der Antibiotika-Konzentrationen in Serum und Gewebe die Toxizität von Gentamicin und Vancomycin erhöhen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Das flüssige Monomer ist sehr leicht flüchtig und entflammbar. Es wurde über die Entzündung von Monomerdämpfen berichtet, die durch den Einsatz von Elektrokautein in Operationsfeldern in der Nähe von frisch implantierten Knochenzementen hervorgerufen wurden. Das Monomer ist auch ein starkes Lipidsolvens und sollte nicht in direkten Kontakt mit dem Körper kommen.

Beim Umgang mit dem Monomer oder dem Zement **COPAL®G+V** müssen Handschuhe benutzt werden, die den nötigen Schutz gegen das Eindringen des Monomers Methylmethacrylat in die Haut gewährleisten. Handschuhe aus dreischichtigem Polyethylen, Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer, Polyethylen und Viton®/Butyl-Handschuhe erwiesen sich über längere Zeit als gut schützend. Es wird sicherheitshalber empfohlen, zwei Paar Handschuhe übereinander anzuziehen, z. B. einen Polyethylen-Chirurgenhandschuh über ein inneres Paar Latex-Standardchirurgenhandschuhe. Die Verwendung von Latex- oder Polystyrenbutadien-Handschuhen allein ist unzureichend. Die Eignung der Schutzhandschuhe im Zusammenhang mit der Zubereitung und Applikation von **COPAL®G+V** sollte vom Lieferanten/Hersteller bestätigt werden.

Die Monomerdämpfe können die Atemwege und die Augen reizen und möglicherweise die Leber schädigen. Es wurden Hautirritationen beschrieben, die auf den Kontakt mit dem Monomer zurückzuführen sind.

Hersteller weicher Kontaktlinsen empfehlen, die Linsen in Anwesenheit von schädlichen oder reizenden Dämpfen zu entfernen. Da weiche Kontaktlinsen für Flüssigkeiten und Gase durchlässig sind, sollten sie nicht im Operationsaal getragen werden, wenn Methylmethacrylat angewendet wird.

Vor der Verwendung von **COPAL®G+V** sollte der Operateur mit dessen Eigenschaften, der Handhabung und der Applikation während der Revisionsarthroplastik gut vertraut sein. Es wird dem Operateur empfohlen, das ganze Prozedere des Mischens, Handhabens und Einbringens von **COPAL®G+V** vor der Verwendung zu üben. Genaue Kenntnisse sind auch nötig, wenn Mischsysteme und Spritzen für die Applikation des Zements verwendet werden.

Anwendung am Patienten

Der Endverlauf der Polymerisation (Aushärtprozess) findet nach der Applikation im Patienten statt und ist eine exotherme Reaktion mit deutlicher Freisetzung von Hitze.

Dabei können Temperaturen auftreten, die höher als die physiologischen Temperaturen im menschlichen Organismus sind und die Gewebeverträglichkeit kurzzeitig überschreiten. Nach unserem Kenntnisstand sind aber keine Langzeiteffekte der Polymerisationshitze mit entsprechenden Gewebeschäden bekannt.

Blutdruck, Puls und Atmung müssen während und direkt nach dem Einbringen des Zements sorgfältig überwacht werden. Jede signifikante Veränderung dieser Vitalzeichen muss unverzüglich mit den entsprechenden Maßnahmen behoben werden. Bei Anwendung von **COPAL®G+V** bei einer totalen Hüftendoprothese sollten der proximale Teil des Knochenmarkkanals des Femurs und das Acetabulum kurz vor dem Einsetzen des Knochenzements sorgfältig gereinigt, aspiriert und getrocknet werden. Zur Reduktion des großen Druckanstiegs im intraossären Raum während der Implantation der Prothese wird eine Druckentlastung durch Saugdrainage des intraossären Raums empfohlen. Im Falle von pulmonalen oder kardiovaskulären Komplikationen ist die Überwachung und möglicherweise eine Erhöhung des Blutvolumens nötig. Bei akuter respiratorischer Insuffizienz sollten anästhesiologische Maßnahmen ergriffen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Verwendung von Gentamicin und Vancomycin bei schwangeren und stillenden Frauen liegen für die Abschätzung eines möglichen Gesundheitsrisikos nicht genügend Daten vor. Es ist bekannt, dass Gentamicin und Vancomycin die Plazenta durchdringen. Trotz maternaler Toxizität bei hohen Dosierungen rief weder Gentamicin noch Vancomycin strukturelle Fehlbildungen bei Tieren hervor. Die begrenzte Erfahrung am Menschen weist nicht auf ein erhöhtes Risiko für strukturelle Fehlbildungen hin. Ototoxizität und Nephrotoxizität im Fötus stellen eine potenzielle Gefahr dar, klinisch hat sich dies jedoch nicht bestätigt. Bei Kindern wurde über Fälle von irreversiblen, bilateralem, kongenitalem Hörverlust nach pränataler Streptomycin-Exposition berichtet. Gentamicin und Vancomycin werden in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch abgesondert und vom Säugling aufgenommen. Aufgrund der erhöhten Darmpermeabilität von Neugeborenen können Kumulation und Toxizität nicht ausgeschlossen werden. In Anbetracht dieser Daten sollten die Vorteile für die Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko für das Kind abgewogen werden, bevor **COPAL® G+V** während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet wird.

Inkompatibilitäten

Wässrige (z. B. antibiotikahaltige) Lösungen dürfen dem Knochenzement nicht beigemischt werden, da diese die Festigkeit des Zements erheblich beeinträchtigen.

Dosierung und Zubereitung

Nach dem Anmischen des Zementpulvers mit der Monomerflüssigkeit entsteht ein schnellhärtender plastischer Teig, der in Knochenkavitäten als Verankerungsmedium und/oder als Füllmedium eingebracht wird.

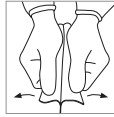
COPAL® G+V ist grün gefärbt, um den Zement im Operationsfeld deutlich sichtbar zu machen.

Eine Dosis wird durch Mischen des gesamten Inhaltes eines Zementpulverbeutels mit der gesamten Monomerflüssigkeit einer Ampulle zubereitet. Die einzusetzende Menge des gebildeten Zementteils hängt vom speziellen chirurgischen Eingriff und von der angewandten Technik ab. Mindestens eine zusätzliche Dosis **COPAL® G+V** sollte vor dem Beginn der Operation zur Verfügung stehen. Jede Dosis wird separat zubereitet. In der Praxis kommen nur sehr selten mehr als vier vordosierte Einheiten pro Implantation zum Einsatz. Auch bei diesen Dosierungen sind nur minimale Serumspiegel von Gentamicin und Vancomycin zu erwarten. Die Anmischung erfolgt unter sterilen Bedingungen.

Die unsterile Aluminium-Schutzhülle, der äußere (außen unsterile) Polyethylen-Papierbeutel und die (außen ebenfalls unsterile) Blisterpackung der Ampullen sollten von einem Assistenten unter Beibehaltung der Sterilität der inneren (sterilen) Komponenten geöffnet werden. Der sterile Polyethylen-Papierbeutel sowie die Ampulle sind aseptisch auf einen sterilen Tisch zu legen. Der Polyethylen-Papierbeutel und die Ampulle sind unter sterilen Bedingungen zu öffnen.

Öffnen Sie die Glasampulle nicht über dem Mischbehältnis, um eine eventuelle Kontamination des Zementes mit Glassplittern zu vermeiden.

Öffnen unter sterilen Bedingungen:



Mit den Öffnungsglaschen am oberen Beutelrand lässt sich die PE-Folie vom Papier trennen.

Um ein möglichst großes Stück der Öffnungsglaschen zu fassen, sollte die Papier-/PE-Folienseite zwischen Daumen, Zeige- und Mittelfinger gehalten werden.

Greifen Sie PE-Folie und Papier mit der gesamten Daumenfläche, um beide Seiten gleichmäßig abzugeben.

Applikation

Das Anmischen kann von Hand oder im Vakuummischsystem erfolgen. Vakuummischen gilt als integraler Bestandteil der modernen Zementiertechnik.

Misch-, Verarbeitungs- und Aushärtungszeiten von **COPAL® G+V** können den Schaubildern am Ende der Gebrauchsanweisung entnommen werden. Dabei ist zu beachten, dass diese nur als Anhaltspunkt zu werten sind, da Verarbeitungs- und Aushärtungszeit temperatur- und feuchtigkeitabhängig sind und dabei auch die unmittelbaren Umgebungstemperaturen von z. B. Zementpulver, Monomerflüssigkeit, Mischsystem, Tisch und Händen eine Rolle spielen.

Mischen von Hand

Die Ampulle wird aufgebrochen, die Monomerflüssigkeit in ein Mischgefäß gefüllt und anschließend das gesamte Zementpulver zugegeben. Die Mischung wird dann sorgfältig 30 s lang gemischt. Es entsteht eine homogene, grüne, teigartige Masse, die verarbeitbar ist, wenn sie nicht mehr an den Gummihandschuhen klebt. Die Applikationsdauer hängt von der Material- und Raumtemperatur ab. Um eine ausreichende Fixierung zu gewährleisten, sollte die Prothese innerhalb des Verarbeitungs-Zeitfensters eingesetzt und festgehalten werden, bis der Knochenzement vollständig ausgehärtet ist. Überflüssiger Zement ist zu entfernen, solange er noch weich ist.

Wird während der Operation zusätzlicher Zement benötigt, kann ein weiterer Beutel Zementpulver mit einer Ampulle Monomerflüssigkeit wie oben beschrieben angemischt werden. Die entstandene knetbare Masse muss auf den bereits aufgetragenen Zement appliziert werden, bevor dieser ausgehärtet ist. Es muss immer der gesamte Inhalt eines Beutels mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Monomerflüssigkeit gemischt werden.

Mischen im Vakuummischsystem

Um einen Knochenzement mit verminderter Porosität zu erhalten, werden das Zementpulver und die Monomerflüssigkeit unter Vakuum angerührt. Voraussetzung hierfür sind die Verwendung eines luftdicht abgeschlossenen Systems und der schnelle Aufbau eines ausreichenden Vakuums im Mischbehälter (ca. 200 mbar absoluter Druck). Beim Vakuumanmischen gilt die gleiche Anrührzeit (30 s) wie beim Anmischen ohne Vakuum. Die Einzelheiten zur Anmischtechnik sind der Gebrauchsanweisung des verwendeten Mischsystems zu entnehmen.

Lagerung

Nicht über 25 °C (77 °F) lagern bzw. aufbewahren.

Haltbarkeit/Sterilität

Das Verfallsdatum ist auf der Faltschachtel, dem Aluminium-Schutzbeutel und dem Innenbeutel angegeben. Nach Ablauf des angegebenen Datums darf **COPAL®G+V** nicht mehr verwendet werden. Das Monomer wurde in eine Ampulle sterilfiltriert, die sich in einer mit Ethylenoxid-Gas sterilisierten Blisterpackung befindet. Das **COPAL®G+V** Zementpulver wurde mit Gammastrahlung sterilisiert. Die Inhalte von nicht verwendeten, geöffneten oder beschädigten Packungen dürfen nicht resterilisiert werden und müssen daher entsorgt werden. Bei einer Gelbfärbung des Zementpulvers darf **COPAL®G+V** nicht verwendet werden.

Entsorgung

Einzelne Komponenten des Knochenzementes, ausgehärteter Knochenzement sowie (ungereinigtes) Verpackungsmaterial sind entsprechend den lokalen, behördlichen Vorschriften zu entsorgen. Entsorgen Sie die Polymerkomponente in einer zugelassenen Abfallentsorgungseinrichtung. Die flüssige Komponente sollte unter einem gut belüfteten Abzug verdampft oder von einem inertem Material aufgenommen und in einen geeigneten Behälter zur Entsorgung gegeben werden.

Ιδιότητες και σύνθεση

Το οστικό τσιμέντο **COPAL® G+V** είναι μια ταχέως πολυμεριζώμενη, τσιμεντοειδής ρητίνη με βάση πολυμεθυλομεθακρυλικό για ορθοπεδική χειρουργική, που περιέχει το σκιαγραφικό μέσο διοξείδιο του ζirkονίου. Η προσθήκη των αντιβιοτικών γενταμικίνη και βανκομικίνη παρέχει προστασία έναντι λοίμωξης λόγω μόλυνσης του πολυμερισμένου τσιμέντου και του παρακείμενου ιστού με παθογόνα ευαισθητά στη γενταμικίνη ή/και στη βανκομικίνη.

Μια συσκευασία **COPAL® G+V** περιέχει ένα σακουλάκι σκόνης τσιμέντου, στην οποία έχουν προστεθεί αντιβιοτικά, και μία αμπούλα υγρού μονομερούς για την παρασκευή της ρητίνης. Η σκόνη τσιμέντου είναι σε αποστειρωμένη συσκευασία. Το εξωτερικό, μη αποστειρωμένο προστατευτικό σακουλάκι από αλουμίνιο περιέχει ένα χάρτινο σακουλάκι πολυαιθυλενίου, το οποίο είναι αποστειρωμένο στο εσωτερικό. Σε αυτό βρίσκεται ένα επιπλέον αποστειρωμένο χάρτινο σακουλάκι πολυαιθυλενίου που περιέχει τη σκόνη τσιμέντου. Και τα δύο χάρτινα σακουλάκια πολυαιθυλενίου είναι αποστειρωμένα με ακτινοβολία γάμμα. Η πορτοκαλί γυάλινη αμπούλα με το μονομερές υγρό που έχει αποστειρωθεί με διήθηση είναι σε ατομική αποστειρωμένη συσκευασία μπλίστερ που έχει αποστειρωθεί με οξείδιο του αιθυλενίου.

Μικροβιολογικές ιδιότητες

Γενταμικίνη

Μηχανισμός δράσης

Η γενταμικίνη είναι ένα αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, το φάρμακο φαίνεται ότι αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών σε ευαισθητά βακτήρια δεσμεύοντας την υπομονάδα 30S του βακτηριακού ριβοσώματος.

Μηχανισμός αντοχής

Η φυσική και η επαγόμενη αντοχή στη γενταμικίνη έχει καταδειχθεί τόσο στα αρνητικά κατά Gram όσο και στα θετικά κατά Gram βακτήρια. Η αντοχή στη γενταμικίνη μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη διαπερατότητα του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος, αλλοίωση στη θέση δέσμευσης ριβοσώματος, ή παρουσία μεσολαβούμενου από πλασμίδιο παράγοντα αντοχής, ο οποίος αποκτάται μέσω σύζευξης. Η μεσολαβούμενη από πλασμίδιο αντοχή επιτρέπει στα ανθεκτικά βακτήρια να τροποποιήσουν ενζυματικά το φάρμακο μέσω ακετυλίωσης, φωσφορυλίωσης ή αδενυλίωσης, και μπορεί να μεταφερθεί μεταξύ οργανισμών του ίδιου ή διαφορετικού είδους. Η αντοχή σε άλλες αμινογλυκοσίδες και διάφορα άλλα φάρμακα κατά των λοιμώξεων (π.χ. χλωραμφενικόλη, σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνη) μπορεί να μεταφερθεί με το ίδιο πλασμίδιο. Ο επιπολασμός της αντίστασης μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες σχετικά με την αντοχή, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων.

Φάσμα δράσης

Παρακάτω συνοψίζεται το φάσμα δράσης της γενταμικίνης.

- Κοινά ευαισθητά είδη
 - Αερόβια θετικά κατά Gram π.χ. *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη)
 - Αερόβια αρνητικά κατά Gram π.χ. *Enterobacter*, *Escherichia coli*¹, *Klebsiella*, *Proteus* spp, θετικός στην ινδόλη (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
 - Είδη που θα μπορούσαν να αποτελέσουν πρόβλημα μέσω επίκτητης αντοχής
 - Αερόβια θετικά κατά Gram π.χ. *Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Αερόβια αρνητικά κατά Gram π.χ. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, αρνητικός στην ινδόλη (*P. mirabilis*)
 - Εγγενώς ανθεκτικά είδη
 - Αναερόβια θετικά κατά Gram π.χ. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Αναερόβια π.χ. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επικαιροποιημένα δεδομένα στις δημοσιεύσεις. Η ευαισθησία είναι αναμενόμενη λαμβάνοντας υπόψη προγενέστερες πηγές, αναφορές και συστάσεις για θεραπεία.
- ² Βαθμός αντοχής πάνω από 50% σε τουλάχιστον μία περιοχή.
- ³ Επίπεδο αντοχής στη ΜΕΘ ≥ 10%

Βανκομικίνη

Μηχανισμός δράσης

Η βανκομικίνη είναι ένα τρικυκλικό γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό που παράγεται από το *Amycolatopsis orientalis*. Ο κύριος τρόπος δράσης της βανκομικίνης είναι η αναστολή της σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος. Επιπλέον, η βανκομικίνη μπορεί να μεταβάλλει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και τη σύνθεση RNA.

Μηχανισμός αντοχής

Δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της βανκομικίνης και άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών. Έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντοχή με την τείκοπλανίνη. Οι ανθεκτικοί στη βανκομικίνη εντερόκοκκοι (VRE) αποτελούν αυξανόμενο πρόβλημα. Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* αποτελεί επίσης αυξανόμενο πρόβλημα και μπορεί να παρατηρηθούν σπάνια περιστατικά με μειωμένη ευαισθησία στη βανκομικίνη. Ο επιπολασμός της αντίστασης μπορεί να διαφέρει γεωγραφικά για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες σχετικά με την αντοχή, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων.

Φάσμα δράσης

Παρακάτω συνοψίζεται το φάσμα δράσης της βανκομυκίνης.

- Κοινά ευαίσθητα είδη
 - *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*
- Είδη που θα μπορούσαν να αποτελέσουν πρόβλημα μέσω επίκτητης αντοχής
 - *Enterococcus faecium*
- Εγγενώς ανθεκτικά είδη
 - Αρνητικά κατά Gram μικροοργανισμοί π.χ. Μυκοβακτήρια, μύκητες

Συστατικά

43,0 g σκόνης τσιμέντου COPAL® G+V περιέχουν:

0,5 g γενταμυκίνης (με τη μορφή θειικής γενταμυκίνης)
2,0 g βανκομυκίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής βανκομυκίνης)
Άλλα συστατικά: πολυ(μεθυλακρυλικό, μεθακρυλικό μεθύλιο), διοξείδιο του ζirkονίου, υπεροξείδιο του βενζυλίου και χρωστική E141.

20 ml υγρού μονομερούς περιέχουν:

Μεθακρυλικό μεθύλιο, διμεθυλο-p-τολουιδίνη, υδροκινόνη και χρωστική E141.

Σύνθεση	
Η σκόνη τσιμέντου περιέχει:	
Πολυ(μεθυλακρυλικό, μεθακρυλικό μεθύλιο)	78 %
Διοξείδιο του ζirkονίου	14 %
Υπεροξείδιο του βενζυλίου	1 %
Θειική γενταμυκίνη	2 %
Υδροχλωρική βανκομυκίνη	5 %
Το μονομερές υγρό περιέχει:	
Μεθακρυλικό μεθύλιο	98 %
N,N-διμεθυλο-p-τολουιδίνη	2 %

Άλλα συστατικά:

Στη σκόνη τσιμέντου: Χλωροφύλλη VIII (χρωστική E141)

Στο μονομερές υγρό: Χλωροφύλλη VIII (χρωστική E141)

σε ελαιώδες διάλυμα, υδροκινόνη

Η αναλογία μάζας του μονομερούς υγρού προς τη σκόνη τσιμέντου είναι 30 προς 70 τοις εκατό κατά μάζα.

Σκοπός χρήσης

Το COPAL® G+V είναι μια ακτινοσκιερή, αυτοπολυμεριζόμενη ταιμνετοειδής ρητίνη που προορίζεται για την πλήρωση ή/και σταθεροποίηση οστικών κοιλιοτήτων και επιτρέπει τη μόνιμη στερέωση ενδοπροθέσεων αρθρώσεων. Το COPAL® G+V είναι χρωματισμένο πράσινο για να καθίσταται το τσιμέντο σαφώς ορατό στο χειρουργικό πεδίο. Μετά τη στερεοποίηση μέσα στην οστική κοιλότητα, οι δυνάμεις φορτίου που προκύπτουν από την κίνηση μεταφέρονται στο οστό μέσω της επικόλλησης τσιμέντου σε μεγάλη επιφάνεια.

Ένδειξη

Το COPAL® G+V ενδείκνυται για την πλήρωση, σταθεροποίηση ή μόνιμη στερέωση ενδοπροθέσεων αρθρώσεων αναθεώρησης σε χειρουργικά καθαρισμένες οστικές κοιλότητες, οι οποίες είχαν προηγουμένως μολυνθεί από παθόγωνα ευαίσθητα στη βανκομυκίνη, και όταν θεωρείται ανεπαρκής ή ανεπιθύμητο το τσιμέντο που περιέχει μόνο γενταμυκίνη κατά τη διάρκεια διαδικασιών αντικατάστασης ενός και δύο σταθίων.

Το COPAL® G+V είναι ένα τσιμέντο αναθεωρήσεων το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν οι αιτιολογικοί παράγοντες της λοίμωξης δεν είναι επαρκώς ευαίσθητοι στα τσιμέντα αναθεώρησης από PMMA που περιέχουν αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης ή συνδυασμούς αντιβιοτικών αμινογλυκοσίδης και λινκοσαμίδης.

Πριν από τη χρήση του COPAL® G+V, πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες της λοίμωξης είναι ευαίσθητοι στη βανκομυκίνη.

Το COPAL® G+V δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε μολυσμένες οστικές κοιλότητες, οι οποίες δεν έχουν προηγουμένως καθαριστεί χειρουργικά. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης ή επιβεβαιωμένης λοίμωξης, πρέπει να εξεταστεί η χρήση πρόσθετης/συνοδευτικής συστηματικής θεραπείας.

Το COPAL® G+V δεν έχει αξιολογηθεί όσον αφορά χειρουργικές επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη.

Αντενδείξεις

Το COPAL® G+V δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής ευαισθησίας στη γενταμυκίνη, σε άλλα αμινογλυκοσινικά αντιβιοτικά, στη βανκομυκίνη ή σε οποιαδήποτε άλλα συστατικά του οστικού τσιμέντου.

Το COPAL® G+V δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τα παιδιά ή τους εφήβους, το COPAL® G+V συνιστάται να μη χρησιμοποιείται σε αυτές τις ομάδες πληθυσμού.

Το COPAL® G+V αντενδείκνυται πρωτογενή περιστατικά ολικών αρθροπλαστικών εμφυτεύματα, διότι μπορεί να αυξηθεί τον κίνδυνο ανάπτυξης βακτηρίων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη.

Πληθυσμός-στόχος

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τα παιδιά και τους εφήβους, συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση του COPAL® G+V. Εάν δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη επιλογή, για παράδειγμα σε παρουσία χειρουργικού τραύματος, η απόφαση για τη χρήση του COPAL® G+V εναπόκειται στον θεράποντα χειρουργό.

Ομάδα χρηστών-στόχος

Επαγγελματίες υγείας σε κλινικό περιβάλλον.

Παρενέργειες

Λόγω της γενταμυκίνης και της βανκομυκίνης που περιέχονται στο COPAL® G+V, είναι πάντοτε πιθανό να εμφανιστούν παρενέργειες τυπικές αυτών των ουσιών.

Ένταμυκίνη

- Βλάβη στο ακουστικό και αιθουσαίο νεύρο
- Νεφροτοξικότητα
- Σπάνιες περιπτώσεις παραισθησίας, τετανίας και μυϊκής αδυναμίας
- Σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτικές αντιδράσεις)

Βανκομυκίνη

- Προσωρινή ή μόνιμη υποβάθμιση της ακοής
- Νεφροτοξικότητα (σπάνιες περιπτώσεις νεφρίτιδας)
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με όλους τους βαθμούς σοβαρότητας (π.χ. αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης πτώσης της αρτηριακής πίεσης, αναπνευστικής δυσχέρειας, κνίδωσης και κνησμού)
- Δερματικά εξανθήματα στο άνω μέρος του σώματος (σύνδρομο του "κόκκινου λαμού" ή του "κόκκινου ανθρώπου")
- Πόνοι και σπασμοί των ραχιαίων και θωρακικών μύων
- Σπάνιες περιπτώσεις μεταβολών στους αριθμούς αιμοσφαιρίων (π.χ. ακοκκιοκυττάρωση, ουδετεροπενία)

Η εμφάνιση αυτών των παρενεργειών είναι απίθανη λόγω των πολύ χαμηλών επιπέδων που παρατηρούνται στα ούρα. Τόσο η γενταμυκίνη όσο και βανκομυκίνη είναι δυναμικά νεφροτοξικές ή/και ωτοτοξικές. Αν και ο κίνδυνος συσσώρευσης είναι χαμηλός λόγω των χαμηλών επιπέδων στα ούρα, απαιτείται προσοχή και παρακολούθηση των επιπέδων γενταμυκίνης και βανκομυκίνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς με προηγούμενες νευρομυκικές διαταραχές (π.χ. σοβαρή μυασθένεια, νόσος του Parkinson), οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ειδικά εάν έχουν επίσης ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας. Στην περίπτωση των οστικών τοιμάτων με πολυμεθυλομεθακρυλικό, υπάρχουν συχνά αναφορές προσωρινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης αμέσως μετά την εμφύτευση του οστικού τοιμάτων και της ενδοπρόθεσης. Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες η υπόταση συνοδεύτηκε από αναφυλαξία, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ, καρδιακής ανακοπής και αιφνίδιου θανάτου. Οι ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση οστικών τοιμάτων με πολυμεθυλομεθακρυλικό: θρομβοφιλεθίτιδα, επιφανειακή μόλυνση τραύματος, εν τω βάθει μόλυνση τραύματος, πνευμονική εμβολή, αιμορραγία και αιματώματα, θλακίτιδα του τροχαντήρα, χαλάρωση ή μετατόπιση της πρόθεσης, αποκόλληση του τροχαντήρα. Άλλες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν: βεροτοπικός σχηματισμός νέου οστού, έμφραγμα του μυοκαρδίου, σύντομη καρδιακή αρρυθμία, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο.

Αλληλεπιδράσεις

Λόγω της χορήγησης μυοχαλαρωτικών και αιθέρα, μπορεί να ενταθούν οι ιδιότητες νευρομυκικού αποκλεισμού της γενταμυκίνης και της βανκομυκίνης. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα πολύ χαμηλά επίπεδα στα ούρα, αυτό είναι σχετικά απίθανο σε ασθενείς με υγιείς νεφρούς. Η πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπιδράσεων αυξάνεται ανάλογα με τα επίπεδα γενταμυκίνης και βανκομυκίνης στα ούρα, π.χ. σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με παρεντερικές αμινογλυκοσίδες και επίσης βανκομυκίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σωρευτική τοξικότητα σύμφωνα με την κλινική ένδειξη. Θα πρέπει να εξετάζεται η μέτρηση των επιπέδων γενταμυκίνης και βανκομυκίνης στα ούρα. Η ταυτόχρονη χρήση γενταμυκίνης και ισχυρών διουρητικών, όπως αιθακροϊκό οξύ ή φουροσεμίδη, μπορεί να εντείνει την ωτοτοξική επίδραση της γενταμυκίνης και της βανκομυκίνης. Διουρητικά που χορηγούνται ενδοφλέβια μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα της γενταμυκίνης και της βανκομυκίνης μεταβάλλοντας τις συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στον ορό και στον ιστό.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το μονομερές υγρό είναι ιδιαίτερα πτητικό και εύφλεκτο. Έχει αναφερθεί ανάφλεξη των καπνών μονομερούς που προκαλούνται από τη χρήση συσκευών ηλεκτροκαυτηρίωσης σε χειρουργικά πεδία κοντά σε πρόσφατα εμφυτευμένα οστικά τοιμήματα. Το μονομερές είναι επίσης ένας ισχυρός διαλυτής λιπιδίων και δεν θα πρέπει να έρχεται σε απευθείας επαφή με το σώμα.

Κατά το χειρισμό του μονομερούς ή του τοιμήματος **COPAL® G+V**, είναι απαραίτητο να φοριούνται γάντια τα οποία παρέχουν την απαραίτητη προστασία από τη διείσδυση του μονομερούς μεθακρυλικού μεθυλίου στο δέρμα. Τα γάντια από πολυαιθυλένιο τριών στρώσεων, συμπολυμερές αιθυλενίου βινυλικής αλκοόλης, πολυαιθυλένιο, καθώς και τα γάντια Viton®/βουτυλιού έχει αποδειχθεί ότι παρέχουν καλή προστασία για μακρά χρονική περίοδο. Για λόγους ασφαλείας, συνιστάται να φοριούνται δύο ζεύγη γαντιών το ένα πάνω από το άλλο, π.χ. ένα χειρουργικό γάντι από πολυαιθυλένιο πάνω από ένα εσωτερικό ζεύγος τυπικών χειρουργικών γαντιών από λάτεξ. Η χρήση μόνο γαντιών από λάτεξ ή πολυστυρένιο-βουταδιένιο είναι ανεπαρκής.

Παρακαλούμε ζητήστε από τον προμηθευτή των γαντιών σας να καθορίσει ποια γάντια είναι κατάλληλα για χρήση με το **COPAL® G+V**.

Οι ατμοί του μονομερούς μπορούν να ερεθίσουν την αναπνευστική οδό και τα μάτια και ενδεχομένως να προκαλέσουν βλάβη στο ήπαρ. Έχουν περιγραφεί δερματικό ερεθισμό λόγω επαφής με το μονομερές.

Οι κατασκευαστές μαλακών φακών επαφής συνιστούν την αφαίρεση των φακών παρουσία βλαβερών ή ερεθιστικών ατμών. Επειδή οι μαλακοί φακοί επαφής είναι διαπερατοί από υγρά και αέρια, δεν θα πρέπει να φοριούνται στο χειρουργείο κατά την χρήση μεθακρυλικού μεθυλίου.

Πριν από τη χρήση του **COPAL® G+V**, ο χειρουργός θα πρέπει να εξοικειωθεί καλά με τις ιδιότητες, το χειρισμό και την εφαρμογή αυτού του υλικού κατά τη διάρκεια της αρθροπλαστικής αναθεώρησης. Συνιστάται στο χειρουργό να εξασκηθεί στην όλη διαδικασία ανάμειξης, χειρισμού και εισαγωγής του **COPAL® G+V** πριν τη χρήση. Απαιτείται λεπτομερής γνώση ακόμα και αν χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή του τοιμήματος συστήματα ανάμειξης και σύριγγες.

Χρήση στους ασθενείς

Η ολοκλήρωση του πολυμερισμού λαμβάνει χώρα μέσα στον ασθενή και πρόκειται για μια εξωτερική αντίδραση με σημαντική απελευθέρωση θερμότητας. Οι θερμοκρασίες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού μπορεί να είναι υψηλότερες από τις φυσιολογικές θερμοκρασίες και μπορεί να αυξηθούν πάνω από την τιμή για ιστική συμβατότητα για σύντομο χρονικό διάστημα. Εξ όσων γνωρίζουμε, η μακροχρόνια επίδραση της θερμότητας που παράγεται σε συνδυασμό με την προκύπτουσα ιστική βλάβη δεν είναι γνωστή. Η αρτηριακή πίεση, ο σφυγμός και η αναπνοή θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την εισαγωγή του οστικού τοιμήματος. Οποιοδήποτε σημαντική μεταβολή σε αυτά τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται χωρίς καθυστέρηση λαμβάνοντας κατάλληλα μέτρα. Κατά τη χρήση του **COPAL® G+V** η στερέωση ολικής ενδοπρόθεσης ισχίου, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά

καθαρισμός, αναρρόφηση και στέγνωμα στο εγγύς μέρος του μυελικού αυλού του μηριαίου και στην κοτύλη πριν από την τοποθέτηση του οστικού τσιμέντου. Προκειμένου να μειωθεί η μεγάλη αύξηση της πίεσης στον ενδοοστικό χώρο κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης της πρόθεσης, συνιστάται η παροχή εκτόνωσης της πίεσης μέσω παροχέτευσης με αναρρόφηση για τον ενδοοστικό χώρο. Σε περίπτωση πνευμονικών ή καρδιαγγειακών επιπλοκών, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του όγκου του αίματος και ενδεχομένως η αύξηση του. Σε περίπτωση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να ληφθούν αναπνευστικά μέτρα.

Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γενταμικίνης και της βανκομικίνης σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, για να αξιολογηθεί ο ενδεχόμενος κίνδυνος για την υγεία. Η γενταμικίνη και η βανκομικίνη είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα. Στα ζώα, ούτε η γενταμικίνη ούτε η βανκομικίνη προκάλεσαν δυσμορφίες παρά την τοξικότητα για τη μητέρα σε υψηλές δόσεις. Η περιορισμένη εμπειρία στους ανθρώπους δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο δομικών δυσμορφιών. Ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα στο έμβryo είναι ενδεχόμενοι κίνδυνοι, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί κλινικά. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη αναστρέψιμης, αμφοτερόπλευρης, εκ γενετής απώλειας της ακοής σε παιδιά μετά από προγεννητική έκθεση στη στρεπτομυκίνη. Η γενταμικίνη και η βανκομικίνη απεκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο ανθρώπινο μητρικό γάλα και απορροφώνται από το βρέφος που θηλάζει. Λόγω της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας στα νεογνά, η συσσώρευση και η τοξικότητα δεν μπορούν να αποκλεισθούν. Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά, τα οφέλη για τη μητέρα πρέπει να σταβίζονται έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου για το παιδί πριν τη χρήση του COPAL® G+V κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Ασυμβατότητες

Υδατικά διαλύματα (π.χ. περιέχοντα αντιβιοτικά) δεν πρέπει να προστίθενται στο οστικό τσιμέντο διότι έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στη μηχανική αντοχή του τσιμέντου.

Δοσολογία και προετοιμασία

Μετά την ανάμιξη της σκόνης τσιμέντου με το υγρό μονομερές, αναπτύσσεται μια ταχέως πολυμεριζούμενη εύπλαστη ζύμη που εισάγεται στις οστικές κοιλότητες της σκευής στερέωσης ή/και πλήρωσης.

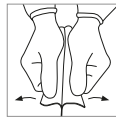
Το COPAL® G+V είναι χρωματισμένο πράσινο για να καθίσταται το τσιμέντο σαφώς ορατό στο χειρουργικό πεδίο.

Μια δόση προετοιμάζεται με την ανάμιξη όλου του περιεχομένου από ένα σακουλάκι σκόνης τσιμέντου με όλο το υγρό μονομερές από μία αμπούλα. Η ποσότητα της ζύμης τσιμέντου που απαιτείται εξαρτάται από την συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση και από την τεχνική που χρησιμοποιείται.

Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη τουλάχιστον μία πρόσθετη δόση COPAL® G+V πριν την έναρξη της εγχείρησης. Κάθε δόση προετοιμάζεται ξεχωριστά. Στην πράξη, είναι πολύ σπάνιο να χρειαστούν πάνω από τέσσερις προδοσολογημένες μονάδες για μία εμφύτευση. Ακόμα και σε τέτοιες δόσεις, είναι αναμενόμενα μόνο ελάχιστα επίπεδα γενταμικίνης και βανκομικίνης στον ορό. Η ανάμιξη πραγματοποιείται υπό συνθήκες αποστείρωσης. Η μη αποστειρωμένη προστατευτική θήκη από αλουμίνιο, το

εξωτερικό χάρτινο σακουλάκι πολυαιθυλενίου (το εξωτερικό του οποίου είναι μη αποστειρωμένο) και η συσκευασία τύπου κυψέλης με τις αμπούλες (το εξωτερικό της οποίας είναι επίσης μη αποστειρωμένο) πρέπει να ανοίγονται από ένα βοηθό διατηρώντας την αποστείρωση. Τοποθετήστε το αποστειρωμένο χάρτινο σακουλάκι πολυαιθυλενίου και την αμπούλα σε ένα αποστειρωμένο τραπέζι διατηρώντας ασηψία. Ανοίξτε το χάρτινο σακουλάκι πολυαιθυλενίου και την αμπούλα υπό συνθήκες αποστείρωσης. Μην ανοίξετε την αμπούλα πάνω από τη συσκευή ανάμιξης προκειμένου να αποφευχθεί η ρίψη ρινισμάτων γυαλιού στο τσιμέντο.

Άνοιγμα υπό άσπιντες συνθήκες



Τα περιγύα ανοίγματος στο επάνω μέρος της σακούλας βοηθούν να αποσπαστεί η μεμβράνη από το χαρτί.

Για να κρατήσετε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος των πτερυγών ανοίγματος, η πλευρά του χαρτιού/της μεμβράνης πρέπει να κρατηθεί μεταξύ του αντίχειρα, του

δείκτη και του μεσαίου δακτύλου.

Χρησιμοποιήστε ολόκληρη την επιφάνεια του αντίχειρα για να κρατήσετε την πλευρά της μεμβράνης και του χαρτιού και ανοίξτε κάθε πλευρά ομοιόμορφα.

Εφαρμογή

Η ανάμιξη των περιεχομένων μπορεί να εκτελεστεί με ένα σύστημα ανάμιξης Σύστημα ανάμιξης κενό ή με το χέρι. Η ανάμιξη σε κενό θεωρείται ως αναπόσπαστο μέρος της εξελιγμένης τεχνικής χρήσης τσιμέντου.

Οι χρόνοι ανάμιξης, επεξεργασίας και στερεοποίησης του COPAL® G+V παρέχονται στο διάγραμμα στο τέλος των οδηγιών χρήσης. Παρακαλούμε σημειώστε ότι αυτοί αναφέρονται μόνο για σκοπούς καθοδήγησης, διότι ο χρόνος εργασίας και πολυμερισμού εξαρτάται από τη θερμοκρασία και την υγρασία, όπου οι θερμοκρασίες του άμεσου περιβάλλοντος είναι σημαντικές, π.χ. σκόνη τσιμέντου, υγρό μονομερές, σύστημα ανάμιξης, πάχος και χέρια.

Ανάμιξη με το χέρι

Σπάστε την αμπούλα για να την ανοίξετε, ρίξτε το υγρό μονομερές σε ένα δοχείο ανάμιξης και προσθέστε όλη τη σκόνη τσιμέντου. Στη συνέχεια, αναμίξτε προσεκτικά για 30 δευτερόλεπτα. Το αποτέλεσμα είναι μια ομοιογενής, πράσινη ζύμη που μπορεί να δουλευτεί όταν δεν κολλάει πλέον στα ελαστιχένια γάντια. Ο χρόνος εφαρμογής εξαρτάται από τη θερμοκρασία του υλικού και από τη θερμοκρασία του δωματίου. Για τη διασφάλιση επαρκούς στερέωσης, η πρόθεση πρέπει να εισάγεται και να συγκρατείται κατά το χρονικό διάστημα που επιτρέπεται για την επεξεργασία, έως ότου το οστικό τσιμέντο σκληρύνει πλήρως. Αφαιρέστε τυχόν τσιμέντο που περισσεύει όσο είναι ακόμα μαλακό.

Εάν, κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, χρειαστεί πρόσθετο τσιμέντο, ένα άλλο σακουλάκι σκόνης τσιμέντου μπορεί να αναμιχθεί με μια αμπούλα υγρού μονομερούς, όπως περιγράφεται παραπάνω, και το διαμορφώσιμο υλικό που προκύπτει πρέπει να εφαρμοστεί στο τσιμέντο που έχει ήδη εφαρμοστεί προτού σκληρύνει το τελευταίο. Αναμειγνύεται πάντα όλο το περιεχόμενο από ένα σακουλάκι με όλο το περιεχόμενο από μια αμπούλα υγρού μονομερούς.

Σύστημα ανάμιξης κενό

Για την επίτευξη οστικού τσιμέντου με μειωμένο πορώδες, το υγρό και η σκόνη αναμειγνύονται σε κενό. Για το σκοπό αυτό, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα αεροστεγές σύστημα ανάμιξης, διασφαλίζοντας γρήγορη δημιουργία επαρκούς κενού στο δοχείο ανάμιξης (απόλυτη πίεση περίπου 200 mbar). Στην ανάμιξη σε κενό, ο χρόνος ανάδευσης (30 δευτερόλεπτα) είναι ο ίδιος όπως και στην ανάμιξη χωρίς κενό. Για λεπτομέρειες σχετικά με την τεχνική ανάμιξης, ανατρέξτε στις οδηγίες για το σύστημα ανάμιξης που χρησιμοποιείται.

Φύλαξη

Να μη φυλάσσεται ή διατηρείται σε θερμοκρασία άνω των 25 °C (77 °F).

Διάρκεια ζωής/στεριότητα

Η διάρκεια ζωής είναι τυπωμένη στη χάρτινη συσκευασία, στο προστατευτικό σακουλάκι αλουμινίου και στο εσωτερικό σακουλάκι. Μη χρησιμοποιείτε το COPAL® G+V εάν η έχει παρέλθει η

υποδεικνυόμενη ημερομηνία λήξης. Το μονομερές έχει αποστερωθεί με διήθηση σε μια αμπούλα η οποία βρίσκεται μέσα σε συσκευασία τύπου κυψέλης αποστερωμένη με αέριο οξείδιο του αιθυλενίου. Η σκόνη τσιμέντου COPAL® G+V έχει αποστερωθεί με ακτινοβολία γάμμα. Τα περιεχόμενα αχρησιμοποίητων, ανοιγμένων ή κατεστραμμένων συσκευασιών δεν πρέπει να επαναποστεριώνονται αλλά πρέπει να απορρίπτονται. Εάν η σκόνη τσιμέντου έχει γίνει κίτρινη, μη χρησιμοποιείτε το COPAL® G+V.

Απορρίψη

Τα μεμονωμένα συστατικά του οστικού τσιμέντου, το σκληρωμένο οστικό τσιμέντο καθώς και το (μη καθαρισμένο) υλικό της συσκευασίας πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κανονιστικές απαιτήσεις. Απορρίψτε το συστατικό πολυμερούς σε εγκεκριμένη μονάδα διαχείρισης αποβλήτων. Το συστατικό μονομερούς υγρού πρέπει να εξατμίζεται υπό καλά αεριζόμενη χοάνη ή να απορροφάται από αδρανές υλικό και να μεταφέρεται σε κατάλληλο δοχείο για απόρριψη.

Propiedades y composición

El cemento óseo **COPAL® G+V** es una resina cementante, de polimerización rápida y a base de polimetilmetacrilato para la cirugía ortopédica que contiene dióxido de zirconio como medio de contraste. La adición de gentamicina y vancomicina protege contra las infecciones causadas por la contaminación del cemento polimerizado y de los tejidos vecinos por patógenos sensibles a estos antibióticos.

Una caja de **COPAL® G+V** contiene un sobre de polvo de cemento al que se le han añadido los antibióticos, y una ampolla con el líquido del monómero para hacer la resina. El cemento en polvo está envasado estéril. El envoltorio protector exterior no estéril de aluminio contiene un sobre de papel-polietileno estéril por dentro. Dentro de él hay otro sobre de papel-polietileno estéril que contiene el cemento. Los dos sobres de papel-polietileno se han esterilizado con radiación gamma. La ampolla de cristal marrón con el monómero líquido sometido a filtración estéril se encuentra envasada estéril en un blíster esterilizado con óxido de etileno.

Propiedades microbiológicas

Gentamicina

Mecanismo de acción

Gentamicina es un aminoglicósido. Aunque su mecanismo de acción exacto no está completamente aclarado, este antibiótico parece inhibir la síntesis proteica en las bacterias sensibles uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.

Mecanismo de resistencia

Se ha demostrado una resistencia natural y resultante a la gentamicina tanto en las bacterias gramnegativas como grampositivas. La resistencia a la gentamicina puede deberse a una disminución de la permeabilidad de la pared celular bacteriana, a una alteración en el sitio de unión ribosómica, o a la presencia de un factor de resistencia mediado por plásmidos adquiridos por conjugación. La resistencia mediada por plásmidos permite a la bacteria resistente modificar enzimáticamente el fármaco mediante acetilación, fosforilación o adenilación, y se puede transferir entre organismos de la misma especie o de especies diferentes. La resistencia a otros aminoglicósidos y a otros muchos agentes antiinfecciosos (p. ej. cloranfenicol, sulfamidas, tetraciclinas) se puede transferir en el mismo plásmido. La prevalencia de la resistencia varía geográficamente en determinadas especies, por tanto es conveniente disponer de información local, especialmente en el tratamiento de infecciones graves.

Espectro de acción

A continuación se resume el espectro de acción de la gentamicina.

- Especies frecuentemente sensibles
 - Aerobias grampositivas p. ej. *Staphylococcus aureus* (sensible a la metilicina)
 - Aerobias gramnegativas p. ej. *Enterobacter*, *Escherichia coli*², *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol positivo (*P. vulgaris*), *Salmonella* enteritica, *Serratia*¹

- Especies que podrían ser un problema en caso de resistencia adquirida
 - Aerobias grampositivas p. ej. *Staphylococcus aureus* (resistente a la metilicina), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobias gramnegativas p. ej. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol negativo (*P. mirabilis*)
 - Especies inherentemente resistentes
 - Anaerobias grampositivas p. ej. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobias p. ej. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ En las publicaciones no hay disponibles datos actualizados. Se espera sensibilidad en base a las fuentes anteriores, a las referencias y a las recomendaciones terapéuticas.
 - ² Grado de resistencia superior al 50% en al menos una región.
 - ³ Nivel de resistencia en la UCI $\geq 10\%$

Vancomicina

Mecanismo de acción

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido tricíclico obtenido del *Amycolatopsis orientalis*. El principal modo de acción de la vancomicina es la inhibición de la síntesis de la pared celular. Además, este antibiótico altera la permeabilidad de la membrana celular y la síntesis del ARN.

Mecanismo de resistencia

No hay resistencia cruzada entre la vancomicina y otras clases de antibióticos. Se ha informado acerca de resistencia cruzada con la teicoplanina. Los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) son un problema cada vez mayor. El *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina es un problema creciente, y pueden encontrarse algunas cepas con sensibilidad reducida a la vancomicina. La prevalencia de la resistencia varía geográficamente en determinadas especies, por tanto es conveniente disponer de información local, especialmente en el tratamiento de infecciones graves.

Espectro de acción

A continuación se resume el espectro de acción de la vancomicina.

- Especies frecuentemente sensibles
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Especies que podrían ser un problema en caso de resistencia adquirida
 - *Enterococcus faecium*
- Especies inherentemente resistentes
 - Microorganismos gramnegativos p. ej. *Micobacterias*, hongos

Componentes

43,0g de polvo de cemento **COPAL® G+V** contienen:
 0,5g de gentamicina (en forma de sulfato de gentamicina)
 2,0g de vancomicina (en forma de clorhidrato de vancomicina)

Otros ingredientes: poli(metilmetacrilato/metacrilato), dióxido de zirconio, peróxido de benzoilo y colorante E141.

20ml del líquido monómero contienen: metilmetacrilato, dimetil-p-toluidina, hidroquinona y colorante E 141.

Composición	
El cemento en polvo contiene:	
Poli(metacrilato, metilmetacrilato)	78%
Dióxido de circonio	14%
Peróxido de benzoilo	1%
Sulfato de gentamicina	2%
Clorhidrato de vancomicina	5%
El líquido monomérico contiene:	
Metilmetacrilato	98%
N,N-dimetil-p-toluidina	2%

Otros ingredientes:

En la parte polvo del cemento: clorofila VIII (colorante E141)
En el líquido monomérico: clorofila VIII (colorante E141)
en una solución oleosa, hidroquinona
La relación porcentual en masa es de aproximadamente:
30% de la masa es líquido monomérico, y 70% el componente en polvo.

Uso previsto

COPAL® G+V es una resina cementante, radiopaca y autopolimerizable prevista para rellenar y/o estabilizar cavidades óseas y que permite la fijación permanente de endoprótesis articulares. **COPAL® G+V** es de color verde para facilitar la visibilidad del cemento en el campo quirúrgico. Después de su endurecimiento en la cavidad ósea, las fuerzas de carga resultantes del movimiento se transfieren al hueso a través del manto de cemento sobre un área extensa.

Indicaciones

COPAL® G+V está indicado para el relleno, la estabilización y la fijación definitiva de endoprótesis articulares de revisión en cavidades óseas limpiadas quirúrgicamente que habían sido previamente infectadas por patógenos sensibles a la vancomicina, y en aquellos casos donde se considera que el cemento enriquecido sólo con gentamicina es insuficiente o no recomendable durante las intervenciones quirúrgicas de sustitución de una o dos fases.

COPAL® G+V es un cemento de revisión que sólo se debe utilizar cuando los gérmenes patógenos causantes de la infección no son suficientemente sensibles a los antibióticos aminoglicósidos o a las combinaciones de aminoglicósidos y lincosamidas de los cementos de revisión de PMMA. Antes de utilizar el cemento **COPAL® G+V** es necesario asegurarse de que los gérmenes causantes de la infección son sensibles a la vancomicina.

COPAL® G+V no debe utilizarse en cavidades óseas infectadas que no hayan sido previamente limpiadas quirúrgicamente. En caso de sospecha de infección o de infección probada, se debe considerar un tratamiento sistémico adicional/concomitante.

No se ha estudiado el uso de **COPAL® G+V** en las intervenciones quirúrgicas de la columna vertebral.

Contraindicaciones

COPAL® G+V no se debe utilizar en caso de hipersensibilidad a la gentamicina, a otros antibióticos aminoglicósidos, a la vancomicina o a otros componentes del cemento óseo.

COPAL® G+V no se debe utilizar en caso de insuficiencia renal aguda.

No se recomienda usar **COPAL® G+V** en niños ni adolescentes porque no se dispone de la experiencia clínica necesaria.

COPAL® G+V está contraindicado en implantes protésicos primarios, dado que puede incrementar el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a la vancomicina.

Población objetivo

Hay poca información del producto con niños y adolescentes, por lo que se desaconseja la utilización de **COPAL® G+V**. Si no hay otras opciones disponibles, por ejemplo, en caso de trauma quirúrgico, la decisión de utilizar o no **COPAL® G+V** dependerá del cirujano.

Grupo de usuarios de destino

Profesionales sanitarios en un contexto clínico.

Efectos secundarios

Dado que el cemento **COPAL® G+V** contiene gentamicina y vancomicina, siempre se pueden producir los efectos secundarios específicos de estos antibióticos.

Gentamicina

- Lesiones del nervio auditivo y del nervio vestibular
- Nefrotoxicidad
- Casos poco frecuentes de parestesia, tetania y debilidad muscular
- Casos poco frecuentes de reacciones alérgicas (exantema, urticaria, reacciones anafilácticas)

Vancomicina

- Deterioro temporal o permanente de la audición
- Nefrotoxicidad (casos poco frecuentes de nefritis)
- Reacciones de hipersensibilidad en todos los grados de severidad (p. ej. reacción anafilactoide, como disminución de la presión arterial, disnea, urticaria y prurito)
- Exantema en la parte superior del cuerpo (síndrome del cuello rojo)
- Dolor y espasmos en los músculos de la espalda y del tórax
- Casos poco frecuentes de cambios en el hemograma (p. ej. agranulocitosis, neutropenia)

La aparición de estos efectos secundarios es improbable, dado que los niveles séricos alcanzados son muy bajos.

Tanto la gentamicina como la vancomicina pueden ser nefro y/u ototóxicas. Aunque el riesgo de acumulación es leve debido a los bajos niveles séricos, es necesario tener cuidado y controlar los niveles de gentamicina y vancomicina en los pacientes con función renal limitada. Esto también es aplicable a los pacientes con enfermedades neuromusculares anteriores (p. ej. miastenia grave, enfermedad de

Parkinson), quienes deberán ser observados atentamente sobre todo si, además, presentan antecedentes de insuficiencia renal.

En el caso de los cementos óseos de polimetilmetacrilato, se informa con frecuencia de una disminución temporal de la presión arterial inmediatamente después de la implantación del cemento y de la endoprótesis.

En casos poco frecuentes se ha descrito hipotonía acompañada de anafilaxia, inclusive choque anafiláctico, paro cardíaco y muerte súbita.

Se han observado los siguientes efectos secundarios adicionales durante el uso de cementos óseos de polimetilmetacrilato: tromboflebitis, infección superficial de la herida, infección profunda de la herida, embolia pulmonar, hemorragia y hematomas, bursitis trocántera, aflojamiento o desplazamiento de la prótesis, desprendimiento del trocánter. Otros efectos secundarios observados: neoformación ósea heterotópica, infarto de miocardio, arritmia cardíaca de corta duración, accidente cerebrovascular.

Interacciones

La administración de relajantes musculares y éter intensifica las propiedades de bloqueo neuromuscular de la gentamicina y la vancomicina. Sin embargo, dado que los niveles séricos son muy bajos, esta reacción es relativamente improbable, especialmente en pacientes con riñones sanos. La probabilidad de que se produzcan interacciones aumenta en proporción con el nivel sérico de la gentamicina y la vancomicina, en particular en los pacientes con función renal limitada. Es necesario controlar a los pacientes tratados simultáneamente con aminoglucósidos parenterales y vancomicina para detectar una toxicidad acumulativa conforme a la indicación clínica. Se debe considerar la medición de los niveles séricos de gentamicina y vancomicina.

El uso simultáneo de gentamicina y diuréticos potentes, como el ácido etacrínico o la furosemida, intensifica el efecto ototóxico de la gentamicina y la vancomicina. Los diuréticos administrados de forma intravenosa aumentan la toxicidad de la gentamicina y la vancomicina, porque alteran las concentraciones de los antibióticos en el suero y los tejidos.

Advertencias y precauciones

El monómero líquido es extremadamente volátil e inflamable. Se ha comunicado la ignición de los vapores del monómero generados por la utilización de equipos de electrocauterización en los campos operatorios cerca de cementos óseos recién implantados. El monómero es también un potente solvente lipídico, por lo que no debe entrar en contacto directo con el cuerpo.

Cuando se manipule el monómero o el cemento **COPAL®G+V** deben usarse guantes que proporcionen la protección necesaria contra la penetración del metilmetacrilato en la piel.

Los guantes de tres capas de polietileno, copolímero de etileno y vinilalcohol, polietileno y los guantes de Viton®/butilo han demostrado ofrecer una buena protección durante periodos de tiempo prolongados. Por motivos de seguridad se recomienda utilizar dos pares de guantes superpuestos, p. ej., un guante quirúrgico de polietileno sobre un guante quirúrgico interior estándar de látex. Se debe evitar usar solamente guantes de látex o de poliestireno-butadieno. Consulte a su distribuidor de guantes si estos son aptos para su uso con **COPAL®G+V**.

Los vapores del monómero pueden irritar las vías respiratorias y los ojos y también dañar el hígado. Se han descrito irritaciones cutáneas atribuibles al contacto con el monómero.

Los fabricantes de lentes de contacto blandas recomiendan que éstas se retiren en caso de presencia de vapores nocivos o irritantes. Dado que las lentes de contacto blandas son permeables a líquidos y gases, no deberán usarse en el quirófano donde se esté empleando metilmetacrilato.

Antes de emplear **COPAL®G+V**, el cirujano debe estar bien familiarizado con sus propiedades, su manipulación y su aplicación durante la artroplastia de revisión. Es recomendable que se ejercite en el procedimiento de la mezcla, la manipulación y la introducción de **COPAL®G+V** antes de usarlo. Es imprescindible que posea conocimientos precisos aunque el cemento se vaya a aplicar usando sistemas de mezcla y jeringas.

Uso en el paciente

La polimerización se completa en el paciente y es una reacción exotérmica con una liberación de calor considerable. Las temperaturas que se alcanzan durante la polimerización pueden ser superiores a las temperaturas fisiológicas y pueden aumentar por encima del valor para compatibilidad con los tejidos durante un breve período de tiempo. Hasta donde sabemos, se desconocen los efectos a largo plazo del calor producido y los daños derivados en los tejidos.

Durante e inmediatamente después de la introducción del cemento deben controlarse atentamente la presión arterial, el pulso y la respiración del paciente. Cualquier alteración significativa de estos signos vitales debe subsanarse inmediatamente con las medidas pertinentes. Si el cemento **COPAL®G+V** se emplea para fijar una endoprótesis total de cadera, es necesario limpiar, aspirar y secar cuidadosamente la parte proximal del canal medular del fémur y el acetábulo antes de aplicar el cemento. Se recomienda utilizar drenaje por succión para reducir el importante aumento de presión que se produce en el espacio intraóseo durante la implantación de la prótesis. Si se presentan complicaciones pulmonares o cardiovasculares, será necesario vigilar y, posiblemente, aumentar el volumen de sangre. En caso de insuficiencia respiratoria aguda deberán adoptarse las medidas anestesiológicas oportunas.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos suficientes acerca del uso de la gentamicina y la vancomicina en mujeres embarazadas y lactantes que permitan evaluar los posibles riesgos para la salud. La gentamicina y la vancomicina atraviesan la placenta. Ni la gentamicina ni la vancomicina provocaron malformaciones estructurales en animales a pesar de la toxicidad materna a dosis altas.

La limitada experiencia en personas disponible no indica un mayor riesgo de malformaciones estructurales.

La ototoxicidad y la nefrotoxicidad en el feto son riesgos que no se han confirmado clínicamente. Existen informes de sordera congénita bilateral irreversible en niños después de una exposición prenatal a la estreptomina. La gentamicina y la vancomicina se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna y son absorbidas por el lactante.

Debido a la mayor permeabilidad intestinal de los recién nacidos no se puede excluir la acumulación ni la toxicidad. Por este motivo deberá valorarse el beneficio para la madre frente al riesgo para el niño antes de usar **COPAL®G+V** durante el embarazo y la lactancia.

Incompatibilidades

No se deben añadir soluciones acuosas (p. ej. soluciones que contengan antibióticos), porque pueden afectar negativamente a la resistencia mecánica del cemento óseo.

Dosificación y preparación

Después de mezclar el polvo de cemento con el líquido del monómero se obtiene una masa dúctil de polimerización rápida que se introduce en las cavidades óseas para el anclaje y/o el relleno.

COPAL®G+V es de color verde para facilitar la visibilidad del cemento en el campo quirúrgico.

Una dosis se prepara mezclando el contenido completo de un sobre de polvo de cemento con todo el líquido del monómero contenido en una ampolla. La cantidad de cemento necesaria depende de la intervención quirúrgica y de la técnica que se vaya a utilizar.

Antes de la operación debe disponerse de al menos un envase adicional de **COPAL®G+V**. Cada dosis se prepara por separado. En la práctica es muy poco frecuente que se necesiten más de cuatro unidades predosificadas para una implantación. Incluso en estos casos, los niveles séricos de gentamicina y vancomicina esperados son mínimos. La mezcla debe realizarse en condiciones estériles.

El auxiliar quirúrgico debe abrir el sobre protector de aluminio no estéril, el sobre exterior de papel-poliétileno (cuya parte exterior no es estéril) y el blíster de la ampolla (cuya parte exterior tampoco es estéril) manteniendo la esterilidad. Colocar el sobre de papel de polietileno estéril y la ampolla sobre una mesa estéril manteniendo la asepsia. Abrir el sobre de papel de polietileno y la ampolla en condiciones estériles.

No abra la ampolla sobre el dispositivo de mezcla para evitar la contaminación del cemento con partículas de vidrio.

Apertura en condiciones estériles:



Las pestañas de apertura de la parte superior de la bolsa ayudan a separar la lámina de PE del papel.

Para agarrar una mayor superficie de las pestañas de apertura, el lateral del papel/la lámina de PE debe sostenerse entre el pulgar, el índice y el corazón.

Utilice toda la superficie del pulgar para agarrar la lámina y el lado del papel y separarlos de forma homogénea.

Aplicación

La mezcla se puede realizar manualmente o al sistema de mezcla al vacío. La mezcla al vacío se contempla como una parte integral de una técnica moderna de cementación. Los tiempos de mezcla, elaboración y endurecimiento de **COPAL®G+V** se indican en el gráfico al final de las instrucciones de uso. Tenga en cuenta que estos datos son meramente orientativos, ya que los tiempos de trabajo y de

endurecimiento dependen de la temperatura y de la humedad, por lo que las temperaturas ambiente directas (como las del polvo de cemento, las del líquido monómero, las del sistema de mezcla, las de la superficie de trabajo y las de las manos) también son importantes.

Mezcla manual

Abra la ampolla, vierta el líquido monómero en un recipiente de mezcla y añada el polvo de cemento. A continuación, mezcle cuidadosamente durante 30 s. El resultado es un compuesto homogéneo, verde y pastoso que puede manipularse cuando deja de adherirse a los guantes de goma. El tiempo de aplicación depende de la temperatura del material y de la temperatura ambiente. Para asegurar una fijación adecuada, la prótesis se debe introducir y sujetar dentro del margen de tiempo permitido para la manipulación, hasta que el cemento se haya endurecido por completo. Retire el cemento sobrante mientras aún esté blando.

Si durante la intervención quirúrgica se necesita más cemento, se puede mezclar otro sobre de polvo de cemento con una ampolla de líquido monómero tal y como se ha descrito anteriormente; el compuesto moldeable obtenido se debe aplicar al cemento ya aplicado antes de que éste haya fraguado. Mezcle siempre el contenido completo del sobre con el contenido completo de la ampolla del líquido monómero.

Sistema de mezcla al vacío

Para obtener un cemento óseo con una porosidad baja, el polvo de cemento y el líquido monómero se mezclan al vacío. Para ello se debe utilizar un sistema de mezcla hermético que garantice la rápida creación de un vacío suficiente en el recipiente de mezcla (presión absoluta aprox. de 200 mbar). En la mezcla al vacío, el tiempo de mezcla es el mismo (30 s) que en la mezcla sin vacío. Encontrará más información acerca de la técnica de mezcla en las instrucciones de uso del sistema de mezcla utilizado.

Almacenamiento

No almacenar a más de 25 °C (77 °F).

Durabilidad/esterilidad

La fecha de caducidad está impresa en la caja plegable, en el sobre protector de aluminio y en el sobre interior.

COPAL®G+V no se debe usar una vez expirada la fecha de caducidad. El monómero está esterilizado por filtración en una ampolla envasada en un blíster esterilizado mediante gaseado con óxido de etileno. El polvo de cemento **COPAL®G+V** se ha esterilizado por radiación gamma. El contenido de envases no usados, abiertos o estropeados no debe re-esterilizarse, por lo que debe desecharse. Si el polvo de cemento tiene un color amarillo no utilice el cemento **COPAL®G+V**.

Eliminación

Algunos componentes del cemento óseo, el cemento óseo fraguado y el material de embalaje (sin limpiar) deben desecharse siguiendo las normas locales vigentes. Eliminar el componente polímero en una instalación de residuos autorizada. El componente líquido se debe evaporar bajo una campana extractora bien ventilada, o absorberse mediante un material inerte y transferirse a un contenedor adecuado para la eliminación.

Omadused ja koostis

COPAL®G+V luutsement on ortopeedilisteks operatsioonideks mõeldud kiiresti tahenev, tsemendilaadne, polümetüülmetaakrülaadil põhinev vaik, mis sisaldab kontrastainena tsirkooniumdioksiidi. Lisatud antibiootikumid gentamütsiin ja vankomütsiin tagavad kaitse nende suhtes tundlike patogeenide infektsiooni vastu, mis võib tekkida saastunud tahenevas tsemendis ja piirnevates kudedes.

COPAL®G+V pakki sisaldab ühte kotti tsemendipulbriga, kuhu on lisatud ka antibiootikumid, ja vaigu valmistamiseks ühte ampulli monomeerivedelikuga.

Tsemendipulber on steriilselt pakitud. Väline mittesteriilne alumiiniumist kaitsekott sisaldab polüetüleenpaberkotti, mis on seest steriilne. Selles asub veel üks steriilne polüetüleenpaberkott, mis sisaldab tsemendipulbrit. Mõlemad polüetüleenpaberkotid steriliseeriti gammakiirgusega. Pruunist klaasist ampull steriilselt filtreeritud monomeerivedelikuga on steriilselt pakitud etüleenoksiidiga steriliseeritud eraldi blisterpakendisse.

Mikrobioloogilised omadused**Gentamütsiin****Toimemehhanism**

Gentamütsiin on aminoglükosiid-antibiootikum. Kuigi täpne toimemehhanism ei ole täielikult selge, tundub, et ravim inhibeerib tundlike bakterite valgusünteesi, sidudes bakterite ribosoomis 30S alamüksuse.

Resistentsuse mehhanism

Gentamütsiini puhul on näidatud loomulikku ja tekkivat resistentsust nii gramnegatiivsetel kui ka grampositiivsetel bakteritel. Gentamütsiini resistentsus võib tekkida bakteriraku seina vähenenud permeaabluse, ribosoomi sidumiskoha muutumise või konjugatsiooniga plasmiidide poolt vahendatud resistentsufaktori olemasolu tõttu. Plasmiidide poolt vahendatud resistentsus võimaldab resistentsel bakteril ravimit ensümaatilisel atsetüülamise, fosforüülamise või adenüülamise teel modifitseerida ja võib kahe sama või erineva bakteriliigi vahel üle kanduda. Sama plasmiid võib resistentsuse üle kanda teistele aminoglükosiididele ja mitmetele teistele infektsioonide vastastele ainetele (nt klooramfenikool, sulfoonamiidid, tetratsükliin). Resistentsuse esinemine võib teatud bakteriliikide suhtes geograafiliselt varieeruda ja eeskätt tõsiste infektsioonide ravimise puhul on soovitatav kasutada lokaalset infot resistentsuse kohta.

Mõjuspekter

Alljärgnevalt on kokku võetud gentamütsiini mõjuspekter.

- Tavaliselt tundlikud liigid
 - Aeroobsed grampositiivsed bakterid nt *Staphylococcus aureus* (metitsilliini suhtes tundlik)
 - Aeroobsed gramnegatiivsed bakterid, *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indoolpositiivne (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Liigid, mis võivad olla probleemiks omandatud resistentsuse puhul
 - Aeroobsed grampositiivsed bakterid nt *Staphylococcus aureus* (metitsilliini suhtes resistentsed), *Staphylococcus epidermidis*²

– Aeroobsed gramnegatiivsed bakterid nt *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indoolnegatiivne (*P. mirabilis*)

- Loomupäraselt resistentsed liigid
 - Aerooobsed grampositiivsed bakterid nt *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaeroobsed bakterid nt *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Viimaseid andmeid ei ole publiciteeritud. Tundlikkust eeldatakse ülevaatlikes varasemates allikates, viidetes ja ravi soovitusustes.

² Resistentsuse määr on üle 50% vähemalt ühes regioonis.

³ Intensiivravi osakondade resistentsuse tase $\geq 10\%$

Vankomütsiin**Toimemehhanism**

Vankomütsiin on tritsükliiline glükopeptiid-antibiootikum, mida saadakse *Amycolatopsis orientalis*'est. Vankomütsiini peamine toimemehhanism on rakuseina sünteesi inhibeerimine. Lisaks võib vankomütsiin muuta rakuseina permeaablust ja RNA sünteesi.

Resistentsuse mehhanism

Vankomütsiini ja teiste antibiootikumide klasside vahel ristresistentsust ei ole. On teatud ristresistentsusest teikoplaniini suhtes. Vankomütsiinresistentsed enterokokid (VRE) on muutumas üha suuremaks probleemiks. Metitsilliiniresistentsed *Staphylococcus aureus* on järjest kasvav probleem ja võivad esineda harvad isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus vankomütsiini suhtes. Resistentsuse esinemine võib teatud bakteriliikide suhtes geograafiliselt varieeruda ja eeskätt tõsiste infektsioonide ravimise puhul on soovitatav kasutada lokaalset infot resistentsuse kohta.

Mõjuspekter

Alljärgnevalt on kokku võetud vankomütsiini mõjuspekter.

- Tavaliselt tundlikud liigid
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Liigid, mis võivad olla probleemiks omandatud resistentsuse puhul
 - *Enterococcus faecium*
- Loomupäraselt resistentsed liigid
 - Gramnegatiivsed mikroorganismid nt *Mükobakterid*, seened

Koostisained

43,0g **COPAL®G+V** tsemendipulbrit sisaldab: 0,5g gentamütsiini (gentamütsiinsulfaadina) 2,0g vankomütsiini (vankomütsiin-vesinikkloriidina) Muud koostisosad: polü(metüülmetakrülaad/metakrülaad), tsirkooniumdioksiid, bensoüülperoksiid ja värvaine E141.

20ml monomeerivedelikku sisaldab: metüülmetakrülaati, dimetüül-p-toluidiini, hüdrokinooni ja värvainet E141.

Koostis	
Luutsemendi pulber sisaldab:	
polü-(metüülakrülaat, metüülmetakrülaat)	78%
tsirkooniumdioksiid	14%
bensoüülperoksiid	1%
gentamüülsulfaat	2%
vankomütüsiinhüdrokloriid	5%
Monomeerivedelik sisaldab:	
metüülmetakrülaat	98%
N,N-dimetüül-p-toluidiin	2%

Muud koostisained:

Tsemendipulbris: klorofüll VIII (värvaine E141)
 Monomeerivedelikus: klorofüll VIII (värvaine E141)
 õililahuses, hüdrokiinoon
 Monomeerivedeliku ja tsemendipulbri massivahekind on 30 ja 70 massiprotsenti.

Sihipärane kasutamine

COPAL®G+V on röntgenkontrastne isetahenev tsemendi-laadne vaik, mis on mõeldud luuõõnsuste täitmiseks ja/või stabiliseerimiseks ning võimaldab liigese endoproteesi(de) püsivat fikseerimist. **COPAL®G+V** on roheline, et operatsioonialal oleks tsement selgelt nähtav. Pärast luuõõnsuse täitmist kantakse liikumisel tekkinud jõud suurel tsemendiga kaetud alalt edasi üle luule.

Näidustused

COPAL®G+V on näidustatud liigese endoproteesi revisjoni täitmiseks, stabiliseerimiseks või püsivaks fikseerimiseks kirurgiliselt puhastatud luuõõnsustes, kus oli eelnevalt infektsioon vankomütüsiini suhtes tundlike patogeenidega ja kui ainult gentamütüsiini sisaldavat tsementi peetakse ühe- või kaheetaapilisel proteesimisprotseduuril ebapiisavaks või ebasoovitavaks.

COPAL®G+V on revisjonitsemend, mida tuleks kasutada vaid juhul, kui infektsiooni põhjustavad patogeenid ei ole PHEMA revisjonitsemendites sisalduvate aminoglükosiid-antibiootikumide või aminoglükosiidi ja linkosamiid-antibiootikumide kombinatsiooni suhtes piisavalt tundlikud. Enne **COPAL®G+V** kasutamist tuleb veenduda, et infektsiooni põhjustavad patogeenid on vankomütüsiini suhtes tundlikud. **COPAL®G+V**-d ei tohi kasutada nakatunud luuõõntes, mida enne ei ole kirurgiliselt puhastatud. Nakkusekahtluse või tõestatud nakkuse korral tuleks kaaluda täiendavat/kaasnevat süsteemset ravi.

COPAL®G+V ei ole lülisamba operatsioonidel kasutamise suhtes hinnatud.

Vastunäidustused

COPAL®G+V-d ei tohi kasutada gentamütüsiini, teiste aminoglükosiid-antibiootikumide, vankomütüsiini või luutsemendi mis tahes koostisosa suhtes teadaoleva ülitundlikkuse puhul.

COPAL®G+V-d ei tohi kasutada ägeda neerupuudulikkuse puhul.

Kuna kliinilised kogemused lastel või noorukitel kasutamise puuduvad, on soovitatav **COPAL®G+V**-d mitte kasutada. **COPAL®G+V** kasutamine on vastunäidustatud primaarsete proteeside puhul, sest võib suurendada vankomütüsiini suhtes resistentsete bakterite tekkimise riski.

Üldkogum

Laste ja noorukite seas on vähe tõendeid, mistõttu toodet **COPAL®G+V** ei soovitata kasutada. Kui muud võimalust pole, näiteks praeguse kirurgilise trauma korral, teeb otsuse toote **COPAL®G+V** kasutamise kohta ravikirurg.

Kasutajate sihtrühm

Tervishoiutöötajad kliinilises kontekstis.

Kõrvaltoimed

COPAL®G+V-s sisalduva gentamütüsiini ja vankomütüsiini tõttu võivad alati esineda neile antibiootikumidele tüüpilised kõrvaltoimed.

Gentamütüsin

- Kuulmisnärvi ja vestibulaarnärvi kahjustused
- Nefrotoksilisus
- Paresteesia, tetaania ja lihasnõrkuse harva esinevad juhud
- Allergilised reaktsioonid harva esinevad juhud (eksanteem, urtikaaria, anafülaktilised reaktsioonid)

Vankomütüsin

- Ajutine või püsiv kuulmiskahjustus
- Nefrotoksilisus (harvadel juhtudel nefriit)
- Erineva raskusastmega ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktilised reaktsioonid, sh vererõhu langus, hingamishäired, urtikaaria ja sügelus)
- Keha ülaosas tekkinud nahalööve („punase kaela“ või „punase mehe“ sündroom)
- Selja ja rinnalihaste valu ning spasmid
- Harvadel juhtudel verevaloni muutes (nt agranulotsütoos, neutropeenia)

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on ebatõenäoline, sest ravim saavutab seerumis väga madala taseme.

Niisiis gentamütüsiin kui ka vankomütüsiin on potentsiaalselt nefrotoksilised ja/või otokotilised. Kuidagi akumuleerumiseks seerumis on väga madala taseme tõttu väike, tuleb siiski olla ettevaatlik ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel tuleb jälgida gentamütüsiini ning vankomütüsiini taset. Sama kehtib nende patsientide kohta, kellel on varem esinenud neuromuskulaarsed häired (nt myasthenia gravis, Parkinsoni tõbi), keda tuleb hoolikalt jälgida eriti juhul, kui neil on eelnevalt esinenud neerupuudulikkus. Polümetüülmetakrülaadist luutsemendi puhul on tihti teatatud ajutisest vererõhu langusest vahetult pärast luutsemendi ja endoproteesi implanteerimist. On kirjeldatud harva esinenud juhtumeid, kus hüpotensioonile järgnes anafülaksia, sh anafülaktiline šokk, infarkt ja äkksurm. Polümetüülmetakrülaati sisaldava luutsemendi kasutamise järel on täheldatud järgmised kõrvaltoimed: tromboflebiit, pindmise haava infektsioon, sügava haava infektsioon, kopsuemboolism, hemorraagia ja hematoomid, pöörli bursiit, proteesi lokumine ja nihkumine, pöörli lahitulek. Muud

täheldatud kõrvaltoimed: heterotoopne luumoodustumine, müokardi infarkt, lühiajalised südame rütmihäired, tserebrovaskulaarne kahjustus.

Koostoime

Müorelaksantide ja eetri manustamise puhul võivad gentamütsiini ja vankomütsiini neuromuskulaarsed pärssivad omadused võimendada. See on seerumis oleva ravimi väga madala taseme tõttu tervete neerudega patsientide puhul siiski suhteliselt ebatähtseline. Koostoime esinemise tõenäolisus suureneb proportsionaalselt gentamütsiini ja vankomütsiini seerumi taseme tõusmisega, nt kahjustunud neerufunktsiooniga patsientide puhul.

Patsiente, kellele samal ajal manustatakse parenteraalselt aminoglükosiide ja samuti vankomütsiini, tuleb vastavalt kliinilisele näidustusele jälgida kumulatiivse toksilisuse suhtes. Tuleb kaaluda gentamütsiini ja vankomütsiini seerumi taseme mõõtmist.

Samaaegne gentamütsiini ja tugevate diureetikumide (nt etakrüünhape või furosemiid) kasutamine võib gentamütsiini ja vankomütsiini ototoksilist toimet võimendada. Intravenooselt manustatud diureetikumid võivad võimendada gentamütsiini ja vankomütsiini toksilisust, muutes antibiootikumi kontsentratsiooni seerumis ja kudedes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Hevli monomeer on äärmiselt lenduv ja süttiv. Teatud od monomeeri aurude süttimisest, mida põhjustab elektrokauterisatsiooni seadmete kasutamine operatsioonialadel värskest implanteeritud luutsemendi läheduses. Monomeer on samuti tugev liipideid lahusti ja ei tohi otseselt kehaga kokku puutuda.

Käideldes monomeeri või COPAL®G+V tsemendi, tuleb kanda kindaid, mis tagavad vajaliku kaitse monomeeri metüülmetakrülaadi naha sisse tungimise eest. Pikaks ajaks hea kaitse tagavad kindad, mis on valmistatud kolmekihilisest polüüleenist, etüleeniviniüülalkoholi kopolümeerist ning Viton®-ist/bütüülist. Ohutuse mõttes on soovitatav kanda üksteise peal kahte paari kindaid, nt polüetüleenist kirurgilisi kindaid standardsete lateksist kirurgiliste kinnaste peal. Lateksist või polüstüreen-butadieenist kinnaste kasutamisest üksi ei piisa. Paluge oma kinnaste tarnijalt kinnitust, kas need kindad sobivad COPAL®G+V puhul kasutamiseks.

Monomeeri aarud võivad ärritada hingamisteid ja silmi ning võivad tekitada maksakahjustuse. On teatud monomeeriga kokkupuutumise tõttu tekkinud nahaärritustest.

Pehmete kontaktläätsede tootjad soovivad kahjustavate või ärritavate aurude korral läätsed eemaldada. Kuna pehmed kontaktläätsed on vedelike ja gaaside suhtes permeaablid, ei tohi neid metüülmetakrülaadi kasutamise korral operatsioonisaalis kanda.

Enne COPAL®G+V kasutamist peab kirurg tundma revisjoni artroplastika käigus kasutatava ravimi omadusi, käsitsemist ning manustamist. Kirurgil soovitakse COPAL®G+V segamise protseduuri, käsitsemist ja manustamist enne kasutamist harjutada. Täpset teadmised on vajalikud ka siis, kui tsemendi apliteerimiseks kasutatakse segamissüsteeme ja süstlaid.

Patsientidel kasutamine

Polümerisatsioon jõuab lõpule patsiendi kehas. Tegu on eksotermilise reaktsiooniga, mille käigus toimub märkimisväärtne soojuse vabanemine. Polümerisatsiooni käigus võib temperatuur tõusta füsioloogilisest temperatuurist kõrge-

male ning lühiajaliselt ületada koebesivuse väärtuse. Meie andmetel pole teada, et tekkiival soojusel oleks pikaajaline mõju ja et sellega võiks kaasneda koekahjustused.

Luutsemendi kasutamise ajal ja vahetult selle järel on vaja jälgida patsiendi vererõhku, pulssi ja hingamist. Elutähtsate funktsioonide igasugune oluline muutus tuleb viivitamata vastava tegevusega kõrvaldada. Kasutades COPAL®G+V-d puusa täieliku endoproteesi fikseerimiseks, tuleb reielu medulaarkanali proksimaalne osa ja puusanapp enne luutsemendi paigaldamist hoolikalt puhastada, aspireerida ja kuivatada. Proteesi implanteerimise käigus on luuisese rõhu suure tõusu vältimiseks soovitatav suktioondrenaaziga vähendada rõhku luuiseses ruumis. Pulmonaarse või kardiovaskulaarse tüsistuste korral on vaja jälgida vere mahta ja tõenäoliselt seda suurendada. Akuutse hingamispuudulikkuse korral tuleb kasutusele võtta anestezioloogilised meetmed.

Rasedus ja imetamine

Võimaliku terviseriski hindamiseks gentamütsiini ja vankomütsiini kasutamise kohta rasedatel ja imetavatel naistel ei ole küllaldaselt andmeid. Teadaolevalt läbib gentamütsiini ja vankomütsiini platsenta. Loomadel ei põhjustanud ei suures annuses gentamütsiini ega vankomütsiini, vaata-mata emasloomal esinevale toksilisusele, struktuurseid vääraarenguid.

Piiratud kogemus inimestel kasutamise kohta ei viita suurenenud riskile struktuursete vääraarengute tekkeks. Potentsiaalsed ohud on loote ototoksilisus ja nefrotoksilisus, kuid seda ei ole kliiniliselt kinnitatud. Pärast prenataalset kokkupuutumist streptomütsiiniiga on lastel teatud pöordumatust bilateraalsest kongenitaalsest kuulmiskaost. Gentamütsiini ja vankomütsiini erituvad vähesel määral rinnapiima ja absorbeeruvad imetavatele lapsele. Vastsündinute soolte suurema permeaabluse tõttu ei saa akumuleerumist ja toksilisust välistada. Nende andmete tõttu tuleb raseduse ja imetamise ajal enne COPAL®G+V manustamist kaaluda emale saadava kasu ja lapsele potentsiaalse ohu suhet.

Kokkusehimatus

Vesilahused (nt antibiootikume sisaldavad vesilahused) ei tohi luutsemendile lisada, sest neil võib olla tsemendi tugevust kahjustav toime.

Annustamine ja ettevalmistamine

Pärast tsemendipulbri segamist monomeerivedelikuga tekib isetahenev kergesti vormitav tainas, mida saab viia luuõõnsustesse kinnitamise ja/või täitmise eesmärgil.

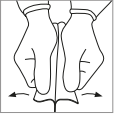
COPAL®G+V on roheline, et operatsioonialal oleks tsemend selgelt nähtav.

Annuse valmistamiseks segatakse koitähis tsemendipulbrit kogu ampullis oleva monomeerivedelikuga. Vajalik tsemenditaina kogus sõltub spetsiifilisest kirurgilisest sekkumisest ja kasutatavast tehnikast.

Enne operatsiooni alustamist peaks olema varuks vähemalt üks täiendav annus COPAL®G+V-d. Iga annus valmistatakse ette eraldi. Praktikas on ühe implanteerimise puhul väga harva vaja rohkem kui nelja eelnevalt ettevalmistatud ühikut. Ka nende annuste puhul võib eeldada ainult minimaalset gentamütsiini ja vankomütsiini seerumi taset. Segamine toimub steriilsetes tingimustes.

Mittesteriilne alumiiniumist kaitsekott, välimine polüetüleen-paberkott (mittesteriilise välispinnaga) ja ampullide blisterpakend (samuti mittesteriilise välispinnaga) tuleb assistendil avada steriilsust säilitades. Asetage steriilne polüetüleen-paberkott ja ampull steriilsele lauale, säilitades aseptilise seisundi. Avage polüetüleen-paberkott ja ampull steriilsetes tingimustes. Et vältida tsemendi saastumist klaasikildudega, ärge avage ampulli segamisseadme kohal.

Avamine steriilsetes tingimustes



Koti ülemise osa avamistiivad aitavad polüetüleenfooliumi paberi küljest lahti saada.

Hoidke paberi/polüetüleenfooliumi külge pöidla, nimetissõrme ja keskmise sõrme vahel, et avamistiivadest haarata nii palju kui võimalik.

Kasutage polüetüleenfooliumi ja paberi haaramiseks kogu pöidla pinda, et kumbki pool ühtlaselt eemaldada.

Kasutamise

Segada on võimalik kas käsitsi või vaakum-segamissüsteemis. Vaakumsegamist peetakse nüüdisaegse tsemendivalmistamise tehnika lahutamatuks osaks.

COPAL® G+V segamis-, töötlemis- ja kõvastumisaegad leiata kasutusjuhendi lõpus olevatelt graafikutelt. Palun pange tähele, et need on välja toodud ainult juhiseks, sest töötlemise ja tahenemise aeg sõltub temperatuurist ja niiskusest, mistõttu on oluline otsene ümbrisev temperatuur, st tsemendipulbri, monomeerivedeliku, segamissüsteemi, laua ja käte temperatuur.

Käsitsi segamine

Murdke ampull katki, kallake monomeerivedelik segamisesse ja lisage kogu tsemendipulber. Seejärel segage ettevaatlikult 30 sekundit. Tulemuseks on homogeenne, roheline, tainjas mass, mida saab käsitseda, kui see enam kummikinnaste külge ei kleepu. Kasutamise aeg sõltub materjali ja operatsioonisaali temperatuurist. Piisava fikseerimise tagamiseks tuleb protees paigaldada ja hoida seda paigal töötamiseks

lubatud aja jooksul, kuni luutsement on täielikult kõvastunud. Eemaldage kogu liigne tsement, kuni see on veel pehme. Kui operatsiooni käigus on vaja täiendavat tsementi, võib segada teise koti tsemendipulbrit ampulli monomeerivedeliku nagi nagu eelnevalt kirjeldatud, ja tekkiv vormitav mass tuleb lisada juba kinnitatud tsemendile enne, kui see on kõvastunud. Segage alati kogu koti sisu ja kogu ampullis sisalduv monomeerivedelik.

Vaakum-segamissüsteem

Selleks et saada väiksema poorsusega luutsement, segatakse tsemendipulber ja monomeerivedelik vaakumiga. Kasutada tuleb õhukindlat segamissüsteemi, tagades, et segamisesse tekib kiiresti piisav vaakum (umbes 200 mbar rõhk). Vaakumsegamisel on segamise aeg (30 sekundit) sama mis ilma vaakumita segamise puhul. Lisateavet segamistehnika kohta vaadake kasutatava segamissüsteemi kasutusjuhendist.

Hoidmine

Ärge hoidke temperatuuril üle 25 °C (77 °F).

Kõlblikkusaeg/steriilsus

Kõlblikkusaeg on märgitud pappkarbile, alumiiniumist kotile ja sisemisele kotile. Ärge kasutage **COPAL® G+V-d**, kui märgitud kuupäev on möödunud. Etüleenoksiidiga steriliseeritud blisterpakendis on ampull, kus olev monomeer on steriliseeritud filtratsiooniga. **COPAL® G+V** tsemendipulber on steriliseeritud gammakiirgusega. Kasutamata, avatud või kahjustunud pakendite sisu ei tohi uuesti steriliseerida ja see tuleb seetõttu kõrvaldada. Kui tsemendipulber on muutunud nähtavalt kollaseks, ärge kasutage **COPAL® G+V-d**.

Utiliseerimine

Üksikud luutsemendi komponendid, kõvastunud tahke materjal ja lisaks (puhastamata) pakkematerjal tuleb kõrvaldada kohalike asutuste eeskirjade järgi. Kõrvaldage polümeeri komponendid volitatud jäätmehooldas. Kõrvaldamiseks tuleb vedelat komponenti hästi ventileeritud katte all aurustada või lasta inertsel materjalil seda absorbeerida, misjärel peab komponenti transportima sobivas mahutis.

Ominaisuudet ja koostumus

COPAL® G+V luusementti on nopeasti kovettuva, sementtimäinen, polymetyylimetakrylaattipohjainen ortopediseen kirurgiaan tarkoitettu resini, joka sisältää varjoaineena zirkoniumoksidia. Gentamisiini- ja vankomysiini-antibioottien lisääminen suojaa infektioita, jotka johtuvat kovettuneen sementin ja ympäröivän kudoksen kontaminoitumisesta gentamisiinille ja/tai vankomysiinille herkillä patogeeneillä. **COPAL® G+V** -pakkaus sisältää yhden pussin sementtijauhetta, johon antibiootteja on lisätty, ja yhden ampullin monomeeriliuosta resiniin valmistukseen.

Sementtijauhe on pakattu steriilisti. Ulkoinen, epästeriili alumiinista valmistettu suojapussi sisältää polyeteenistä valmistetun paperipussin, joka on sisäpuolelta steriili. Tämän sisällä on toinen steriili polyeteenistä valmistettu paperipussi, joka sisältää sementtijauheen. Molemmat polyeteenistä valmistetut paperipussit on steriloitu gamma-säteilyllä. Steriilisuodatetun monomeerinesteen sisältävä ruskea lasiampulli on pakattu steriilisti etyleeniksidillä steriloituun yksittäiseen läpätainopakukseen.

Mikrobiologiset ominaisuudet

Gentamisiini

Vaikutusmekanismi

Gentamisiini on aminoglykosidinen antibiootti. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty, mutta lääke näyttää estävän proteiinisynteesiä herkissä bakteereissa sitomalla bakteerien ribosomien 30S-alayksikköä.

Resistenssimekanismi

Luonnollista ja hankittua resistenssiä gentamisiinille on osoitettu sekä gramnegatiivisissa että grampositiivisissa bakteereissa. Gentamisiinin resistenssi saattaa johtua bakteerien soluseinän läpäisevyyden vähenemisestä, muutoksesta ribosomien sitoutumiskohdassa tai plasmidivälitteisestä resistenssitekijästä, joka tapahtuu konjugaatioissa. Plasmidivälitteisessä resistenssissä resistentit bakteerit voivat muokata lääkettä asetylaatiolla, fosforylaatiolla tai adenyylaatiolla, ja resistenssi voi siirtyä saman lajin tai eri lajin organismien välillä. Resistenssi muille aminoglykosideille ja useille muille infektioiläkkeille (esim. kloramfenikoli, sulfonamidit, tetrasykliini) saattaa siirtyä samassa plasmidissa. Resistenssin prevalenssi saattaa vaihdella maantieteellisesti eri lajeilla, ja paikallinen informaatio resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vakavia infektioita hoidettaessa.

Vaikutuskirjo

Seuraavassa esitetään gentamisiinin vaikutuskirjon yhteenveto.

- Yleisesti herkäät lajit
 - Grampositiiviset aerobit esim. *Staphylococcus aureus* (metisilliiniherkkä)
 - Gramnegatiiviset aerobit esim. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indolipositiivinen (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Lajit, jotka voivat olla ongelmallisia hankitun resistenssin yhteydessä
 - Grampositiiviset aerobit esim. *Staphylococcus aureus* (metisilliiniresistentti), *Staphylococcus epidermidis*²

- Gramnegatiiviset aerobit esim. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indolinegatiivinen (*P. vulgaris*)

- Synnynnäisesti resistentit lajit
 - Grampositiiviset anaerobit esim. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobit esim. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Ajantasaista tietoa ei ole saatavilla julkaisuissa. Herkkyyks on odotettua lähteissä, referensseissä ja hoitosuosituksissa.
- ² Resistenssiaste yli 50 % vähintään yhdellä alueella.
- ³ Resistenssitaso tehohoidossa $\geq 10\%$

Vankomysiini

Vaikutusmekanismi

Vankomysiini on Amycolatopsis orientalis -bakteerin tuottama trisyklinen glykopeptidiantibiootti. Vankomysiinin ensisijainen vaikutusmekanismi on soluseinän synteesi estäminen. Lisäksi vankomysiini saattaa muuttaa solukalvon läpäisevyyttä ja RNA-synteesiä.

Resistenssimekanismi

Vankomysiiniin ja muiden antibioottiluokkien välillä ei ole ristiresistenssiä. Ristiresistenssiä teikoplaniniinille on raportoitu. Vankomysiinille resistentit enterokokit (VREt) ovat paheneva ongelma. Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* on paheneva ongelma, ja joitakin isoalajeita, joilla on alentunut herkkyys vankomysiinille, saattaa esiintyä. Resistenssin prevalenssi saattaa vaihdella maantieteellisesti eri lajeilla, ja paikallinen informaatio resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vakavia infektioita hoidettaessa.

Vaikutuskirjo

Seuraavassa esitetään vankomysiinin vaikutuskirjon yhteenveto.

- Yleisesti herkäät lajit
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Lajit, jotka voivat olla ongelmallisia hankitun resistenssin yhteydessä
 - *Enterococcus faecium*
- Synnynnäisesti resistentit lajit
 - Gramnegatiiviset mikro-organismit esim. Mykobakteerit, sienet

Valmistusaineet

43,0g COPAL® G+V -sementtijauhetta sisältää:

0,5g gentamisiiniä (gentamisiinisulfaattina)

2,0g vankomysiiniä (vankomysiinihydrokloridina)

Muut aineosat: poly(metyylimetakrylaatti/metakrylaatti), zirkoniumdioksidi, bentsoyyliperoksidi ja väriaine E141.

20ml monomeerineestettä sisältää:

metyylimetakrylaatti, dimetyyli-p-toluidiini, hydrokinoni ja väriaine E141.

Sisältö	
Sementtijauhe sisältää:	
Poly(metyyliakrylaatti, metyyliimetakrylaatti)	78 %
Zirkoniumoksidi	14 %
Bentsoyyliperoksidi	1 %
Gentamysiinisulfaatti	2 %
Vankomysiinihydrokloridi	5 %
Monomeerineste sisältää:	
Metyyliimetakrylaatti	98 %
N,N-dimetyyli-p-toluidiini	2 %

Muut ainesosat:

Sementtijauheessa: Klorofylli VIII (väriaine E141)
 Monomeerinesteessä: Klorofylli VIII (väriaine E141)
 öljymäisessä liuoksessa, hydrokiniini
 Monomeerinesteen ja sementtijauheen välinen massasuhte on 30:70 massaprosenttia.

Käyttötarkoitus

COPAL®G+V on röntgenpositiivinen, itsekovettuva, sementtimäinen resini, joka on tarkoitettu luukaviteettien täyttämiseen ja/tai stabilointiin sekä tekoniivelten pysyvään kiinnitykseen. **COPAL®G+V** on väriltään vihreä, jotta sementti olisi helppo nähdä leikkausalueella. Sen jälkeen kun sementti on kovettunut kaviteetissa, liikkeen aiheuttamat kuormitusvoimat siirtyvät sementtikerroksen kautta luuhun laajalle alueelle.

Käyttöaihe

COPAL®G+V on tarkoitettu revisiotekoniivelten täyttämiseen, stabilointiin tai pysyvään kiinnittämiseen kirurgisesti puhdistettuihin luukaviteetteihin, jotka ovat aikaisemmin infektioituneet vankomysiiniherkillä patogeeneillä ja joissa pelkästään gentamysiini sisältävä sementti arvioidaan riittämättömäksi tai epäsuotuisaksi yksi- tai kaksivaiheisen korvauseikkauksen aikana.

COPAL®G+V on revisiosementti, jota tulisi käyttää vain silloin, kun infektion aiheuttajat eivät ole PMMA-revisiosementtien sisältämälle aminoglykosidi-antibiotille tai aminoglykosidilinkosamid-antibiotiityhdistelmälle riittävän herkkiä. Ennen **COPAL®G+V**:n käyttöä on varmistettava, että infektion aiheuttajat ovat herkkiä vankomysiinille.

COPAL®G+V -luusementtiä ei saa käyttää tulehuneissa luun onkalossa, joita ei ole ensin puhdistettu kirurgisesti. Jos potilaalla epäillään tai todetaan olevan infektio, on harkittava systeemistä lisä-/oheishoitoa.

COPAL®G+V:tä ei ole arvioitu suhteessa selkärankaleikkauksiin.

Vasta-aiheet

COPAL®G+V:tä ei saa käyttää potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä gentamysiinille, muille aminoglykosidiantibioteille, vankomysiinille tai muille luusementin aineosille.

COPAL®G+V:tä ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

COPAL®G+V:n käyttöä lapsilla tai nuorilla ei suositella, koska siitä ei ole kliinistä kokemusta.

COPAL®G+V on vasta-aiheinen primaareissa proteesi-implanteissa, koska se saattaa lisätä bakteerien vankomysiiniresistenssin kehittymistä.

Kohderyhmä

Koska **COPAL®G+V** -valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla on vain vähän kokemusta, sen käyttöä ei suositella.

Jos muuta vaihtoehtoa ei ole käytettävissä esimerkiksi kirurgisen trauman takia, hoitava kirurgi päättää **COPAL®G+V** -valmisteen käytöstä.

Kohdeikäryhmä

Terveydenhuollon ammattilaiset kliinisessä työssä.

Haittavaikutukset

Koska **COPAL®G+V** sisältää gentamysiiniä ja vankomysiiniä, näille aineille tyypillisiä haittavaikutuksia voi esiintyä.

Gentamysiini

- Kuulo- ja tasapainohermon vaurio
- Munuaistoksisuus
- Harvinaisissa tapauksissa parestesia, tetania ja lihasheikkous
- Harvinaisissa tapauksissa allergiset reaktiot (eksanteema, urtikaria, anafylaktiset reaktiot)

Vankomysiini

- Tilapäinen kuulon heikkeneminen
- Munuaistoksisuus (harvinaisissa tapauksissa nefriitti)
- Kaikenasteiset yliherkkyysoireet (esim. anafylaktoidi reaktio, johon kuuluu verenpaineen lasku, hengitysvajaus, urtikaria ja kutina)
- Kehon yläosan punoitavat ihottumat ("punaisen niskan" tai "punaisen miehen" oireyhtymä)
- Selän ja rintakehän lihasten kivut ja spasmit
- Harvinaisissa tapauksissa veriarvojen muutokset (esim. agranulosytoosi, neutropenia)

Näiden haittavaikutusten esiintyminen on epätodennäköistä, koska seerumitasot ovat hyvin matalat.

Sekä gentamysiini että vankomysiini ovat potentiaalisesti munuais- ja/tai korvatoksisia. Vaikka kumuloitumisen riski on matalien seerumitasojen takia pieni, varovaisuutta on noudatettava ja gentamysiinin ja vankomysiinin tasoja seurattava potilaille, joilla munuaistoiminta on heikentynyt.

Sama koskee potilaita, joilla on aiemmin ollut neuromuskulaarisia häiriöitä (esim. myasthenia gravis, Parkinsonin tauti). Heitä on seurattava tarkasti, erityisesti silloin, jos heillä on ollut munuaisten vajaatoimintaa.

Polymetyyliimetakrylaatti-luusementtien kohdalla on usein raportoitu tilapäisestä verenpaineen laskusta heti luusementin ja endoproteesin implantaation jälkeen.

Harvinaisissa tapauksissa hypotensiota on seurannut anafylaksia, johon kuuluu anafylaktinen sokki, sydänpäsähdys ja äkillinen kuolema.

Lisäksi polymetyylimetakrylaatti-luusementtejä käytettäessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: tromboflebiitti, pinnallinen haavainfektio, syvä haavainfektio, keuhkoembolia, verenvuodot ja verenpurkaumat, lonkan bursiitti, proteesin löystyminen tai irtoaminen, trochanterin irtoaminen. Muita haittavaikutuksia: heterotooppinen uudisluun muodostus, sydäninfarkti, nopeat sydämen rytmihäiriöt, aivoverenkierron tapahtuma.

Yhteisvaikutukset

Lihasrelaksanttien ja eetterin antamisen yhteydessä gentamiiniin ja vankomysiiniin neuromuskulaariset blokkausominaisuudet saattavat voimistua. Hyvin matalien seerumitasojen valossa tämä on kuitenkin suhteellisen epätodennäköistä potilailla, joilla on terveet munuaiset. Yhteisvaikutusten todennäköisyys kasvaa suhteessa gentamiiniin ja vankomysiiniin seerumitasoihin esim. potilailla, joilla munuaistoiminta on heikentynyt.

Samanaikaisesti parenteraalisilla aminoglykosideilla ja myös vankomysiinillä hoidettavien potilaiden kumuloituvaa toksisuutta tulee seurata kliinisen indikaation mukaisesti. Gentamiiniin ja vankomysiiniin seerumitasojen mittaamista tulisi harkita.

Gentamiiniin ja vahvojen diureettien, kuten etakryynihapon tai furosemidin, samanaikainen käyttö saattaa voimistaa gentamiiniin ja vankomysiiniin otoksista vaikutusta. Laskimonsisäisesti annettavat diureetit saattavat lisätä gentamiiniin ja vankomysiiniin toksisuutta muuttamalla antibioottien pitoisuuksia seerumissa ja kudoksessa.

Varoitukset ja varoittimet

Monomeerineneste on erittäin haihtuvaa ja tulenarkaa. Sähköauterisointilaitteiden käytöstä johtuvaa monomeeri-kaasujen syttymistä on raportoitu vastikään implantoitujen luusementtien läheisillä leikkauksalueilla. Monomeeri on myös voimakas rasvaliutiota, eikä se saa joutua kosketuksiin kehon kanssa.

COPAL® G+V -monomeeriä tai sementtiä käsiteltäessä tulee käyttää kärsineitä, jotka estävät monomeerin metyylimetakrylaatin läpikäymistä iholle. Kolminkertaisesta polyetylenistä, etyleenivinyylialkoholipolymeeristä ja polyetylenistä valmistettujen kärsineiden sekä Viton®/butyyli-kärsineiden on osoitettu antavan hyvän suojan pitkän aikaa. Turvallisuussyistä suositellaan, että kahta paria kärsineitä käytetään päällekkäin, esim. kirurgisia polyetylenikärsineitä tavallisten kirurgisten lateksikärsineiden päällä. Pelkästään polystyreeni-butadieenikärsineiden käyttäminen ei riitä.

Pyydä käsinetoimittajaasi varmistamaan, sopivatko kärsineet käytettäväksi **COPAL® G+V**:n kanssa.

Monomeerihöyryt voivat ärsyttää hengitysteitä ja silmiä ja mahdollisesti aiheuttaa maksavaurioita. Kuvatut ihoärsytykset johtuvat kontaktista monomeerin kanssa. Piilolinssien valmistajat suosittelevat linssien poistamista vahingollisten tai ärsyttävien höyryjen läheisyydessä. Koska piilolinssit läpäisevät nesteitä ja kaasuja, niitä ei saa käyttää leikkauksissa, jos metyylimetakrylaattia käytetään.

Ennen **COPAL® G+V**:n käyttämisestä kirurgin pitää tutustua hyvin sen ominaisuuksiin, käsittelyyn ja applikoointiin revisio-artroplastian aikana. Kirurgia kehoitetaan harjoittelemaan **COPAL® G+V**:n sekoittamista, käsittelyä ja applikoointia

ennen käyttöä. Yksityiskohtaiset tiedot ovat tarpeen, vaikka sementin applikoinnissa käytettäisiinkin sekoitusjärjestelmiä ja ruiskuja.

Käyttö potilailla

Täydellinen polymeroituminen päättyy potilaassa. Kysessä on eksoterminen reaktio, jossa vapautuu merkittävä määrä lämpöä. Polymeroitumisen aikainen lämpötila saattaa olla fysiologista lämpötilaa korkeampi sekä ylittää lyhytaikaisesti kudosityhteensopivuuden arvon. Tällä hetkellä ei tiedetä muodostuneen lämmön ja siitä seuraavien kudosaurioiden pitkäaikaisvaikutuksia.

Verenpainetta, pulssia ja hengitystä tulee tarkkailla huolellisesti luusementin applikoinnin aikana ja heti sen jälkeen. Mahdollinen merkittävä muutos näissä vitaloitiminnoissa on eliminoitava viipymättä asianmukaisilla toimilla. Käytettäessä **COPAL® G+V**:tä lonkan kokoproteesin kiinnittämiseen femurin ja acetabulummin luuydinkanavan proksimaaliossa on puhdistettava, aspiroitava ja kuivattava huolellisesti juuri ennen sementin vientiä. Laajan paineen nousun vähentämiseksi intraosseaalilaitilla proteesin implantoinnin aikana on suositeltavaa alentaa painetta intraosseaalitalian imudreneeruksella. Pulmonaaristen tai kardiovaskulaaristen komplikaatioiden yhteydessä on välttämätöntä tarkkailla verivoluumia ja mahdollisesti lisätä sitä. Akuutin hengitysvajauksen yhteydessä tulee tehdä anestesiologiset toimenpiteet.

Raskaus ja imetys

Gentamiiniin ja vankomysiiniin käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole saatavilla riittävästi tietoa mahdollisen terveysrisikin arviointiin. Gentamiiniin ja vankomysiiniin tiedetään läpäisevän istukan. Elämillä ei gentamiiniin eikä vankomysiiniin tuottanut rakenteellisia epämumodostumia huolimatta toksisuudesta emolle suurilla annoksilla. Rajallinen kokemus ihmisillä ei viittaa lisääntyneeseen rakenteellisten epämumodostumien riskiin.

Korva- ja munuaistoksisuus sikiössä on potentiaalinen vaara, mutta tätä ei ole vahvistettu kliinisesti. Palautumattoman, bilateraalisen synnynnäisen kuulonmenetyksen tapauksissa on raportoitu lapsilla syntymää edeltävän streptomysiinialitoksen jälkeen. Gentamiiniin ja vankomysiiniin erittyvät pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon ja imeytyvät imeväiseen. Koska vastasyntyneen suolen läpäisevyys on suurempi, kumuloitumista ja toksisuutta ei voida sulkea pois. Näiden tietojen valossa äidille koitava hyöty on punnittava suhteessa lapseen kohdistuvaan mahdolliseen riskiin ennen **COPAL® G+V**:n käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

Yhteensopimattomuudet

Vesipitoisia nesteitä (esim. antibiootteja sisältäviä) ei saa lisätä luusementtiin, koska ne vähentävät sementin lujuutta huomattavasti.

Annostus ja valmistaminen

Sen jälkeen kun sementtijaue on sekoitettu monomeeriseen, muodostuu nopeasti kovettuva, muovuttava massa, joka applikoidaan luukaviteettiin tuki- ja/tai täyteaineeksi. **COPAL® G+V** on väriltään vihreä, jotta sementti olisi helppo nähdä leikkauksalueella.

Annos valmistetaan sekoittamalla sementtijauehussin koko sisältö monomeerinesteampullin koko sisällön kanssa. Tarvittavan sementtimassan määrä riippuu leikkauksen tyyppistä ja käytettävästä tekniikasta.

Vähintään yksi lisäannos **COPAL®G+V**:tä tulisi pitää valmiina ennen leikkauksen aloittamista. Jokainen annos valmistetaan erikseen. Käytännössä on hyvin harvinaista, että yhdessä implantaatiossa tarvitaan useampia kuin neljä esiannosteltua yksikköä. Jopa näillä annoksilla on odotettavissa vain hyvin pieniä gentamsiinin ja vankomysiinin seerumitasoja. Sekoitusta tehdään steriileissä olosuhteissa.

Avustajan tulee avata epästeriili alumiininen suojapussi, ulompi polyeteeni-paperipussi (jonka ulkopuoli on epästeriili) ja ampullien (jonka ulkopuoli on myös epästeriili) läpripainopakkaukset niin, että sisäpakkausten steriiliys säilyy. Aseta steriili polyeteeni-paperipussi ja ampulli steriilille pöydälle aseptisesti. Avaa polyeteeni-paperipussi ja ampulli steriilisti.

Älä avaa ampullia sekoitusjärjestelmän yläpuolella välttääkseen lasinpalasten joutumista sementin sekaan.

Avaaminen steriileissä olosuhteissa:



Pussin yläosan avausläpät auttavat PE-kalvon irrottamisessa paperista.

Jotta saat mahdollisimman hyvän otteen avausläpistä, paperin/PE-kalvopuolen tulee olla peukalon, etusormen ja keski-sormen välissä.

Käytä koko peukalon pintaa PE-kalvo-

ja paperipuoleen tarttumiseen ja irrota jokainen alue tasaisesti.

Käyttö

Sekoitus voidaan tehdä käsin tai tyhjiösekoitusjärjestelmä. Tyhjiösekoitusta pidetään olennaisena osana huipputeknologista sementointiteknikkaa.

COPAL®G+V -aineen sekoitus-, käsittely- ja kovettumisajat löytyvät käyttöohjeen lopussa olevasta kaaviokuvasta. Huomaa, että nämä ovat vain ohjeellisia, koska työskentely- ja kovettumisaika riippuu lämpötilasta ja kosteudesta; esim. sementtijauheen, monomeerineesten, sekoittimen, alustan ja käsien välittömän ympäristön lämpötilat ovat tärkeitä.

Käsin sekoittaminen

Murra ampulli, kaada monomeerineeste sekoitusastiaan ja lisää sementtijauhe. Sekoita sitten varovasti 30s. Lopputulos on tasainen, vihreä massa, jota voidaan työstää sen jälkeen kun, se ei enää tartu kumikäsineisiin. Käyttöaika riippuu

materiaalin ja huoneen lämpötilasta. Riittävän kiinnityksen varmistamiseksi proteesi tulee asentaa ja sitä tulee pitää paikallaan työskentelyaikana, kunnes luusementti on täysin kovettunut. Poista ylimääräsementti, kun se on vielä pehmeää. Jos leikkauksen aikana tarvitaan lisää sementtiä, toinen sementtijauhepussi voidaan sekoittaa monomeerineestampulliin edellä kuvatulla tavalla ja massa pitää lisätä aiemmin applikoituu sementtiin ennen kuin tämä on kovettunut. Sekoita aina pussin koko sisältö monomeerineestampullin koko sisällön kanssa.

Tyhjiösekoitusjärjestelmä

Vähemmän huokoisen luusementin aikaansaamiseksi sementtijauhe ja monomeerineeste sekoitetaan tyhjiössä. Tähän tarkoitukseen on käytettävä ilmatiivistä sekoitinta, mikä varmistaa sen, että sekoitusastiasa kehitty nopeasti riittävä alipaine (absoluuttinen paine noin 200 mbar). Tyhjiösekoituksessa sekoitusaika (30s) on sama kuin sekoitettaessa ilman tyhjiötä. Lisätietoja sekoitustekniikasta on käytettävään sekoittimen käyttöohjeissa.

Säilytys

Säilytä alle 25 °C (77 °F)

Säilyvyysaika/steriiliys

Viimeinen käyttöpäivä on pakkauslaatikossa, alumiinisuoja-pussissa ja sisäpussissa. Älä käytä **COPAL®G+V**:tä, jos ilmoitettu viimeinen käyttöpäivä on mennyt ohi. Monomeeri on steriloitu suodattamalla, ja pakattu ampulliin joka on etyleenioksidikaasulla steriloidussa läpripainopakauksessa. **COPAL®G+V** -sementtijauhe on steriloitu gammasäteilytyksellä. Käyttämättä jääneiden, avattujen ja vahingoittuneiden pakkausten sisältöä ei saa steriloida uudelleen vaan ne pitää hävittää. Jos sementtijauhe on muuttunut selvästi keltaiseksi, älä käytä **COPAL®G+V**:tä.

Hävittäminen

Luusementin yksittäiset osat, kovettunut luusementti ja (puhdistamaton) pakkausmateriaali on hävitettävä paikallisten viranomaismääräysten mukaisesti. Polymeeriosa on hävitettävä valtuutetussa jätteenkäsittelylaitoksessa. Nesteosaa on hainduttava hyvin tuuletetun kuvun alla tai imeytettävä reagoimattomaan materiaaliin ja siirrettävä sopivaan säiliöön hävittämistä varten.

Propriétés et composition

Le ciment osseux **COPAL® G+V** est une résine cimentaire à polymérisation rapide à base de polyméthacrylate de méthyle, utilisée en chirurgie orthopédique et contenant un produit de contraste, le dioxyde de zirconium. L'ajout des antibiotiques que sont la gentamicine et la vancomycine protège de l'infection due à la contamination du ciment polymérisé et le tissu voisin des pathogènes sensibles à la gentamicine et/ou à la vancomycine.

Une boîte de **COPAL® G+V** contient un sachet de poudre de ciment, à laquelle les antibiotiques ont été ajoutés, et une ampoule de monomère liquide servant à la préparation de la résine.

La poudre de ciment est emballée dans un emballage stérile. Le sachet de protection en aluminium extérieur et non stérile contient un sachet papier-polyéthylène stérile à l'intérieur. À l'intérieur de celui-ci, un autre sachet papier-polyéthylène stérile contient la poudre de ciment. Les deux sachets papier-polyéthylène ont été stérilisés aux rayons gamma. L'ampoule en verre brun contenant le liquide monomère stérilisé par filtration est également emballée de manière stérile dans un blister individuel stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

Propriétés microbiologiques

Gentamicine

Mécanisme d'action

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Bien que le mécanisme d'action exact reste imprécis, ce médicament semble inhiber la synthèse des protéines chez les bactéries sensibles en se fixant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien.

Mécanisme de résistance

La résistance naturelle et résultante à la gentamicine a été démontrée chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. La résistance à la gentamicine peut être due à la baisse de perméabilité de la paroi cellulaire bactérienne, à l'altération du site de liaison ribosomique ou à la présence d'un facteur de résistance médiée par plasmide acquis par conjugaison. La résistance médiée par plasmide permet aux bactéries résistantes de modifier enzymatiquement le médicament par acétylation, phosphorylation ou adénylation et peut être transférée entre organismes d'espèces identiques ou différentes. La résistance à d'autres aminosides et à plusieurs autres anti-infectieux (p. ex. le chloramphénicol, les sulfonamides, la tétracycline) peut être transférée sur le même plasmide. La prévalence de la résistance peut varier géographiquement pour certaines espèces et il est préférable d'avoir des informations locales sur la résistance, particulièrement dans le cadre du traitement d'infections sévères.

Spectre d'action

La liste ci-dessous récapitule le spectre d'action de la gentamicine.

- Espèces habituellement sensibles
 - Bactéries aérobies à Gram positif par exemple *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)

- Bactéries aérobies à Gram négatif par exemple *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol positif (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Espèces qui pourraient être problématiques en cas de résistances acquises
 - Bactéries aérobies à Gram positif par exemple *Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline) *Staphylococcus epidermidis*²
 - Bactéries aérobies à Gram négatif par exemple *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol négatif (*P. mirabilis*)
 - Espèces résistantes de façon inhérente
 - Bactéries anaérobies à Gram positif par exemple *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Bactéries anaérobies par exemple *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Les données actualisées ne sont pas disponibles dans les publications. La sensibilité est estimée au vu de sources, références et recommandations de traitement antérieures.

² Degré de résistance > 50 % dans au moins une zone.

³ Taux de résistance en soins intensifs (SI) ≥ 10 %

Vancomycine

Mécanisme d'action

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides tricycliques dérivé d'*Amycolatopsis orientalis*. Le principal mode d'action de la vancomycine est l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. En outre, la vancomycine peut modifier la perméabilité de la membrane cellulaire et la synthèse de l'ARN.

Mécanisme de résistance

Il n'existe pas de résistance croisée entre la vancomycine et d'autres classes d'antibiotiques. Une résistance croisée à la teicoplanine a été rapportée. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) représentent un problème croissant, tout comme les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), et de rares isolats présentant une susceptibilité réduite à la vancomycine peuvent se produire. La prévalence de la résistance peut varier géographiquement pour certaines espèces et il est préférable d'avoir des informations locales sur la résistance, particulièrement dans le cadre du traitement d'infections sévères.

Spectre d'action

La liste ci-dessous récapitule le spectre d'action de la vancomycine.

- Espèces habituellement sensibles
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Espèces qui pourraient être problématiques en cas de résistances acquises
 - *Enterococcus faecium*
- Espèces résistantes de façon inhérente
 - Micro-organismes à Gram négatif par exemple *Mycobacteria*, *fungi*

Ingrédients

43,0g de poudre de ciment COPAL®G+V contiennent :
0,5g de gentamicine (sous forme de sulfate de gentamicine)
2,0g de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine)

Autres composants : méthacrylate de polyméthyle/méthacrylate, dioxyde de zirconium, peroxyde de benzoyle et colorant E141.

20ml de monomère liquide contiennent :
méthacrylate de méthyle, diméthyle-p-toluidine, hydroquinone et colorant E141.

Composition	
La poudre de ciment contient :	
Poly-(méthacrylate, méthacrylate de méthyle)	78 %
Dioxyde de zirconium	14 %
Peroxyde de benzoyle	1 %
Sulfate de gentamicine	2 %
Chlorhydrate de vancomycine	5 %
Le liquide monomère contient :	
Méthacrylate de méthyle	98 %
N,N-diméthyle-p-toluidine	2 %

Autres composants :

Dans la poudre de ciment : Chlorophylle VIII (colorant E141)
Dans le liquide monomère : Chlorophylle VIII (colorant E141)
dans une solution huileuse, hydroquinone
Le rapport de masse du liquide monomère par rapport à la poudre de ciment est de 30 à 70 pour cent en masse.

Usage prévu

COPAL®G+V est une résine radiopaque autopolymérisable cimentaire servant à combler et/ou stabiliser les cavités osseuses et permettant de fixer de manière permanente les prothèses articulaires. **COPAL®G+V** a une teinte verte pour rendre le ciment clairement visible dans le champ chirurgical. Après comblement de la cavité osseuse, les forces de charge résultant du mouvement sont transférées vers l'os sur une zone étendue par le revêtement de ciment.

Indication

COPAL®G+V est indiquée pour combler, stabiliser ou fixer de manière permanente les prothèses articulaires de réintervention dans des cavités osseuses chirurgicalement nettoyées qui ont été antérieurement infectées par des pathogènes sensibles à la vancomycine, et ce uniquement si le ciment à base de gentamicine est jugé inapproprié ou non souhaitable dans le cadre des procédures de remplacement en une et deux étapes.

COPAL®G+V est un ciment de réintervention à utiliser uniquement lorsque les agents infectieux responsables de l'infection ne sont pas suffisamment sensibles aux antibiotiques de la classe des aminoglycosides ou à l'association d'antibiotiques de la classe des aminoglycosides et des lincosamides contenus dans les ciments de réintervention PMMA.

Avant d'utiliser **COPAL®G+V**, s'assurer que les agents infectieux responsables de l'infection sont suffisamment sensibles à la vancomycine.

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé dans des cavités osseuses infectées qui n'ont pas été nettoyées chirurgicalement. Un traitement systémique doit être envisagé en cas d'infection suspectée ou avérée.

COPAL®G+V n'a pas été évalué au regard des interventions sur la colonne vertébrale.

Contre-indications

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité connue à la gentamicine, à d'autres aminosides, à la vancomycine ou à d'autres composants du ciment osseux.

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.

Comme **COPAL®G+V** n'a pas été testé avec des enfants ou des adolescents, il est recommandé de ne pas l'utiliser chez cette population.

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé dans les cavités osseuses infectées qui n'auraient pas été nettoyées au préalable de manière chirurgicale. En cas de soupçon d'infection ou d'infection avérée, un traitement supplémentaire systématique doit être envisagé.

Population cible

On possède peu de données sur l'utilisation de **COPAL®G+V** chez les enfants et les adolescents, une telle utilisation n'est donc pas recommandée.

En l'absence d'autre option, par exemple en cas de traumatisme chirurgical actuel, c'est au chirurgien traitant de décider d'utiliser **COPAL®G+V**.

Groupe cible d'utilisateurs

Professionnels de santé en milieu clinique.

Effets secondaires

À cause de la gentamicine et de la vancomycine contenues dans **COPAL®G+V**, des effets secondaires typiques de ces substances peuvent toujours survenir.

Gentamicine

- Lésions des nerfs auditifs et vestibulaires
- Néphrotoxicité
- Rares cas de paressthésie, tétanie et faiblesse musculaire
- Rares cas de réactions allergiques (exanthème, urticaire, réactions anaphylactiques)

Vancomycine

- Détérioration temporaire ou permanente de l'audition
- Néphrotoxicité (rares cas de néphrite)
- Réactions d'hypersensibilité à tous les degrés d'intensité (p. ex. réaction anaphylactoïde, dont chute de la tension artérielle, détresse respiratoire, urticaire et démangeaisons)
- Éruptions cutanées sur la partie supérieure du corps (érythrose héliodermique du cou, ou RNS pour « red neck syndrome »)
- Douleurs et spasmes dans les muscles du dos et de la poitrine
- Rares cas de variations de la numération sanguine (p. ex. agranulocytose, neutropénie)

La manifestation de ces effets secondaires est peu probable étant donné la faiblesse des taux sériques atteints.

La gentamicine comme la vancomycine sont potentiellement

néphrotoxiques et/ou ototoxiques. Bien que le risque d'accumulation soit réduit au vu de la faiblesse des taux sériques, la prudence est de mise et les taux de gentamicine et de vancomycine doivent être surveillés chez les insuffisants rénaux. Il en va de même pour les patients ayant des antécédents de troubles neuromusculaires (p. ex. myasthénie gravis, maladie de Parkinson), qui doivent être suivis étroitement, en particulier s'ils présentent également des antécédents d'insuffisance rénale.

Une baisse temporaire de la tension artérielle juste après l'implantation du ciment osseux et de la prothèse a souvent été rapportée avec les ciments osseux à base de polyméthacrylate de méthyle.

Des cas rares dans lesquels l'hypotension était accompagnée d'anaphylaxie, dont un choc anaphylactique, un arrêt cardiaque et un décès subit, ont été décrits.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés avec les ciments osseux à base de méthacrylate de méthyle : thrombophlébite, infection superficielle de la plaie, infection profonde de la plaie, embolie pulmonaire, hémorragie et hématomes, bursite trochantérienne, relâchement ou déplacement de la prothèse, détachement du trochanter. Autres effets secondaires observés : formation hétérotopique d'os nouveau, infarctus du myocarde, brève arythmie cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC).

Interactions

À cause de l'administration de décontractants musculaires et d'éther, les propriétés de blocage neuromusculaire de la gentamicine et de la vancomycine peuvent être intensifiées. Toutefois, au vu de la faiblesse des taux sériques, cela est relativement improbable chez les patients présentant une fonction rénale saine. La probabilité d'interactions augmente de manière proportionnelle avec les taux sériques de gentamicine et de vancomycine, p. ex. chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Les patients traités simultanément par aminosides par voie parentérale et par vancomycine doivent être surveillés pour déceler une éventuelle toxicité cumulative en fonction de l'indication clinique. La mesure des taux sériques de gentamicine et de vancomycine peut être envisagée. L'utilisation simultanée de gentamicine et de puissants diurétiques, tels que l'acide éthacrynique ou le furosémide, peuvent intensifier l'effet ototoxique de la gentamicine et de la vancomycine. Les diurétiques administrés par intraveineuse peuvent accroître la toxicité de la gentamicine et de la vancomycine en faisant varier les concentrations d'antibiotiques dans le sérum et les tissus.

Mises en garde et précautions d'emploi

Le monomère liquide est fortement volatile et inflammable. Des cas d'ignition des vapeurs du monomère causée par l'utilisation de dispositifs d'électrocautérisation dans des champs opératoires proches du ciment osseux fraîchement implanté ont été rapportés. Le monomère est également un puissant solvant lipidique et ne doit donc pas entrer en contact direct avec le corps.

Pour manipuler le monomère ou le ciment COPAL®G+V, il est nécessaire de porter des gants offrant une protection adéquate pour empêcher le méthacrylate de méthyle du monomère de pénétrer dans la peau. Les gants trois couches constitués de polyéthylène, de copolymère d'éthylène et d'alcool vinylique ainsi que de polyéthylène et les gants en Viton®/butyle se sont avérés offrir une bonne protection sur une longue période. À des fins de sécurité, il est recommandé de porter

deux paires de gants l'une par-dessus l'autre, p. ex. des gants chirurgicaux en polyéthylène par-dessus des gants chirurgicaux standard en latex. L'utilisation de gants en latex ou en polystyrène-butadiène seuls est inadéquate. Veuillez demander au fournisseur de vos gants de vous confirmer qu'ils sont adaptés à une utilisation avec COPAL®G+V. Les vapeurs du monomère peuvent irriter les voies respiratoires ainsi que les yeux et éventuellement causer des lésions hépatiques. Des irritations cutanées dues au contact avec le monomère ont été décrites.

Les fabricants de lentilles de contact souples recommandent d'enlever les lentilles en présence de vapeurs nuisibles ou irritantes. Les lentilles de contact souples étant perméables aux liquides et aux gaz, elles ne doivent pas être portées dans la salle d'opération en cas d'utilisation du méthacrylate de méthyle.

Avant d'utiliser COPAL®G+V, le chirurgien doit bien en connaître les propriétés, la manipulation et l'application dans le cadre de l'arthroplastie de réintervention. Il est conseillé au chirurgien de s'exercer au mélange, à la manipulation et à l'introduction de COPAL®G+V avant de l'utiliser en conditions réelles. Une connaissance approfondie de ces étapes est nécessaire, même si des systèmes de mélange et des seringues sont utilisés pour appliquer le ciment.

Utilisation sur patient

La polymérisation a lieu chez le patient et se caractérise par une réaction exothermique libérant une extrême chaleur. Les températures atteintes au cours de la polymérisation peuvent être supérieures aux températures physiologiques et peuvent dépasser la valeur de la compatibilité tissulaire un court instant. D'après nos informations, l'effet à long terme de la chaleur générée et les lésions tissulaires qui en découlent sont inconnues.

La tension artérielle, le pouls et la respiration doivent être étroitement surveillés pendant et juste après l'introduction du ciment osseux. Toute variation significative de ces paramètres vitaux doit être prise en charge sans délai par des mesures appropriées. Lorsque COPAL®G+V est employé dans le cadre d'une fixation de prothèse totale de hanche, la zone proximale du canal médullaire du fémur et de l'acétabulum doit être soigneusement nettoyée, aspirée et séchée juste avant l'introduction du ciment osseux. Pour réduire la forte augmentation de la pression dans l'espace intra-osseux pendant l'implantation de la prothèse, il est conseillé de drainer l'espace intra-osseux par suction. En cas de complications pulmonaires ou cardiovasculaires, il faut surveiller le volume sanguin et éventuellement l'augmenter. En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, il convient de prendre des mesures anesthésiques.

Grossesse et allaitement

Les données disponibles sur l'utilisation de la gentamicine et de la vancomycine chez la femme enceinte et allaitante ne sont pas suffisantes pour évaluer le risque potentiel sur la santé. La gentamicine et la vancomycine sont connues pour traverser le placenta. Chez l'animal, ni la gentamicine, ni la vancomycine n'ont généré de malformations structurelles malgré la toxicité maternelle à hautes doses.

Les données limitées sur l'homme ne vont pas dans le sens d'un risque accru de malformations structurelles.

L'ototoxicité et la néphrotoxicité chez le fœtus représentent un danger potentiel, mais cela n'a pas été cliniquement prouvé. Des cas de perte irréversible, bilatérale et congéni-

tales de l'audition ont été rapportés chez des enfants après une exposition prénatale à la streptomycine. La gentamicine et la vancomycine sont excrétées en quantités réduites dans le lait de la mère et absorbées par l'enfant allaité. En raison de la perméabilité intestinale accrue chez le nouveau-né, l'accumulation et la toxicité ne peuvent être exclues. Au vu de ces données, les bénéfices pour la mère doivent être mis en balance avec le risque potentiel pour l'enfant avant toute utilisation de **COPAL®G+V** pendant la grossesse et l'allaitement.

Incompatibilités

Il ne faut pas ajouter de solutions aqueuses (p. ex. celles contenant des antibiotiques) au ciment osseux parce qu'elles atténuent considérablement la résistance du ciment.

Dosage et préparation

Le mélange de la poudre de ciment avec le monomère liquide donne une pâte ductile à polymérisation rapide qui est introduite dans les cavités osseuses à des fins d'ancrage et/ou de comblement.

COPAL®G+V a une teinte verte pour rendre le ciment clairement visible dans le champ chirurgical.

Une dose est préparée en mélangeant tout le contenu du sachet de poudre de ciment avec tout le monomère liquide de l'ampoule. La quantité de pâte cimentaire nécessaire dépend des caractéristiques de l'intervention chirurgicale et de la technique utilisée.

Au moins une dose supplémentaire de **COPAL®G+V** doit être disponible avant le début de l'opération. Chaque dose est préparée séparément. En pratique, il est très rare qu'une implantation nécessite plus de quatre unités prédosées.

Même à ces doses, les taux sériques de gentamicine et de vancomycine devraient rester faibles. Le mélange doit être effectué dans des conditions stériles.

La poche protectrice non stérile en aluminium, le sachet extérieur de papier en polyéthylène (l'extérieur duquel étant non stérile) et l'emballage-coque des ampoules (l'extérieur duquel est également non stérile) doivent être ouverts par un assistant en charge de la stérilité. Placer le sachet stérile en papier de polyéthylène et l'ampoule sur une table stérile en préservant l'asepsie. Ouvrir le sachet en papier de polyéthylène et l'ampoule dans des conditions stériles. Ne pas briser l'ampoule au-dessus du système de mélange, afin de ne pas introduire des débris de verre dans le ciment.

Ouverture sous conditions stériles :



Les languettes d'ouverture du sachet vous aident à détacher le film PE du papier. Pour bien saisir les languettes d'ouverture, saisissez chaque côté papier/film PE avec le pouce, l'index et le majeur.

Utilisez toute la surface du pouce pour saisir les côtés film PE et papier et les séparer de manière uniforme.

Application

Le mélange peut être effectué manuellement ou dans un système de mélange sous vide. Le mélange sous vide est considéré comme faisant partie intégrante des règles de l'art de la technique de cimentation.

Les temps de mélange, de modelage et de durcissement de **COPAL®G+V** sont indiqués dans le graphique figurant à la fin du mode d'emploi. Veuillez noter que les temps men-

tionnés ont une valeur indicative uniquement car les temps de travail et de polymérisation dépendent de la température et de l'humidité. Ainsi les températures ambiantes directes sont importantes, notamment la température de la poudre de ciment, du monomère liquide, du système de mélange, du plan de travail et des mains.

Mélange manuel

Casser l'embout de l'ampoule, verser le monomère liquide dans un récipient de mélange et ajouter toute la poudre de ciment. Puis, mélanger soigneusement pendant 30 s. On obtient un composé homogène, vert et pâteux qui peut être travaillé dès qu'il n'adhère plus aux gants en caoutchouc. Le temps d'application dépend de la température du matériau et de la température ambiante. Pour garantir une bonne fixation, la prothèse doit être introduite et maintenue dans la fenêtre de temps autorisée pour le travail, jusqu'à ce que le ciment osseux ait complètement pris. Enlever tout surplus de ciment pendant qu'il est encore mou.

S'il l'opération requiert plus de ciment, un autre sachet de poudre de ciment peut être mélangé avec une ampoule de monomère liquide comme décrit ci-dessus. Le composé moulable obtenu doit être appliqué sur le ciment déjà en place avant que ce dernier n'ait pris. Toujours mélanger tout le contenu d'un sachet avec tout le contenu d'une ampoule de monomère liquide.

Système de mélange sous vide

Pour obtenir un ciment osseux à porosité réduite, la poudre de ciment et le monomère liquide sont mélangés dans un système sous vide. À cette fin, il convient d'utiliser un système de mélange étanche à l'air, en s'assurant qu'un vide suffisant se crée rapidement dans le récipient de mélange (pression absolue d'env. 200 mbar). Pour le mélange sous vide, le temps de malaxage (30 s) est le même que lorsque le mélange est effectué sans système sous vide. Pour plus de détails sur la technique de mélange, se reporter au mode d'emploi du système de mélange utilisé.

Stockage

Ne pas conserver ni stocker à une température dépassant 25 °C (77 °F).

Durée de conservation/stérilité

La date d'expiration est indiquée sur la boîte pliante, sur le sachet protecteur en aluminium et sur le sachet intérieur. Ne pas utiliser **COPAL®G+V** si la date indiquée est dépassée. Le monomère est stérilisé par filtration dans une ampoule placée sous emballage-coque stérilisé par oxyde d'éthylène. La poudre de ciment **COPAL®G+V** a été stérilisée par rayonnement gamma. Le contenu des paquets non utilisés, ouverts ou abîmés ne doit pas être restérilisé et doit donc être jeté. Si la poudre de ciment a pris une couleur nettement jaune, ne pas utiliser **COPAL®G+V**.

Élimination

Les différents composants du ciment osseux, le ciment osseux durci de même que les matériaux d'emballage (souillés) doivent être éliminés en conformité avec les dispositions réglementaires locales. Éliminer le composant polymère auprès d'une installation agréée pour ce type de déchets. Le composant liquide doit être évaporé sous une hotte bien ventilée ou absorbé par un matériau inerte et transféré dans un conteneur approprié en vue de son élimination.

Propriétés et composition

Le ciment osseux **COPAL® G+V** est une résine cimentaire à polymérisation rapide à base de polyméthacrylate de méthyle, utilisée en chirurgie orthopédique et contenant un produit de contraste, le dioxyde de zirconium. L'ajout des antibiotiques que sont la gentamicine et la vancomycine protège de l'infection due à la contamination du ciment polymérisé et le tissu voisin des pathogènes sensibles à la gentamicine et/ou à la vancomycine.

Une boîte de **COPAL® G+V** contient un sachet de poudre de ciment, à laquelle les antibiotiques ont été ajoutés, et une ampoule de monomère liquide servant à la préparation de la résine.

La poudre de ciment est emballée dans un emballage stérile. Le sachet de protection en aluminium extérieur et non stérile contient un sachet papier-polyéthylène stérile à l'intérieur. À l'intérieur de celui-ci, un autre sachet papier-polyéthylène stérile contient la poudre de ciment. Les deux sachets papier-polyéthylène ont été stérilisés aux rayons gamma. L'ampoule en verre brun contenant le liquide monomère stérilisé par filtration est également emballée de manière stérile dans un blister individuel stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

Propriétés microbiologiques**Gentamicine****Mécanisme d'action**

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Bien que le mécanisme d'action exact reste imprécis, ce médicament semble inhiber la synthèse des protéines chez les bactéries sensibles en se fixant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien.

Mécanisme de résistance

La résistance naturelle et résultante à la gentamicine a été démontrée chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. La résistance à la gentamicine peut être due à la baisse de perméabilité de la paroi cellulaire bactérienne, à l'altération du site de liaison ribosomique ou à la présence d'un facteur de résistance médiée par plasmide acquis par conjugaison. La résistance médiée par plasmide permet aux bactéries résistantes de modifier enzymatiquement le médicament par acétylation, phosphorylation ou adénylation et peut être transférée entre organismes d'espèces identiques ou différentes. La résistance à d'autres aminosides et à plusieurs autres anti-infectieux (p. ex. le chloramphénicol, les sulfonamides, la tétracycline) peut être transférée sur le même plasmide. La prévalence de la résistance peut varier géographiquement pour certaines espèces et il est préférable d'avoir des informations locales sur la résistance, particulièrement dans le cadre du traitement d'infections sévères.

Spectre d'action

La liste ci-dessous récapitule le spectre d'action de la gentamicine.

- Espèces habituellement sensibles
 - Bactéries aérobies à Gram positif par exemple *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)

- Bactéries aérobies à Gram négatif par exemple *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol positif (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Espèces qui pourraient être problématiques en cas de résistances acquises
 - Bactéries aérobies à Gram positif par exemple *Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Bactéries aérobies à Gram négatif, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol négatif (*P. mirabilis*)
 - Espèces résistantes de façon inhérente
 - Bactéries anaérobies à Gram positif par exemple *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Bactéries anaérobies par exemple *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Les données actualisées ne sont pas disponibles dans les publications. La sensibilité est estimée au vu de sources, références et recommandations de traitement antérieures.

² Degré de résistance > 50 % dans au moins une zone.

³ Taux de résistance en soins intensifs (SI) ≥ 10 %

Vancomycine**Mécanisme d'action**

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides tricycliques dérivé d'*Amycolatopsis orientalis*. Le principal mode d'action de la vancomycine est l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. En outre, la vancomycine peut modifier la perméabilité de la membrane cellulaire et la synthèse de l'ARN.

Mécanisme de résistance

Il n'existe pas de résistance croisée entre la vancomycine et d'autres classes d'antibiotiques. Une résistance croisée à la teicoplanine a été rapportée. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) représentent un problème croissant, tout comme les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), et de rares isolats présentent une susceptibilité réduite à la vancomycine peuvent se produire. La prévalence de la résistance peut varier géographiquement pour certaines espèces et il est préférable d'avoir des informations locales sur la résistance, particulièrement dans le cadre du traitement d'infections sévères.

Spectre d'action

La liste ci-dessous récapitule le spectre d'action de la vancomycine.

- Espèces habituellement sensibles
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Espèces qui pourraient être problématiques en cas de résistances acquises
 - *Enterococcus faecium*
- Espèces résistantes de façon inhérente
 - Micro-organismes à Gram négatif par exemple *Mycobacteria*, *fungi*

Ingrédients

43,0g de poudre de ciment **COPAL®G+V** contiennent :
0,5g de gentamicine (sous forme de sulfate de gentamicine)
2,0g de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine)

Autres composants : méthacrylate de polyméthyle/
méthacrylate, dioxyde de zirconium, peroxyde de benzoyle
et colorant E141.

20ml de monomère liquide contiennent :
méthacrylate de méthyle, diméthyle-p-toluidine, hydroquinone
et colorant E141.

Composition	
La poudre de ciment contient :	
Poly-(méthacrylate, méthacrylate de méthyle)	78 %
Dioxyde de zirconium	14 %
Peroxyde de benzoyle	1 %
Sulfate de gentamicine	2 %
Chlorhydrate de vancomycine	5 %
Le liquide monomère contient :	
Méthacrylate de méthyle	98 %
N,N-diméthyle-p-toluidine	2 %

Autres composants :

Dans la poudre de ciment : Chlorophylle VIII (colorant E141)
Dans le liquide monomère : Chlorophylle VIII (colorant E141)
dans une solution huileuse, hydroquinone
Le rapport de masse du liquide monomère par rapport à la
poudre de ciment est de 30 à 70 pour cent en masse.

Usage prévu

COPAL®G+V est une résine radiopaque autopolymérisable
cimentaire servant à combler et/ou stabiliser les cavités
osseuses et permettant de fixer de manière permanente les
prothèses articulaires. **COPAL®G+V** a une teinte verte pour
rendre le ciment clairement visible dans le champ chirurgical.
Après comblement de la cavité osseuse, les forces de charge
résultant du mouvement sont transférées vers l'os sur une
zone étendue par le revêtement de ciment.

Indication

COPAL®G+V est indiqué à la deuxième étape des procé-
dures de remplacement en deux étapes pour le remplis-
sage, la réparation permanente des endoprothèses articu-
laires de révision dans des cavités osseuses chirurgicalement
nettoyées et auparavant infectées par des pathogènes
sensibles à la vancomycine, lorsque le ciment à base de
gentamicine seule est considéré comme inadéquat ou non
souhaitable, et après résolution de l'infection initiale.
COPAL®G+V est un ciment de réintervention à utiliser uni-
quement lorsque les agents infectieux responsables de
l'infection ne sont pas suffisamment sensibles aux antibio-
tiques de la classe des aminoglycosides ou à l'association
d'antibiotiques de la classe des aminoglycosides et des

lincosamidés contenus dans les ciments de réintervention
PMMA.

Avant d'utiliser **COPAL®G+V**, s'assurer que les agents
infectieux responsables de l'infection sont suffisamment
sensibles à la vancomycine.

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé en cas d'infection active.
Si une infection est suspectée ou confirmée, un traitement
systémique adjuvant doit être envisagé.

L'utilisation de **COPAL®G+V** est déconseillée dans la chirur-
gie du rachis.

Contre-indications

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité
connue à la gentamicine, à d'autres aminosides, à la vancomy-
cine ou à d'autres composants du ciment osseux.

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance
rénale sévère.

Comme **COPAL®G+V** n'a pas été testé avec des enfants ou
des adolescents, il est recommandé de ne pas l'utiliser
chez cette population.

COPAL®G+V ne doit pas être utilisé dans les cavités osseuses
infectées qui n'auraient pas été nettoyées au préalable de
manière chirurgicale. En cas de soupçon d'infection ou d'in-
fection avérée, un traitement supplémentaire systématique
doit être envisagé.

Population cible

On possède peu de données sur l'utilisation de **COPAL®G+V**
chez les enfants et les adolescents, une telle utilisation
n'est donc pas recommandée.

En l'absence d'autre option, par exemple en cas de trauma-
tisme chirurgical actuel, c'est au chirurgien traitant de déci-
der d'utiliser **COPAL®G+V**.

Groupe cible d'utilisateurs

Professionnels de santé en milieu clinique.

Effets secondaires

À cause de la gentamicine et de la vancomycine contenues
dans **COPAL®G+V**, des effets secondaires typiques de ces
substances peuvent toujours survenir.

Gentamicine

- Lésions des nerfs auditifs et vestibulaires
- Néphrotoxicité
- Rares cas de paresthésie, tétanie et faiblesse musculaire
- Rares cas de réactions allergiques (exanthème, urticaire, réactions anaphylactiques)

Vancomycine

- Détérioration temporaire ou permanente de l'audition
- Néphrotoxicité (rares cas de néphrite)
- Réactions d'hypersensibilité à tous les degrés d'intensité (p. ex. réaction anaphylactoïde, dont chute de la tension artérielle, détresse respiratoire, urticaire et démangeaisons)
- Éruptions cutanées sur la partie supérieure du corps (érythrose héliodermique du cou, ou RNS pour « red neck syndrome »)
- Douleurs et spasmes dans les muscles du dos et de la poitrine
- Rares cas de variations de la numération sanguine (p. ex. agranulocytose, neutropénie)

La manifestation de ces effets secondaires est peu probable
étant donné la faiblesse des taux sériques atteints.

La gentamicine comme la vancomycine sont potentiellement néphrotoxiques et/ou ototoxiques. Bien que le risque d'accumulation soit réduit au vu de la faiblesse des taux sériques, la prudence est de mise et les taux de gentamicine et de vancomycine doivent être surveillés chez les insuffisants rénaux. Il en va de même pour les patients ayant des antécédents de troubles neuromusculaires (p. ex. myasthénie grave, maladie de Parkinson), qui doivent être suivis étroitement, en particulier s'ils présentent également des antécédents d'insuffisance rénale.

Une baisse temporaire de la tension artérielle juste après l'implantation du ciment osseux et de la prothèse a souvent été rapportée avec les ciments osseux à base de polyméthacrylate de méthyle.

Des cas rares dans lesquels l'hypotension était accompagnée d'anaphylaxie, dont un choc anaphylactique, un arrêt cardiaque et un décès subit, ont été décrits.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés avec les ciments osseux à base de méthacrylate de méthyle : thrombophlébite, infection superficielle de la plaie, infection profonde de la plaie, embolie pulmonaire, hémorragie et hématomes, bursite trochantérienne, relâchement ou déplacement de la prothèse, détachement du trochanter. Autres effets secondaires observés : formation hétérotopique d'os nouveau, infarctus du myocarde, brève arythmie cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC).

Interactions

À cause de l'administration de décontractants musculaires et d'éther, les propriétés de blocage neuromusculaire de la gentamicine et de la vancomycine peuvent être intensifiées. Toutefois, au vu de la faiblesse des taux sériques, cela est relativement improbable chez les patients présentant une fonction rénale saine. La probabilité d'interactions augmente de manière proportionnelle avec les taux sériques de gentamicine et de vancomycine, p. ex. chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Les patients traités simultanément par aminosides par voie parentérale et par vancomycine doivent être surveillés pour déceler une éventuelle toxicité cumulative en fonction de l'indication clinique. La mesure des taux sériques de gentamicine et de vancomycine peut être envisagée. L'utilisation simultanée de gentamicine et de puissants diurétiques, tels que l'acide éthacrynique ou le furosémide, peuvent intensifier l'effet ototoxique de la gentamicine et de la vancomycine. Les diurétiques administrés par intraveineuse peuvent accroître la toxicité de la gentamicine et de la vancomycine en faisant varier les concentrations d'antibiotiques dans le sérum et les tissus.

Mises en garde et précautions d'emploi

Le monomère liquide est fortement volatil et inflammable. Des cas d'ignition des vapeurs du monomère causée par l'utilisation de dispositifs d'électrocautérisation dans des champs opératoires proches du ciment osseux fraîchement implanté ont été rapportés. Le monomère est également un puissant solvant lipidique et ne doit donc pas entrer en contact direct avec le corps.

Pour manipuler le monomère ou le ciment COPAL®G+V, il est nécessaire de porter des gants offrant une protection adéquate pour empêcher le méthacrylate de méthyle du monomère de pénétrer dans la peau. Les gants trois couches constitués de polyéthylène, de copolymère d'éthylène et d'alcool vinylique ainsi que de polyéthylène et les gants en Viton®butyle se sont avérés offrir une bonne protection sur une longue

période. À des fins de sécurité, il est recommandé de porter deux paires de gants l'une par-dessus l'autre, p. ex. des gants chirurgicaux en polyéthylène par-dessus des gants chirurgicaux standard en latex. L'utilisation de gants en latex ou en polystyrène-butadiène seuls est inadéquate. Veuillez demander au fournisseur de vos gants de vous confirmer qu'ils sont adaptés à une utilisation avec COPAL®G+V. Les vapeurs du monomère peuvent irriter les voies respiratoires ainsi que les yeux et éventuellement causer des lésions hépatiques. Des irritations cutanées dues au contact avec le monomère ont été décrites.

Les fabricants de lentilles de contact souples recommandent d'enlever les lentilles en présence de vapeurs nuisibles ou irritantes. Les lentilles de contact souples étant perméables aux liquides et aux gaz, elles ne doivent pas être portées dans la salle d'opération en cas d'utilisation du méthacrylate de méthyle.

Avant d'utiliser COPAL®G+V, le chirurgien doit bien en connaître les propriétés, la manipulation et l'application dans le cadre de l'arthroplastie de réintervention. Il est conseillé au chirurgien de s'exercer au mélange, à la manipulation et à l'introduction de COPAL®G+V avant de l'utiliser en conditions réelles. Une connaissance approfondie de ces étapes est nécessaire, même si des systèmes de mélange et des seringues sont utilisés pour appliquer le ciment.

Utilisation sur patient

La polymérisation a lieu chez le patient et se caractérise par une réaction exothermique libérant une extrême chaleur. Les températures atteintes au cours de la polymérisation peuvent être supérieures aux températures physiologiques et peuvent dépasser la valeur de la compatibilité tissulaire un court instant. D'après nos informations, l'effet à long terme de la chaleur générée et les lésions tissulaires qui en découlent sont inconnues.

La tension artérielle, le pouls et la respiration doivent être étroitement surveillés pendant et juste après l'introduction du ciment osseux. Toute variation significative de ces paramètres vitaux doit être prise en charge sans délai par des mesures appropriées. Lorsque COPAL®G+V est employé dans le cadre d'une fixation de prothèse totale de hanche, la zone proximale du canal médullaire du fémur et de l'acétabulum doit être soigneusement nettoyée, aspirée et séchée juste avant l'introduction du ciment osseux. Pour réduire la forte augmentation de la pression dans l'espace intra-osseux pendant l'implantation de la prothèse, il est conseillé de drainer l'espace intra-osseux par suction. En cas de complications pulmonaires ou cardiovasculaires, il faut surveiller le volume sanguin et éventuellement l'augmenter. En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, il convient de prendre des mesures anesthésiologiques.

Grossesse et allaitement

Les données disponibles sur l'utilisation de la gentamicine et de la vancomycine chez la femme enceinte et allaitante ne sont pas suffisantes pour évaluer le risque potentiel sur la santé. La gentamicine et la vancomycine sont connues pour traverser le placenta. Chez l'animal, ni la gentamicine, ni la vancomycine n'ont généré de malformations structurelles malgré la toxicité maternelle à hautes doses.

Les données limitées sur l'homme ne vont pas dans le sens d'un risque accru de malformations structurelles.

L'ototoxicité et la néphrotoxicité chez le fœtus représentent un danger potentiel, mais cela n'a pas été cliniquement

prouvé. Des cas de perte irréversible, bilatérale et congénitale de l'audition ont été rapportés chez des enfants après une exposition prénatale à la streptomycine. La gentamicine et la vancomycine sont excrétées en quantités réduites dans le lait de la mère et absorbées par l'enfant allaité. En raison de la perméabilité intestinale accrue chez le nouveau-né, l'accumulation et la toxicité ne peuvent être exclues. Au vu de ces données, les bénéfices pour la mère doivent être mis en balance avec le risque potentiel pour l'enfant avant toute utilisation de **COPAL®G+V** pendant la grossesse et l'allaitement.

Incompatibilités

Il ne faut pas ajouter de solutions aqueuses (p. ex. celles contenant des antibiotiques) au ciment osseux parce qu'elles atténuent considérablement la résistance du ciment.

Dosage et préparation

Le mélange de la poudre de ciment avec le monomère liquide donne une pâte ductile à polymérisation rapide qui est introduite dans les cavités osseuses à des fins d'ancrage et/ou de comblement.

COPAL®G+V a une teinte verte pour rendre le ciment clairement visible dans le champ chirurgical.

Une dose est préparée en mélangeant tout le contenu du sachet de poudre de ciment avec tout le monomère liquide de l'ampoule. La quantité de pâte cimentaire nécessaire dépend des caractéristiques de l'intervention chirurgicale et de la technique utilisée.

Au moins une dose supplémentaire de **COPAL®G+V** doit être disponible avant le début de l'opération. Chaque dose est préparée séparément. En pratique, il est très rare qu'une implantation nécessite plus de quatre unités prédosées.

Même à ces doses, les taux sériques de gentamicine et de vancomycine devraient rester faibles. Le mélange doit être effectué dans des conditions stériles.

La poche protectrice non stérile en aluminium, le sachet extérieur de papier en polyéthylène (l'extérieur duquel étant non stérile) et l'emballage-coque des ampoules (l'extérieur duquel est également non stérile) doivent être ouverts par un assistant en charge de la stérilité. Placer le sachet stérile en papier de polyéthylène et l'ampoule sur une table stérile en préservant l'asepsie. Ouvrir le sachet en papier de polyéthylène et l'ampoule dans des conditions stériles. Ne pas briser l'ampoule au-dessus du système de mélange, afin de ne pas introduire des débris de verre dans le ciment.

Ouverture sous conditions stériles :



Les languettes d'ouverture du sachet vous aident à détacher le film PE du papier.

Pour bien saisir les languettes d'ouverture, saisissez chaque côté papier/film PE avec le pouce, l'index et le majeur.

Utilisez toute la surface du pouce pour saisir les côtés film PE et papier et les

séparer de manière uniforme.

Application

Le mélange peut être effectué manuellement ou dans un système de mélange sous vide. Le mélange sous vide est considéré comme faisant partie intégrante des règles de l'art de la technique de cimentation.

Les temps de mélange, de modelage et de durcissement de **COPAL®G+V** sont indiqués dans le graphique figurant à la

fin du mode d'emploi. Veuillez noter que les temps mentionnés ont une valeur indicative uniquement car les temps de travail et de polymérisation dépendent de la température et de l'humidité. Ainsi les températures ambiantes directes sont importantes, notamment la température de la poudre de ciment, du monomère liquide, du système de mélange, du plan de travail et des mains.

Mélange manuel

Casser l'embout de l'ampoule, verser le monomère liquide dans un récipient de mélange et ajouter toute la poudre de ciment. Puis, mélanger soigneusement pendant 30 s. On obtient un composé homogène, vert et pâteux qui peut être travaillé dès qu'il n'adhère plus aux gants en caoutchouc. Le temps d'application dépend de la température du matériau et de la température ambiante. Pour garantir une bonne fixation, la prothèse doit être introduite et maintenue dans la fenêtre de temps autorisée pour le travail, jusqu'à ce que le ciment osseux ait complètement pris. Enlever tout surplus de ciment pendant qu'il est encore mou.

S'il l'opération requiert plus de ciment, un autre sachet de poudre de ciment peut être mélangé avec une ampoule de monomère liquide comme décrit ci-dessus. Le composé moulable obtenu doit être appliqué sur le ciment déjà en place avant que ce dernier n'ait pris. Toujours mélanger tout le contenu d'un sachet avec tout le contenu d'une ampoule de monomère liquide.

Système de mélange sous vide

Pour obtenir un ciment osseux à porosité réduite, la poudre de ciment et le monomère liquide sont mélangés dans un système sous vide. À cette fin, il convient d'utiliser un système de mélange étanche à l'air, en s'assurant qu'un vide suffisant se crée rapidement dans le récipient de mélange (pression absolue d'env. 200 mbar). Pour le mélange sous vide, le temps de malaxage (30 s) est le même que lorsque le mélange est effectué sans système sous vide. Pour plus de détails sur la technique de mélange, se reporter au mode d'emploi du système de mélange utilisé.

Stockage

Ne pas conserver ni stocker à une température dépassant 25 °C (77 °F).

Durée de conservation/stérilité

La date d'expiration est indiquée sur la boîte pliante, sur le sachet protecteur en aluminium et sur le sachet intérieur. Ne pas utiliser **COPAL®G+V** si la date indiquée est dépassée. Le monomère est stérilisé par filtration dans une ampoule placée sous emballage-coque stérilisé par oxyde d'éthylène. La poudre de ciment **COPAL®G+V** a été stérilisée par rayonnement gamma. Le contenu des paquets non utilisés, ouverts ou abîmés ne doit pas être restérilisé et doit donc être jeté. Si la poudre de ciment a pris une couleur nettement jaune, ne pas utiliser **COPAL®G+V**.

Élimination

Les différents composants du ciment osseux, le ciment osseux durci de même que les matériaux d'emballage (soufflés) doivent être éliminés en conformité avec les dispositions réglementaires locales. Éliminer le composant polymère auprès d'une installation agréée pour ce type de déchets. Le composant liquide doit être évaporé sous une hotte bien ventilée ou absorbé par un matériau inerte et transféré dans un conteneur approprié en vue de son élimination.

Osobine i sastav

COPAL® G+V koštani cement je cementna umjetna tvar s brzim stvrdnjavanjem na bazi polimetilmetakrilata za ortopedsku kirurgiju, koja sadrži cirkonijev dioksid kao rendgensko kontrastno sredstvo. Dodatak antibiotika gentamicina i vankomicina jamči zaštitu od infekcije uslijed širenja klica na stvrdnutom cementu i susjednom tkivu s uzročnicima osjetljivim na gentamicin i/ili vankomicin.

Pakiranje **COPAL® G+V** sadržava vrećicu cementnog praha kojem su dodani antibiotici i ampulu s monomernom tekućinom za proizvodnju umjetne tvari.

Cementni prah je sterilno zapakiran. Vanjska, nesterilna zaštitna vrećica od aluminiya sadržava polietilensku papirnatu vrećicu koja je sterilna s unutarnje strane. U njoj se nalazi još jedna polietilenska papirnatu vrećicu koja sadržava cementni prah. Obje polietilenske papirnatu vrećice sterilizirane su gama zračenjem. Ampula od smeđeg stakla sa sterilno filtriranom monomernom tekućinom sterilno je zapakirana u pojedinačni blister koji je steriliziran etilen oksidom.

Mikrobiološke osobine**Gentamicin****Mehanizam djelovanja**

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik. Prema točan mehanizam djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, izgleda da ovaj lijek sprječava sintezu proteina osjetljivih bakterija tako što se vezuje za 30S podjedinicu bakterijskog ribosoma.

Mehanizam otpornosti

Urođena i stečena otpornost na gentamicin dokazana je i u Gram-negativnih kao i u Gram-pozitivnih bakterija. Otpornost na gentamicin može se pripisati smanjenoj propusnosti stijenke bakterijskih stanica, promjeni mjesta ribosomskog vezivanja ili prisutnosti čimbenika otpornosti kojeg nosi plazmid dobiven konjugacijom. Plazmidom posredovana otpornost koja omogućava otpornim bakterijama da enzimski promijene lijek acetilacijom, fosforilacijom ili adenilacijom, može se prenositi između organizama iste vrste ili pak različitih vrsta. Otpornost na druge aminoglikozide i mnoga druga protuinfekcijska sredstva (primjerice kloramfenikol, sulfonamid, tetraciklin) može se prenijeti istim plazmidom. Učestalost otpornosti može biti područno različita za različite vrste. Zbog toga su – posebice za liječenje teških infekcija – potrebne lokalne informacije o slučajevima otpornosti.

Spektar djelovanja

U nastavku je prikazan pregled spektra djelovanja gentamicina.

- Uobičajeno osjetljive vrste
 - Aerobne Gram-pozitivne bakterije npr. *Staphylococcus aureus* (osjetljiva na meticilin)
 - Aerobne Gram-negativne bakterije npr. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol-pozitivan (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Vrste koje bi mogle predstavljati problem kod stečene otpornosti

- Aerobne Gram-pozitivne bakterije npr. *Staphylococcus aureus* (meticilin-rezistentna), *Staphylococcus epidermidis*²
- Aerobne Gram-negativne bakterije npr. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol-negativan (*P. mirabilis*)

• Vrste koje su otporne po prirodi

- Anaerobne Gram-pozitivne bakterije npr. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
- Anaerobne bakterije npr. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Aktualni podaci nisu dostupni u objavljenoj literaturi.

Osjetljivost je očekivana s obzirom na ranije izvore, reference i preporuke za liječenje.

² Stupanj otpornosti od više od 50% u najmanje jednoj regiji.³ ICU razina otpornosti ≥ 10%**Vankomicin****Mehanizam djelovanja**

Vankomicin je triciklički glikopeptidni antibiotik dobiven iz kultura *Amycolatopsis orientalis*. Primarni mehanizam djelovanja vankomicina temelji se na sprječavanju sinteze stanične stijenke. Osim toga, vankomicin može izmijeniti propusnost stanične membrane i sintezu RNA.

Mehanizam otpornosti

Ne postoji križna otpornost između vankomicina i drugih klasa antibiotika. Zabilježeni su slučajevi križne otpornosti s teikoplaninom. Vankomicin-rezistentni enterokoki (VRE) sve više postaju problem. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* sve više je problem i mogu se pojaviti rijetki izolati sa smanjenom osjetljivošću na vankomicin. Učestalost otpornosti može biti područno različita za različite vrste. Zbog toga su – posebice za liječenje teških infekcija – potrebne lokalne informacije o slučajevima otpornosti.

Spektar djelovanja

U nastavku je prikazan pregled spektra djelovanja vankomicina.

- Uobičajeno osjetljive vrste
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*,
 - Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Vrste koje bi mogle predstavljati problem kod stečene otpornosti
 - *Enterococcus faecium*
- Vrste koje su otporne po prirodi
 - Gram-negativni mikroorganizmi npr. Mikobakterije, gljive

Sastojci

43,0g **COPAL® G+V** cementnog praha sadržava: 0,5g gentamicina (u obliku gentamicin-sulfata) 2,0g vankomicina (u obliku vankomicin-hidroklorida) Ostali sastojci: polimetilmetakrilat/polimetakrilat, cirkonijev dioksid, benzoil peroksid i boja E141.

20ml monomerne tekućine sadržava:

metilmetakrilat, dimetil-p-toluidin, hidrokionin i boju E141.

Sastav	
Cementni prah sadržava:	
poli-(metilakrilat, metilmetakrilat)	78%
cirkonijev dioksid	14%
benzoiil peroksid	1%
gentamicin-sulfat	2%
vankomicin-hidroklorid	5%
Monomerna tekućina sadržava:	
metilmetakrilat	98%
N,N-dimetil-p-toluidin	2%

Ostali sastojci:

U cementnom prahu: klorofil VIII (bojilo E141)
U monomernoj tekućini: klorofil VIII (bojilo E141)
u uljnoj otopini, hidrokinon

Maseni odnos monomerne tekućine prema cementnom prahu iznosi 30 prema 70 masenih postotaka.

Svrha uporabe

COPAL®G+V je rendgenski pozitivna, samostvrđnjavajuća, cementna umjetna tvar koja je namijenjena za punjenje i/ili stabiliziranje koštanih kaviteta i koja omogućava trajno fiksiranje endoproteza zglobova. **COPAL®G+V** je obojan zelenom bojom kako bi se cement učinio znatno vidljivijim u operacijskom polju. Nakon stvrđnjavanja u koštanoj kavitetu sile opterećenja koje nastaju tijekom kretanja na velikoj površini se preko cementne obloge prenose na kost.

Indikacija

COPAL®G+V je indiciran za punjenje, stabiliziranje ili trajno fiksiranje revizijskih endoproteza u kirurški očišćenim kavitetima kosti koji su prethodno inficirani uzročnicima osjetljivim na vankomicin i ako se cement koji sadržava čisti gentamicin smatra neprikladnim ili nepoželjnim u jednofaznim ili dvofaznim postupcima zamjene.

COPAL®G+V je revizijski cement koji treba koristiti samo ako uzročnici koji su uzrokovali infekciju nisu dovoljno osjetljivi na aminoglikozidne antibiotike koji se nalaze u PMMA revizijskim cementima ili kombinacije aminoglikozidnih i linkozamidnih antibiotika.

Prije primjene **COPAL®G+V** obavezno se morate uvjeriti da su uzročnici koji uzrokuju infekciju osjetljivi na vankomicin.

COPAL®G+V se ne smije primjenjivati u inficiranim kavitetima kosti koji nisu prethodno kirurški očišćeni. U slučaju sumnje na infekciju ili dokazane infekcije u obzir treba uzeti dodatno/prateće sustavno liječenje.

COPAL®G+V nije procijenjen za uporabu u zahvatima na kralježnici.

Kontraindikacije

COPAL®G+V se ne smije primjenjivati kod poznate preosjetljivosti na gentamicin, druge aminoglikozidne antibiotike, vankomicin ili druge sastavne dijelove koštano g cementa.

COPAL®G+V se ne smije primjenjivati kod teške bubrežne insuficijencije.

Budući da ne postoji kliničko iskustvo s djecom ili mladeži, primjena **COPAL®G+V** u djece i mladeži nije preporučljiva. **COPAL®G+V** je kontraindiciran kod primarnih proteza jer povećava rizik da se razviju vankomicin-resistentne bakterije.

Ciljna populacija

Kako nema dovoljno podataka za djecu i adolescente, primjena proizvoda **COPAL®G+V** se ne preporučuje. Ako nije dostupna niti jedna druga opcija, na primjer u slučaju kirurške traume, odluku o primjeni proizvoda **COPAL®G+V** donosi nadležni kirurg.

Ciljna korisnička grupa

Zdravstveni djelatnici u kliničkom kontekstu.

Neželjene pojave

Zbog gentamicina i vankomicina koji su sadržani u **COPAL®G+V** uvijek može doći do neželjenih pojava koje su tipične za ove tvari.

Gentamicin

- Oštećenja vestibulokohlearnog živca
- Nefrotoksičnost
- Rijetko parestezija, tetanija i mišićna slabost
- Rijetko alergijske reakcije (egzantema, urtikarija, anafilaktičke reakcije)

Vankomicin

- Privremeno ili trajno pogoršanje sluha
- Nefrotoksičnost (rijetko nefritis)
- Reakcije preosjetljivosti sa svim stupnjevima težine (primjerice anafilaktoidna reakcija, uključujući snižavanje krvnog tlaka, otežano disanje, urtikariju i svrbež)
- Osip na koži na gornjoj polovici tijela („red-neck“ sindrom ili „red-man“ sindrom)
- Bolovi i spazmi u leđnim i grudnim mišićima
- Rijetko promjene krvne slike (primjerice agranulocitoza, neutropenija)

Prisutnost ovih neželjenih pojava malo je vjerojatna zbog toga što je postignuta vrlo niska razina seruma. I gentamicin i vankomicin su potencijalno nefrotoksični i/ili ototoksični. Premda je rizik od kumulacije mali zbog niske razine seruma, obvezno je postupati oprezno i u pacijenata s ugroženom bubrežnom funkcijom treba prekontrolirati razinu gentamicina i vankomicina. To važi i za pacijente s prethodnim neuro-mišićnim oboljenjima (primjerice myasthenia gravis, Parkinsonova bolest), koje treba detaljno pratiti, prije svega, ako u anamnezi imaju poznatu bubrežnu insuficijenciju. U slučaju polimetilmetakrilatnih koštanih cementa često postoje izvještaji o prolaznom snižavanju krvnog tlaka izravno nakon implantacije koštano g cementa i endoproteze.

Opisani su rijetki slučajevi hipotenzije praćeni anafilaksom, uključujući anafilaktički šok, zatajenje srca i iznenadnu smrt. Zabilježene su sjedeće neželjene pojave kod primjene polimetilmetakrilatnog koštano g cementa: tromboflebitis, površinske infekcije rana, duboke infekcije seruma, plućna embolija, krvarenja i hematomi, trohanterni bursitis, labavljenje ili dislokacija proteze, odvajanje trohantera. Ostale zabilježene neželjene pojave: heterotopična koštana formacija, infarkt miokarda, kratkotrajne smetnje srčanog ritma, moždani udar.

Uzajamna djelovanja

Davanje sredstava za opuštanje mišića i etera osobine gentamicina i vankomicina koje blokiraju nervne i mišićne funkcije mogu se pojačati, međutim to je malo vjerojatno u pacijenata sa zdravim bubrezima zbog vrlo niske razine seruma. Vjerojatnost da se pojave međusobna djelovanja proporcionalno se povećava s povećanjem razine gentamicina i vankomicina u serumu, primjerice u pacijenata s narušenom bubrežnom funkcijom.

Pacijente koji se liječe istovremeno parenteralnom terapijom aminoglikozidima i vankomicinom treba pratiti uz uzimanje u obzir eventualnog rizika od kumulativne toksičnosti kao što je klinički prikazano. Mjerenje razine seruma gentamicina i vankomicina treba uzeti u obzir.

Istovremena uporaba gentamicina i diuretika s jakim djelovanjem kao što su etakrinska kiselina ili furosemid može pojačati otokotoksično djelovanje gentamicina i vankomicina. Kod diuretika koji se daju intravenozno uslijed promjene koncentracije antibiotika u serumu i tkivu može se povećati toksičnost gentamicina i vankomicina.

Napomene upozorenja i mjere opreza

Tekućni monomer lako je vrlo hlapljiv i zapaljiv. Prijavljeno je zapaljenje monomernih ispušnih plinova prouzročeno primjenom elektrokautera na mjestima kirurških zahvata u blizini svježe implantiranih koštanih cementa. Monomer je i jako lipidno otapalo i ne smije doći u izravna dodir s tijelom.

Pri rukovanju s monomerom ili cementom **COPAL®G+V** moraju se koristiti rukavice koje jamče potrebnu zaštitu od prodiranja monomera metilmetakrilata u kožu. Rukavice od troslojnog polietilena, etilen-vinilalkoholnog kopolimera, polietilena i Viton®/butilne rukavice pokazale su se tijekom duljeg vremena kao rukavice s dobrom zaštitom. Radi sigurnosti se preporučuje da navučete dva para rukavica jedne preko drugih, primjerice jedne polietilenske kirurške rukavice preko unutarnjeg para lateksnih standardnih kirurških rukavica. Uporaba samo lateksnih rukavica ili rukavica od polistiren butadiena nije dovoljna.

Prikladnost zaštitnih rukavica u kombinaciji s pripremom i primjenom **COPAL®G+V** treba potvrditi isporučitelj/proizvođač. Monomerne pare mogu nadražiti dišne puteve i oči i eventualno oštetiti jetru. Opisane su iritacije kože koje su prouzrokovane dodirom s monomerima.

Proizvođači mekih kontaktnih leća preporučuju da se leće odstrane u blizini štetnih ili nadražujućih para. Budući da su mekane kontaktne leće propustljive za tekućine i plinove, ne treba ih nositi u operacijskoj sali ako se primjenjuje metilmetakrilat.

Prije uporabe **COPAL®G+V** rukovatelj treba biti dobro upoznat s njegovim osobinama, rukovanjem i primjenom tijekom revizijske artroplastike. Rukovatelju se preporučuje da prije uporabe vježba postupak miješanja, rukovanja i primjene **COPAL®G+V**. Potrebno je i točno poznavati radni postupak ako se za nanošenje cementa koriste sustavi za miješanje i šprice.

Primjena u pacijenta

Završetak polimerizacije se odvija u ustima pacijenta i to je egzotermna reakcija sa značajnim otpuštanjem topline. Temperature koje se stvaraju tijekom polimerizacije mogu biti više od fizioloških temperatura i u kratkom vremenu mogu porasti iznad vrijednosti za kompatibilnost tkiva.

Prema našem znanju, dugotrajni učinak topline koja se proizvodi uz rezultirajuće oštećenje tkiva nije poznat. Krvni tlak, otkucaji srca i disanje moraju se pažljivo pratiti tijekom i izravno nakon nanošenja cementa. Svaka značajna promjena ovih vitalnih znakova mora se odmah ispraviti poduzimanjem odgovarajućih mjera. Kod primjene **COPAL®G+V** kod totalne endoproteze kukova proksimalni dio medularnog kanala femura i acetabulumata kratko prije primjene koštanog cementa treba se pažljivo očistiti, aspirirati i sušiti. Za smanjivanje velikog porasta tlaka u intraosealnom prostoru tijekom implantacije proteze preporučuje se rasterećenje tlaka provođenjem usisne drenaže intraosealnog prostora. U slučaju plućnih ili krvožilnih komplikacija potrebno je praćenje i eventualno povećavanje krvnog volumena. Kod akutne respiratorne insuficijencije trebaju se poduzeti anesteziološke mjere.

Trudnoća i dojenje

Ne postoji dovoljno podataka o uporabi gentamicina i vankomicina kod trudnica i dojilja za procjenu mogućeg rizika po zdravlje. Poznato je da gentamicin i vankomicin prodiru u posteljicu. Usprkos maternoj toksičnosti kod primjene velikih doza niti gentamicin niti vankomicin ne izazivaju strukturalne anomalije u životinja.

Ograničeno iskustvo na ljudima ne ukazuje na povećan rizik od strukturalnih anomalija.

Otokotoksičnost i nefrotoksičnost u fetusu predstavljaju potencijalnu opasnost, međutim to nije klinički potvrđeno. U djece su zabilježeni slučajevi nepovratnog, bilateralnog, urođenog gubitka sluha nakon prenatalnog izlaganja streptomycinu. Gentamicin i vankomicin se u malim količinama izlučuju u majčinom mlijeku i dospijevaju u organizam dojenčeta.

Zbog povećane crijevne permeabilnosti novorođenčadi ne mogu se isključiti kumulacija i toksičnost. Uzimajući ove podatke u obzir, prije primjene **COPAL®G+V** tijekom trudnoće i dojenja potrebno je procijeniti koristi za majku u odnosu na potencijalni rizik za dijete.

Nekompatibilnosti

Vodenaste otopine (primjerice one koje sadržavaju antibiotike) ne smiju se dodavati u koštani cement jer one znatno umanjuju čvrstoću cementa.

Doziranje i priprema

Nakon miješanja cementnog praha s monomernom tekućinom nastaje brzostvrdnjavajuće tijesto koje sliči plastelinu i koje se nanosi u kavitate kosti kao sredstvo za učvršćivanje i/ili sredstvo za punjenje.

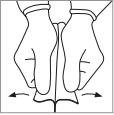
COPAL®G+V je obojan zelenom bojom kako bi se cement učinio znatno vidljivijim u operacijskom polju. Jedna doza se priprema miješanjem cjelokupnog sadržaja jedne vrećice cementnog praha s cijelom količinom monomerne tekućine iz jedne ampule. Količina nastalog cementnog tijesta koju treba nanijeti ovisi o specifičnom kirurškom zahvatu i o primijenjenoj tehnici.

Najmanje jedna dodatna doza **COPAL®G+V** treba biti na raspolaganju prije početka operacije. Svaka doza se priprema odvojeno. U praksi se samo vrlo rijetko koriste više od četiri prethodno dozirane jedinice za jednu implantaciju. Čak i kod ovih doziranja treba očekivati samo minimalne razine seruma gentamicina i vankomicina. Dodavanje i miješanje izvodi se pod sterilnim uvjetima.

Nesterilnu aluminijsku zaštitnu ovojnicu, vanjsku (također nesterilnu) polietilensku papirnatu vrećicu i (s vanjske strane također nesterilno) blister pakiranje ampula treba otvoriti asistent uz održavanje sterilnosti unutarnjih (sterilnih) komponenta. Sterilna polietilenska papirnatna vrećica kao i ampula moraju se aseptično postaviti na sterilan stol. Polietilenska papirnatna vrećica i ampula moraju se otvoriti pod sterilnim uvjetima.

Ne otvarajte ampulu preko uređaja za miješanje kako bi se spriječila kontaminacija cementa komadićima stakla.

Otvaranje pod sterilnim uvjetima:



Krilca za otvaranje na vrhu vrećice pomažu u odvajanju PE folije od papira.

Kako bi se uhvatio što je moguće veći dio krilaca, papir/PE foliju treba držati između palca, kažiprsta i srednjeg prsta. PE foliju i papir uhvatite cijelom

površinom palca i podjednako ih držite na obje strane.

Nanošenje

Miješanje se može obaviti rukom ili u vakuumskom sustavu za miješanje. Vakuumsko miješanje smatra se integralnim sastavnim dijelom moderne tehnike cementiranja.

Vremena potrebna za miješanje, obradu i stvrdnjavanje COPAL®G+V možete vidjeti na ilustriranim prikazima na kraju uputa za uporabu. Pri tome treba imati na umu da ta vremena treba uzeti samo kao orijentacijsku točku jer vrijeme potrebno za obradu i stvrdnjavanje ovisi o temperaturi i vlažnosti i pri tome značajnu ulogu igraju i neposredne temperature okoline, primjerice cementnog praha, monomerne tekućine, sustava za miješanje, stola i ruku.

Miješanje rukom

Potrebno je prelomiti ampulu, napuniti monomernu tekućinu u posudu za miješanje i potom dodati cjelokupnu količinu cementnog praha. Mješavina se potom pažljivo miješa 30s. Nastaje homogena, zelena tjestasta masa koja se može obrađivati kad se prestane lijepiti za gumene rukavice. Trajanje nanošenja ovisi o temperaturi materijala i prostorije. Da bi se osiguralo dovoljno fiksiranje, proteza se mora postaviti unutar vremena koje je na raspolaganju za obradu i mora se čvrsto držati dok se koštani cement u potpunosti ne stvrdne. Višak cementa se mora odstraniti dok je još mekan.

Ako je tijekom operacije potrebna dodatna količina cementa, može se izmiješati još jedna vrećica cementnog praha s jednom ampulom monomerne tekućine kao što je gore opisano. Nastala masa koja se može miješati mora se nanijeti na već nanoseni cement prije nego što se on stvrdne. Uvijek se mora izmiješati cjelokupni sadržaj jedne vrećice s cjelokupnim sadržajem ampule monomerne tekućine.

Miješanje u vakuumskom sustavu za miješanje

Da bi se dobio koštani cement sa smanjenom poroznošću, cementni prah i monomerna tekućina se miješaju pod vakuumom. Preduvjet za to je uporaba hermetično zatvorenog sustava i brzo stvaranje dovoljnog vakuuma u posudi za miješanje (cca. 200mbara apsolutnog tlaka). Za vakuumsko miješanje potrebno je isto vrijeme miješanja (30s) kao i za miješanje bez vakuuma. Pojednosti o tehnici miješanja pronaći ćete u uputama za uporabu sustava za miješanje koji koristite.

Sklađištenje

Ne skladištite odn. ne držite na temperaturi iznad 25 °C (77 °F).

Rok uporabe/sterilnost

Rok valjanosti naveden je na preklapivoj kutiji, aluminijskoj zaštitnoj vrećici i unutarnjoj vrećici. Nakon isteka navedenog datuma COPAL®G+V se više ne smije koristiti. Monomer je sterilno filtriran u ampuli koja se nalazi u blister pakiranju koje je sterilizirano plinom etilen oksida. COPAL®G+V cementni prah je steriliziran gama zračenjem. Sadržaji neupotrijebljenih, otvorenih ili oštećenih pakiranja ne smiju se ponovno sterilizirati i zbog toga se moraju zbrinuti na otpad. U slučaju da cementni prah poprimi žutu boju, COPAL®G+V se ne smije koristiti.

Zbrinjavanje na otpad

Pojedinačne komponente koštanog cementa, stvrdnuti koštani cement te (neočišćeni) materijal pakiranja treba zbrinuti na otpad prema važećim lokalnim zakonskim propisima. Polimernu komponentu treba zbrinuti u ovlaštenim odlagalištima za takvu vrstu otpada. Tekuću komponentu treba ispariti ispod dobro ventilirane haube ili apsorbirati inertnim materijalom te prenijeti na otpad u prikladnom spremniku.

Tulajdonságok és összetétel

A COPAL®G+V csontcement gyorsan keményedő, cementszerű, polimetil-metakrilát alapú, cirkónium-dioxid kontrasztanyagot tartalmazó gyanta ortopéd műtétekhez. A gentamicin és vancomycin antibiotikumok hozzáadása védelmet nyújt a fertőzésekkel szemben a kikeményített cement és az érintkező szövetek gentamicin- és/vagy vancomycin-érzékeny patogénekkal való szennyezése esetén.

Egy csomag COPAL®G+V tartalma: egy tasak cementpor, amelyhez már hozzá van adva az antibiotikum, és gyantakészítés céljából egy ampulla monomerfolyadék.

A cementpor sterilen csomagolt. A külső, alumíniumból készült, nem steril védőtasak belül steril polietilénpapírtasakot tartalmaz. Ebben található egy további, a cementport tartalmazó steril polietilénpapírtasak. Mindkét polietilénpapírtasak gamma-sugárzással sterilizált. A filtrációval sterilizált monomerfolyadékot tartalmazó sárga üvegampulla steril körülmények között került az etilén-oxiddal sterilizált burorékcsoomagolásba.

Mikrobiológiai tulajdonságok

Gentamicin

Hatásmód

A gentamicin aminoglikozid antibiotikum. Noha a pontos hatásmechanizmus nem teljesen ismeretes, úgy tűnik, hogy a gyógyszer megakadályozza a fehérjeszintézist az arra érzékeny baktériumokban a baktérium-riboszóma 30S alegységének megkötésével.

Rezisztenciamechanizmus

A gentamicinnel szembeni természetes és kialakuló rezisztenciát mutattak ki mind gram-negatív, mind gram-pozitív baktériumokban. A gentamicin-rezisztencia oka lehet a baktériumsejttel csökkent permeabilitása, a riboszómakötési hely megváltozása, vagy konjugáció révén kialakult, plazmid-közvetített rezisztenciafaktor jelenléte. A plazmid-közvetített rezisztencia lehetővé teszi a rezisztens baktérium számára, hogy enzimatikusan módosítsa a gyógyszerzet acetilálással, foszforilálással vagy adenilálással és ez átítható azonos vagy különböző fajok organizmusai között. Más aminoglikozidokkal és több más fertőzéssel szembeni szerrel (pl. klóramfenikol, szulfonamidok, tetraciklin) szembeni rezisztencia átítható ugyanazon a plazmidon. A rezisztencia elterjedtsége földrajzilag változhat a kiválasztott fajokra, és kívánatos a rezisztenciára vonatkozó helyi információ, súlyos fertőzések kezelése esetén különösen.

Hatásspektrum

Az alábbiakban összefoglaljuk a gentamicin hatásspektrumát.

- Szokásosan érzékeny fajok
 - Aerob Gram-pozitív pl. *Staphylococcus aureus* (methicillin-érzékeny)
 - Aerob Gram-negatív pl. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-pozitív (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Azok a fajok, amelyek a megszerzett ellenállás mellett problémát jelenthetnek
 - Aerob Gram-pozitív pl. *Staphylococcus aureus* (methicillin-rezisztens), *Staphylococcus epidermidis*²

– Aerob Gram-negatív pl. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-negatív (*P. mirabilis*)

- Inherensen rezisztens fajok
 - Anaerob Gram-pozitív pl. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerob pl. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Korszerű adatok nem találhatók a közleményekben. Várható érzékenység korábbi források, hivatkozások és kezelési javaslatok alapján.
- ² Rezisztencia mértéke 50% feletti, legalább egy térségben.
- ³ Rezisztencia ICU szintje $\geq 10\%$

Vancomycin

Hatásmód

A Vancomycin az *Amycolatopsis orientalis*-ből származtatott triciklusos glikopeptid antibiotikum. A vancomycin elsődleges hatásmódja a sejtfal-szintézis gátlása. Ezenkívül a vancomycin megváltoztathatja a sejtmembrán permeabilitását és az RNS-szintézist.

Rezisztenciamechanizmus

Nincs keresztrezisztencia a vancomycin és más antibiotikum-osztályok között. Jelentettek keresztrezisztenciát teicoplaninnal. Vancomycin-rezisztens enterococcusok (VREk) egyre nagyobb problémát jelentenek. A methicillinrezisztens *staphylococcus aureus* fokozódó probléma, és előfordulhatnak csökkent vancomycin-érzékenységet mutató ritka izolátumok. A rezisztencia elterjedtsége földrajzilag változhat a kiválasztott fajokra, és kívánatos a rezisztenciára vonatkozó helyi információ, súlyos fertőzések kezelése esetén különösen.

Hatásspektrum

Az alábbiakban a összefoglaljuk a vancomycin hatásspektrumát.

- Szokásosan érzékeny fajok
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Azok a fajok, amelyek a megszerzett ellenállás mellett problémát jelenthetnek
 - *Enterococcus faecium*
- Inherensen rezisztens fajok
 - Gram-negatív mikroorganizmusok pl. *Mycobacteria*, fungi

Összetevők

43,0g COPAL®G+V cementpor az alábbiakat tartalmazza:

0,5g gentamicin (gentamicin-szulfát formájában)

2,0g vancomycin (vancomycin-hidroklorid formájában)

Más összetevők: poli(metil-metakrilát/metakrilát), cirkónium-dioxid, benzoi-peroxid és E141 színezék.

20ml monomerfolyadék az alábbiakat tartalmazza: metil-metakrilát, dimetil-p-toluidin, hidrokionin és E141 színezék.

Összetétel	
A cementpor tartalma:	
Poli(metil-akrilát, metil-metakrilát)	78%
Cirkónium-dioxid	14%
Benzoil-peroxid	1%
Gentamicin-szulfát	2%
Vancomycin-hidroklorid	5%
A monomerfolyadék tartalma:	
Metil-metakrilát	98%
N,N-dimetil-p-toluidin	2%

Egyéb alkotóelemek:

A cementporban: klorofill VIII (E141 színezék)
 A monomerfolyadékokban: klorofill VIII (E141 színezék)
 olajos oldatban, hidrokinon
 A monomerfolyadék tömegaránya a cementporhoz képest: 30–70 tömegszázalék.

Redeltetészerű használat

A **COPAL®G+V** sugárfogó, önkeményedő, cementszerű gyanta, amelynek rendeltetése csontüregben kitöltése és/vagy stabilizálása, és amely lehetővé teszi az ízület-endoprotézisek végleges rögzítését. A **COPAL®G+V** zöld színű annak érdekében, hogy a cement világosan látható legyen a műtét térségében. Miután a csontüregben létrejött a kötés, a cementbevonat a mozgásból származó terhelő erőt a csontra viszi át a cement nagy felületén keresztül.

Javallat

A **COPAL®G+V** javallt javító ízületi endoprotézisek kitöltésére, stabilizálására vagy végleges rögzítésére műtétileg megtisztított, korábban vancomycin-érzékeny patogénekkal fertőzött csontüregekben, ahol a csak gentamicin tartalmazó cement elégtelennek vagy nem kívánatosnak tekintett egy lépés vagy kétféle pótlási eljárásokban.

A **COPAL®G+V** revíziós cement, amelyet csak akkor szabad használni, ha a fertőzésért felelős kórokozó a PMMA revíziós cementben található aminoglikozid-antibiotikumokkal vagy az aminoglikozid- és linkozamid-antibiotikumok kombinációjával szemben nem kielégítően érzékeny.

A **COPAL®G+V** alkalmazása előtt meg kell gyógyítani arról, hogy a fertőzésért felelős kórokozó vancomycin-érzékeny.

A **COPAL®G+V** alkalmazása tilos olyan fertőzött csontüregekben, amelyek előzetes sebészeti kitisztítása nem történt meg. Fertőzés gyanúja vagy bizonyítottan fennálló fertőzés esetén fontolóra kell venni kiegészítő/kísérő szisztémás kezelést.

A **COPAL®G+V**-t nem vizsgálták meg a gerincen végrehajtott műtétekkel kapcsolatban.

Ellenjavallatok

A **COPAL®G+V** használata tilos, ha ismeretes, hogy a gentamicinnel, más aminoglikozid antibiotikummal, vancomycinnel

vagy a csontcement bármely más összetevőjével szemben túlérzékenység áll fenn.

A **COPAL®G+V** használata tilos súlyos veseelégtelenség esetén.

Mivel gyermekekre vagy serdülőkre vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat, a **COPAL®G+V** használata nem javasolt.

A **COPAL®G+V** ellenjavallt elsődleges protetikusan implantáltak esetén, mivel az megnövelheti vancomycinrezisztens baktériumok kifejlődésének kockázatát.

Célpopuláció

Gyermekek és serdülők esetében kevés bizonyíték áll rendelkezésre, ezért a **COPAL®G+V** használata nem ajánlott. Ha más lehetőség nem áll rendelkezésre (pl. meglévő műteti trauma esetén), a **COPAL®G+V** használatáról a kezelést végző sebész dönt.

Felhasználói célcsoport

Klinikai területen működő egészségügyi szakemberek.

Mellékhatások

A **COPAL®G+V** gentamicin- és vancomycin-tartalmának következtében ezen anyagokra jellemző mellékhatások mindig felléphetnek.

Gentamicin

- A halló és vesztibuláris idegek sérülése
- Nefrotoxicitás
- Ritka esetekben paraesthesia, tetánia vagy izomgyengeség
- Ritka esetekben allergiás reakciók (exanthema, urticaria, anaphylacticus reakciók)

Vancomycin

- Ideiglenes vagy permanens halláscsökkenés
- Nefrotoxicitás (nephritis ritka esetei)
- Túlérzékenységi reakciók a súlyosság minden szintjén (pl. anaphylactoid reakció, többek között vérnyomáscsökkenés, légzési nehézségek, urticaria és viszketés)
- Bőrkiütés a test felső részén („vörös nyak” és „vörös test” szindróma)
- Fájdalom és görcsök a hát és a mellkas izmaiban
- Ritka esetekben a vérkép megváltozása (pl. agranulocytosis, neutropenia)

Ezen mellékhatások fellépte igen valószínűtlen az elért igen alacsony szérumszintek miatt.

Mind a gentamycin, mind a vancomycin potenciálisan nephrotoxicus és/vagy ototoxicus. Noha az alacsony szérumszintek miatt a felhalmozódás kockázata csekély, gondosan kell eljárni a gentamycin- és vancomycinszinteket ellenőrizni kell gyengült vesefunkciójú betegekben. Ugyanez érvényes már korábban neuromuscularis rendellenességeket (pl. myasthenia gravis, Parkinson-kór) mutató betegekre, akiket gondosan meg kell figyelni, különösen, ha körtörténetükben veseelégtelenség szerepel.

Polimetil-metakrilát csontcementek esetén gyakran jelentenek átmeneti vérnyomáscsökkenést közvetlenül a csontcement és az endoprotézis implantálása után. Leírtak olyan ritka eseteket is, amikor az alacsony vérnyomáshoz anaphylaxia, többek között anaphylaxiás sokk, szívmegeállás és hirtelen halál társult. A polimetil-metakrilát csontcementek esetén a következő további nemkívánatos hatásokat figyelték meg: thrombophlebitis, felszíni seb fertőzés, mély seb fertőzés, tüdőembólia, haemorrhagia és haematómák, bursitis a

temporban, a protézis leválása vagy elmozdulása, a tempor leválása. Más megfigyelt mellékhatások: új csont heterotopikus kialakulása, szívizominfarktus, rövid szívrhythmia, cerebrovascularis incidens.

Kölcsönhatások

Izomlaxítók és éter adagolása miatt a gentamicin és vancomycin neuromuscularis blokkoló tulajdonságai intezivebbé válhatnak. Azonban tekintetbe véve az igen alacsony szérumszinteket, ez viszonylag kevésbé valószínű egészséges vesével rendelkező betegekben. A fellépő kölcsönhatások valószínűsége a gentamicin és vancomycin szérumszintekkel arányosan növekszik, pl. csökkent vesefunkcióval rendelkező betegek esetén.

Egyidejűleg parenterális aminoglikozidokkal és vancomycinnel is kezelt betegeket a klinikai javallat szerint meg kell figyelni, hogy nincs-e jelen kumulatív toxicitás. Fontolóra kell venni a gentamicin és vancomycin szérumszintek kvantitatív meghatározását.

Gentamicin és erős vizelethajtók (pl. etakrinsav vagy furoszemid) egyidejű használata megnövelheti a gentamicin és a vancomycin ototoxicus hatását. Az intravénásan adagolt vizelethajtók megnövelhetik a gentamicin és vancomycin toxicitását, megváltoztatva az antibiotikum-koncentrációkat a szérumban és a szövetben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A monomeryoadék erősen illékony és gyúlékony. Korábban már beszámoltak arról, hogy a monomeryózkok meggyulladtak, amikor elektrokauterizációs eszközt alkalmaztak a rövid idővel korábban bejuttatott csontcement közelében lévő műtési területen. A monomer erős lipidoldószer is, és nem érintkezhet közvetlenül a testtel.

A monomer vagy a COPAL®G+V cement kezelésekor olyan kesztyűt kell viselni, amely biztosítja a szükséges védelmet a monomer metil-metakrilát borbé való behatolásával szemben. Háromrétegű polietilén készült kesztyűk, illetve etilén-vinil-alkohol kopolimér, polietilén és Viton®/butil kesztyűk esetén bizonyított a megfelelő védelem hosszú időn keresztül. A biztonság kedvéért javasolt két pár kesztyű viselése egymás felett, pl. egy pár polietilén sebészeti kesztyű belső pár standard latex sebészeti kesztyű felett. Latex vagy polisztil-butadién kesztyű használata önmagában nem kielégítő.

Kérjük, igazoltassa a kesztyű szállítójaival, hogy a kesztyű alkalmas a COPAL®G+V-val való használatra.

A monomeryózk irritálhatják a légutakat és a szemeket, és esetlegesen májkárosodást okozhatnak. Bőrirritációkat is ismertettek a monomerral való érintkezés miatt.

Lágy kontaktlencsék gyártói javasolják a lencsék eltávolítását károsító vagy irritáló gőzök jelenlétében. Mivel a lágy kontaktlencséken áthatolnak a folyadékok és gázok, azokat tilos a műtőben viselni, ha metil-metakrilát van használatban.

A COPAL®G+V használata előtt a sebésznek meg kell ismernie annak tulajdonságait, kezelését és alkalmazását a javító arthroplasticát megelőzően. Ajánlott a sebész számára, hogy használat előtt gyakorolja a COPAL®G+V keverési, kezelési és beviteli eljárásait. A részletes ismeret akkor is szükséges, ha a cement alkalmazására keverőrendszerek és fecskendők használatosak.

Betegeken való használat

A polimerizáció befejeződése a betegen történik, és ez jelentős hőfejlesztéssel járó exoterm reakció. A polimerizáció

alatti hőmérsékletek a fiziológiai hőmérsékleteknél magasabbak lehetnek, és rövid időre meghaladhatják a szövetkompatibilitási értéket. Ismereteink szerint nincsenek adatok a fejlődött hő hosszú távú hatására és az ebből származó szövetkárosodásra vonatkozóan.

A csontcement bevitele alatt és közvetlenül utána gondosan meg kell figyelni a vérnyomást, a pulzust és a légzést. Ezen vitális funkciók minden lényeges megváltozását késedelem nélkül meg kell szüntetni megfelelő intézkedések megtételével. Ha a COPAL®G+V teljes csípő endoprotézis rögzítésére használatos, a femur és az acetabulum medullaris csatornájának proximális részét gondosan meg kell tisztítani, leszívni és megszáritani, közvetlenül a cement alkalmazása előtt. Annak érdekében, hogy ne legyen nagy nyomásnövekedés az intraossealis térségben a protézis implantálása alatt, tanácsos nyomáscsökkentést végrehajtani az intraossealis térség számára szívós drenázst. Pulmonális vagy cardiovascularis komplikációk esetén meg kell figyelni, és esetlegesen meg kell növelni a vértérfogatot. Akut légzésélettelenység esetén aneszteziológiai intézkedéseket kell tenni.

Terhesség és szoptatás

A gentamicin és vancomycin terhes és szoptató nőkben való használatára vonatkozóan nincs elegendő adat az esetleges egészségi kockázatok felmérésére. Ismeretes, hogy a gentamicin és a vancomycin áthalad a placentán. Állatokban sem a gentamicin, sem a vancomycin nem okozott strukturális rendellenességet, a nagy dózisok mellett fellépő anyai toxicitás dacára.

Az emberekben rendelkezésre álló korlátozott tapasztalat nem utal strukturális rendellenességek növelt kockázatára. A magzatban fellépő ototoxicitás és nefrotoxicitás veszélye potenciálisan fennáll, de klinikailag nem bizonyított. Jelenetek irreverzibilis, bilaterális, congenitális hallásvészítés olyan gyermekekben, akik születés előtt sztreptomycinnek voltak kitéve. A Gentamicin és a Vancomycin kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe, és felszívódik a szopó gyermekben.

Az újszülöttek megnövekedett intestinális permeabilitása miatt nem zárható ki az akkumuláció és a toxicitás. Ezen adatok alapján a COPAL®G+V terhesség és szoptatás alatti használatát megelőzően mérlegelni kell az anyának nyújtott előnyöket a gyermekre vonatkozó potenciális kockázattal szemben.

Inkompatibilitások

Tilos vizes oldatokat (pl. antibiotikumokat tartalmazókat) adni a csontcementhez, mivel ezek jelentős káros hatást gyakorolnak a cement szilárdságára.

Adagolás és előkészítés

A cementpor és a monomeryoadék összekeverése után gyorsan keményedő, alakítható massa keletkezik, amelyet bevezetnek a csontüregbe rögzítés és/vagy kitöltés céljából. A COPAL®G+V zöld színű annak érdekében, hogy a cement világosan látható legyen a műtét térségében.

Egy adaghoz össze kell keverni a cementportasak teljes tartalmát az ampullában lévő összes folyadékkal. A szükséges cementmassza mennyisége függ a specifikus műtési beavatkozástól és a használt technikától.

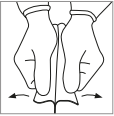
A műtét megkezdése előtt legalább egy további adag COPAL®G+V kell rendelkezésre álljon. Minden dózist külön kell elkészíteni. Gyakorlatilag igen ritka, hogy egy implantáció

során négynél több előre elkészített egységre legyen szükség units. Még ezen adagok mellett is csak minimális gentamicin-és vancomycin-szérumszint várható. Az összekeverés steril körülmények között történik.

A nem steril alumínium védőtasakot, a külső poietilénpapír-tasakot (amelynek a külső felülete nem steril) és az ampulla buborékcsoomagolását (amelynek külső felülete szintén nem steril) egy asszisztensnek kell felnyitni, a sterilizálás fenntartása mellett. Helyezze a steril poietilénpapír-tasakot és az ampullát steril asztalra, aszepszis fenntartása mellett. Nyissa fel a poietilénpapír-tasakot és az ampullát steril feltételek mellett.

A cement üvegszilánkokkal való szennyeződésének elkerülése céljából ne a keverő eszköz felett nyissa fel az ampullát.

Felnyitás steril körülmények között:



A tasak tetején lévő nyitófülek segítenek a PE fólia és a papír szétválasztásában. A fül minél nagyobb részének megfogásához a papírt, illetve a fóliát a hüvelykujj, a mutatóujj és a középső ujj közé kell szorítani.

Kérjük, a hüvelyujja teljes felületét használja a papír, illetve a fólia megfogásához, és eltávolításukhoz mindkét oldalt egyformán húzza.

Alkalmazás

A keverés végrehajtható kézzel vagy vákuumos keverőrendszer alatt. A vákuumos keverés a korszerű cementálási technika integrális részének tekintett.

Az **COPAL®G+V** keverési, megmunkálási és kikeményedési ideje megtalálható a használati útmutató végén lévő ábrán. Kérjük, ne felejtse el, hogy ezek csak útmutatás céljából adottak, mert a megmunkálási idő és a keményedési idő függenek a hőmérséklettől és a páratartalomtól, ahol a közvetlen környezeti hőmérsékletek (pl. a cementporé, a monomerfolyadéké, keverőrendszeré, munkapadé és kezeké) a fontosak.

Keverés kézzel

Törje fel az ampullát, öntse a monomerfolyadékot a keverőedénybe, majd adja hozzá az összes cementport. Ezután keverje gondosan 30 másodpercig. Az eredmény homogén, zöld, pépes vegyület kell legyen, amely megmunkálható, ha

már nem tapad a gumikesztyűre. Az alkalmazási idő függ az anyag hőmérsékletétől és a szobahőmérséklettől. A protézis megfelelő rögzítésének biztosítása céljából azt a csontcement megmunkálására rendelkezésre álló idő alatt kell behelyezni, majd helyben tartani, amíg csontcement teljesen meg nem köt. Távolítsa el a felesleges cementet akkor, amikor még lágy. Ha a műtét alatt további cementre van szükség, másik cementportasak is összekeverhető másik ampulla monomerfolyadékkal a fent leírtak szerint, és a kapott formálható vegyületet kell felvinni a már alkalmazott cementre, mielőtt az utóbbi megkötött. Mindig a cementportasak teljes tartalmát keverje össze a monomerfolyadék-ampulla összességével.

Vákuumos keverőrendszer

Csökkent porozitású csontcement létrehozása céljából a cementpor és a monomerfolyadék keverése vákuumban történik. Ehhez légmentesen zárt keverőrendszer szükséges, biztosítva, hogy a keverőedényben gyorsan kialakul elegendő vákuum (kb. 200 mbar abszolút nyomás). Vákuumban a keverési idő (30sec) ugyanaz, mint vákuum nélküli keverés esetén. A keverési technikára vonatkozó részleteket nézze meg a használt keverőrendszer használati utasításában.

Tárolás

Ne tárolja 25 °C (77 °F) feletti hőmérsékleten.

Hasznos élettartam/Sterilizálás

A lejáratú idő megtalálható a kartondobozon, a védő alumíniumtasakon és a belső tasakon. Ne használja a **COPAL®G+V-t**, ha a dátum azt jelzi, hogy már lejárt. A monomerfolyadék szűrővel sterilizált olyan ampullába, amely etilén-oxidral sterilizált buborékcsoomagolásban található. A **COPAL®G+V** cementpor gamma-sugárral sterilizált. A felhasználatlan, felnyitott vagy sérült csomagok tartalmát tilos újraszterilizálni, és azokat ki kell dobni. Ha a cementpor kifejezetten sárga lett, ne használja a **COPAL®G+V-t**.

Hulladékba helyezés

A csontcement összetevői, a kikeményedett csontcement, valamint a (meg nem tisztított) csomagolóanyag hulladékkezelését a helyi törvényi előírásoknak megfelelően kell végezni. A polimer összetevőt erre felhatalmazott hulladékkezelőnek adja át. A folyékony összetevőt elszívófülkében kell elpárolgattatni vagy inert anyaggal felitlatni, és megfelelő tárolóba kell dobni.

Proprietà e composizione

Il cemento osseo **COPAL® G+V** è una resina acrilica a base di polimetilmetacrilato a rapido indurimento per la chirurgia ortopedica, contenente biossido di zirconio come mezzo radiopaco. L'aggiunta degli antibiotici gentamicina e vancomicina assicura protezione contro le infezioni dovute a contaminazione del cemento indurito e del tessuto periprotetico da patogeni sensibili alla gentamicina e/o vancomicina. Una confezione di **COPAL® G+V** contiene una busta di polvere, a cui sono stati aggiunti gli antibiotici, e una fiala di monomero liquido per preparare il cemento da impiantare. La polvere di cemento è in confezione sterile. La busta protettiva esterna, non sterile, in alluminio contiene una busta in carta-polietilene, che è sterile dall'interno. Questa contiene, a sua volta, un'altra busta in carta-polietilene sterile contenente la polvere di cemento. Entrambe le buste di carta-polietilene sono state sterilizzate ai raggi gamma. La fiala in vetro marrone contenente il monomero liquido sterilizzato mediante filtrazione è stata confezionata in condizioni sterili all'interno di una confezione blister singola sterilizzata con ossido di etilene.

Proprietà microbiologiche

Gentamicina

Meccanismo di azione

La gentamicina è un antibiotico aminoglicosidico. Sebbene non sia stato ancora completamente chiarito il suo preciso meccanismo di azione, sembra che il farmaco inibisca la sintesi proteica nei batteri suscettibili, legando la subunità 30S del ribosoma batterico.

Meccanismo di resistenza

È stata dimostrata la resistenza naturale e acquisita alla gentamicina sia nei batteri gram-negativi che gram-positivi. La resistenza alla gentamicina può essere dovuta alla ridotta permeabilità della parete cellulare batterica, all'alterazione nel sito di legame ribosomiale o alla presenza di un fattore di resistenza plasmide-mediato, acquisito mediante coniugazione. La resistenza plasmide-mediata consente ai batteri resistenti di modificare enzimaticamente il farmaco mediante acetilazione, fosforilazione o adenilazione e può trasferirsi da organismo a organismo della stessa specie o di specie differenti. La resistenza ad altri aminoglicosidi e numerosi altri agenti antifettivi (ad es. cloramfenicolo, sulfonamidi, tetraciclina) può trasferirsi allo stesso plasmide. La prevalenza della resistenza può variare geograficamente per determinate specie; è opportuna quindi un'informazione locale sulla resistenza batterica, soprattutto per il trattamento di gravi infezioni.

Spettro di azione

La seguente tabella riassume lo spettro di azione della gentamicina.

- Specie comunemente suscettibili
 - Aerobi gram-positivi ad es. *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibile)
 - Aerobi gram-negativi ad es. *Enterobacter*, *Escherichia coli*², *Klebsiella*, *Proteus* spp., indolo-positivo (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Specie che, in caso di resistenza acquisita, potrebbe costituire un problema
 - Aerobi gram-positivi ad es. *Staphylococcus aureus* (meticillino-resistente), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobi gram-negativi ad es. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indolo-negativo (*P. mirabilis*)
 - Specie intrinsecamente resistenti
 - Anaerobi gram-positivi ad es. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobi ad es. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Nella letteratura non sono disponibili dati aggiornati. La sensibilità si riferisce a precedenti fonti, riferimenti e raccomandazioni di trattamento.
- ² Grado di resistenza di oltre il 50% in almeno una regione.
- ³ Livello di resistenza nelle unità di terapia intensiva $\geq 10\%$

Vancomicina

Meccanismo di azione

La vancomicina è un antibiotico glicopeptide tricyclico ottenuto dall'*Amycolatopsis orientalis*. Il meccanismo di azione primario della vancomicina consiste nell'inibire la sintesi della parete cellulare. Inoltre, la vancomicina può alterare la permeabilità della membrana cellulare e la sintesi dell'RNA.

Meccanismo di resistenza

Non è stata riscontrata cross-resistenza fra la vancomicina e altre classi antibiotiche. È stata riportata cross-resistenza nei confronti della teicoplanina. Gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) stanno diventando un crescente problema. Anche lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente è un problema sempre più rilevante, tanto che possono presentarsi ceppi isolati con ridotta suscettibilità alla vancomicina. La prevalenza della resistenza può variare geograficamente per determinate specie; è opportuna quindi un'informazione locale sulla resistenza batterica, soprattutto per il trattamento di gravi infezioni.

Spettro di azione

La seguente tabella riassume lo spettro di azione della vancomicina.

- Specie comunemente suscettibili
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Specie che, in caso di resistenza acquisita, potrebbe costituire un problema
 - *Enterococcus faecium*
- Specie intrinsecamente resistenti
 - Microrganismi gram-negativi ad es. Micobatteri, funghi

Ingredienti

43,0g di polvere **COPAL® G+V** contengono: 0,5g di gentamicina (sotto forma di solfato di gentamicina) 2,0g di vancomicina (sotto forma di cloridrato di vancomicina) Altri ingredienti: poli(metilmetacrilato/metacrilato), biossido di zirconio, perossido di benzole e colorante E141.

20ml di monomero liquido contengono: metilmetacrilato, dimetil-p-toluidina, idrochinone e colorante E141.

Composizione	
La polvere di cemento contiene:	
Poli(metacrilato/metilmetacrilato)	78%
Biossido di zirconio	14%
Perossido di benzoile	1%
Solfato di gentamicina	2%
Cloridrato di vancomicina	5%
Il monomero liquido contiene:	
Metilmetacrilato	98%
N,N-dimetil-p-toluidina	2%

Altri componenti:

Nella polvere di cemento: Clorofilla VIII (colorante E141)
Nel monomero liquido: Clorofilla VIII (colorante E141)
in una soluzione oleosa, idrochinone
Il rapporto percentuale in massa tra il monomero liquido e la polvere di cemento è 30/70.

Uso previsto

COPAL®G+V è una resina acrilica, autoindurente, radiopaca, destinata al riempimento e/o alla stabilizzazione di distretti ossei e alla fissazione permanente di protesi articolari.
COPAL®G+V è di colore verde per consentire la perfetta visibilità del cemento nel sito chirurgico. Dopo l'indurimento del cemento nel distretto osseo, le forze di carico derivanti dal movimento vengono trasferite all'osso su un'ampia superficie tramite il manto di cemento.

Indicazioni

COPAL®G+V è indicato per il riempimento, la stabilizzazione o la fissazione permanente di protesi articolari di revisione in distretti ossei sottoposti a debridement chirurgico perché precedentemente infettati da patogeni sensibili alla vancomicina, laddove il cemento contenente unicamente gentamicina venga ritenuto inadeguato o non indicato in interventi di revisione in una o in due stage.

COPAL®G+V è un cemento per revisione che va utilizzato esclusivamente quando i patogeni responsabili delle infezioni non sono sufficientemente sensibili agli antibiotici aminoglicosidi o alle combinazioni di antibiotici aminoglicosidi e lincosamidi contenuti nei cementi per revisione in PMMA. Prima di utilizzare **COPAL®G+V** occorre accertarsi che i patogeni responsabili delle infezioni siano sensibili alla vancomicina.

Si raccomanda di non utilizzare **COPAL®G+V** in cavità ossee infette che non sono state sottoposte a preliminare pulizia chirurgica. Se si sospetta un'infezione oppure se è stata effettivamente dimostrata un'infezione, si raccomanda di

valutare anche un trattamento sistemico supplementare/comcomitante.

COPAL®G+V non è stato valutato in relazione ad interventi alla colonna vertebrale.

Controindicazioni

COPAL®G+V non deve essere utilizzato in caso di ipersensibilità nota verso la gentamicina, altri antibiotici aminoglicosidici, la vancomicina o altri ingredienti del cemento osseo.

COPAL®G+V non deve essere utilizzato in caso di grave insufficienza renale.

Non esistendo esperienza clinica relativa all'uso nei bambini o negli adolescenti, si raccomanda di non utilizzare **COPAL®G+V** in questa fascia di età.

COPAL®G+V è controindicato negli impianti primari, in quanto può aumentare il rischio di sviluppo di batteri vancomicina-resistenti.

Gruppi di pazienti destinatari

Esistono poche evidenze riguardanti l'impiego nei bambini e negli adolescenti, pertanto si sconsiglia di utilizzare **COPAL®G+V** in questo gruppo di pazienti.

In mancanza di altre opzioni, ad esempio qualora sussistano traumi chirurgici, l'impiego di **COPAL®G+V** sarà a discrezione del chirurgo curante.

Gruppo di operatori destinatari

Professionisti sanitari presso strutture cliniche.

Effetti collaterali

Data la presenza di gentamicina e vancomicina nel cemento **COPAL®G+V**, non sono mai da escludersi eventuali effetti collaterali caratteristici di queste sostanze.

Gentamicina

- Lesioni ai nervi acustici e vestibolari
- Nefrotossicità
- Rari casi di parestesia, tetania e debolezza muscolare
- Rari casi di reazioni allergiche (esantema, orticaria, reazioni anafilattiche)

Vancomicina

- Compromissione temporanea o permanente dell'udito
- Nefrotossicità (casi rari di nefrite)
- Reazioni di ipersensibilità di qualsiasi grado di gravità (ad es. reazione anafilattoide, fra cui riduzione della pressione arteriosa, distress respiratorio, orticaria e prurito)
- Rash cutanei nella parte superiore del corpo ("sindrome del collo rosso" o "sindrome dell'uomo rosso")
- Dolori e spasmi ai muscoli dorsali e pettorali
- Rari casi di alterazione della conta ematica (ad es. agranulocitosi, neutropenia)

La manifestazione di questi effetti collaterali è comunque molto improbabile dati i livelli sierici molto bassi raggiunti. Sia la gentamicina che la vancomicina sono potenzialmente nefrotossiche e/o ototossiche. Nonostante il basso rischio di accumulo per effetto dei ridotti livelli sierici, occorre osservare cautela e monitorare i livelli di gentamicina e vancomicina nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Stesso requisito vale per i pazienti con disturbi neuromuscolari progressi (ad es. miastenia grave, morbo di

Parkinson), che devono essere sottoposti ad attento monitoraggio, soprattutto se hanno una storia di insufficienza renale. Per i cementi ossei a base di polimetilmetacrilato sono stati riportati spesso casi di riduzione temporanea della pressione arteriosa subito dopo l'impianto del cemento e della protesi. Sono rari i casi descritti di ipotensione accompagnata da anafilassi, fra cui shock anafilattico, arresto cardiaco e morte improvvisa.

Durante l'uso di cementi ossei a base di polimetilmetacrilato sono stati osservati anche i seguenti eventi avversi: tromboflebite, infezione di ferite superficiali, infezione di ferite profonde, embolia polmonare, emorragia ed ematomi, borsite trocanterica, allentamento o dislocazione della protesi, distacco del trocantere. Altri effetti collaterali osservati: formazione di nuovo tessuto osseo eterotopico, infarto miocardico, aritmia cardiaca di breve durata, incidente cerebrovascolare.

Interazioni

Le proprietà di blocco neuromuscolare della gentamicina e vancomicina possono essere intensificate in seguito a somministrazione di miorelassanti ed etere. Tuttavia, tale effetto è relativamente improbabile nei pazienti con reni sani dati i livelli sierici molto bassi. La probabilità che si verifichino interazioni aumenta proporzionalmente ai livelli sierici di gentamicina e vancomicina, ad es. nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

I pazienti trattati simultaneamente con aminoglicosidi per via parenterale e vancomicina devono essere monitorati in relazione ad una possibile tossicità cumulativa secondo le indicazioni cliniche. Occorre prevedere un programma di misurazione dei livelli sierici di gentamicina e vancomicina. L'uso concomitante di gentamicina e potenti diuretici, quali acido etacrinico o furosemide, possono intensificare l'effetto ototossico della gentamicina e vancomicina. I diuretici somministrati per via endovenosa possono aumentare la tossicità della gentamicina e vancomicina alterando le concentrazioni di antibiotico nel siero e nei tessuti.

Avvertenze e precauzioni

Il monomero liquido è altamente volatile e infiammabile. Sono stati segnalati casi di accensione dei fumi di monomero dovuti all'impiego di dispositivi di elettrocauterizzazione in siti chirurgici in prossimità di cementi ossei appena impiantati. Il monomero è inoltre un forte solvente lipidico, pertanto non deve venire a diretto contatto con il corpo.

Durante la manipolazione del monomero o del cemento COPAL®G+V è necessario indossare guanti che garantiscano la necessaria protezione contro la penetrazione del monomero metilmetacrilato nella pelle. I guanti in polietilene a tre strati, copolimero di etilene vinil alcol, polietilene, come pure i guanti in Viton®/butile hanno dimostrato un buon grado di protezione per un periodo prolungato. Per motivi di sicurezza si consiglia di indossare due paia di guanti uno sull'altro, vale a dire un paio di guanti chirurgici in polietilene sopra un paio di guanti chirurgici standard in lattice. Il solo utilizzo di guanti in lattice o in polistirene-butadiene è inadeguato. Informarsi presso il proprio fornitore di guanti per avere la conferma che i guanti utilizzati siano adatti per l'uso con COPAL®G+V.

I vapori di monomero possono irritare gli occhi e le vie respiratorie e, in alcuni casi, danneggiare il fegato. Sono state riportate irritazioni cutanee dovute al contatto con il monomero.

I produttori di lenti a contatto morbide consigliano di togliere le lenti in presenza di vapori corrosivi o irritanti. Essendo permeabili a liquidi e gas, le lenti a contatto morbide non devono essere portate quando si lavora in sala operatoria se è previsto l'uso di metilmetacrilato.

Prima di utilizzare COPAL®G+V, il chirurgo deve familiarizzare con le proprietà e le caratteristiche di lavorazione e applicazioni del cemento nell'ambito di interventi di revisione. Si raccomanda al chirurgo di acquisire dimestichezza con la procedura di miscelazione, lavorazione e inserimento di COPAL®G+V prima dell'uso. Se per l'applicazione del cemento si utilizzano sistemi di miscelazione e siringhe è necessario consultare la relativa documentazione specifica.

Utilizzo sui pazienti

La polimerizzazione si completa nel corpo del paziente sotto forma di reazione esotermica con considerevole sviluppo di calore. Le temperature che vengono raggiunte durante la polimerizzazione possono essere superiori alle normali temperature fisiologiche e, per breve tempo, possono superare il valore di compatibilità con i tessuti. Per quanto ci risulta, non sono noti l'effetto a lungo termine del calore prodotto e neppure i conseguenti danni a carico dei tessuti.

Durante e subito dopo l'inserimento del cemento osseo occorre monitorare accuratamente la pressione arteriosa, il polso e la respirazione. Eventuali variazioni significative di questi segni vitali devono essere affrontate tempestivamente adottando adeguate misure. Se si utilizza COPAL®G+V per fissare una protesi totale d'anca, la sezione prossimale del canale midollare femorale e l'acetabolo devono essere sottoposti ad un'adeguata procedura di pulizia, aspirazione e asciugatura prima di applicare il cemento. Per ridurre il forte aumento di pressione nello spazio intraosseo durante l'impianto della protesi, si consiglia di prevedere una riduzione della pressione mediante drenaggio per aspirazione dello spazio intraosseo. In caso di complicanze polmonari o cardiovascolari è necessario monitorare il volume ematico e, se necessario, aumentarlo. In caso di insufficienza respiratoria acuta devono essere adottate misure anestesiolgiche.

Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili sufficienti dati relativi all'uso della gentamicina e vancomicina nelle donne in gravidanza e in allattamento per valutare potenziali rischi per la salute. È noto che la gentamicina e vancomicina attraversano la placenta. Negli animali, né la gentamicina né la vancomicina hanno prodotto malformazioni strutturali nonostante la tossicità materna ad alte dosi.

Negli esseri umani, l'esperienza limitata non è tale da poter indicare un aumentato rischio di malformazioni strutturali. L'ototossicità e nefrotossicità nel feto costituiscono un potenziale rischio, ma non sono state clinicamente confermate. Sono stati riferiti casi di sordità congenita, bilaterale, irreversibile nei bambini in seguito ad esposizione prenatale alla streptomina. La gentamicina e la vancomicina vengono escrete in piccole quantità nel latte materno, quindi assorbite dal lattante.

Data l'aumentata permeabilità intestinale nei neonati, non sono da escludersi casi di accumulo e tossicità. Alla luce di questi dati occorre ponderare i benefici per la madre rispetto ai potenziali rischi per il bambino prima di utilizzare COPAL®G+V durante la gravidanza e l'allattamento.

Incompatibilità

Non aggiungere soluzioni acquose (ad es. contenenti antibiotici) al cemento osseo, poiché possono compromettere significativamente la resistenza del cemento.

Dosaggio e preparazione

Dopo aver miscelato la polvere e il monomero liquido si ottiene un impasto duttile a rapido indurimento, che può essere introdotto in distretti ossei a scopo di ancoraggio e/o riempimento.

COPAL®G+V è di colore verde per consentire la perfetta visibilità del cemento nel sito chirurgico.

Per preparare una dose, miscelare tutta la polvere contenuta nella busta con tutto il monomero liquido contenuto nella fiala. La quantità necessaria di impasto di cemento dipende dallo specifico intervento chirurgico e dalla tecnica utilizzata. Prima di cominciare l'intervento deve essere disponibile almeno un'ulteriore dose di **COPAL®G+V**. Ogni dose va preparata separatamente. Nella pratica è molto raro che per eseguire un intervento d'impianto siano necessarie più di quattro unità pre-dosate. Perfino con questi dosaggi sono da prevedersi esclusivamente livelli sierici minimi di gentamicina e vancomicina. La miscelazione deve avvenire in condizioni sterili.

L'involucro protettivo di alluminio non sterile, la busta di carta-polietilene esterna (la cui parte esterna non è sterile) e il blister della fiala (la cui parte esterna non è sterile) devono essere aperti da un operatore che stia attento a mantenere la sterilità. Collocare la busta di carta-polietilene sterile e la fiala su un piano sterile rispettando l'asepsi. Aprire la busta di carta-polietilene e la fiala in condizioni sterili.

Prego non aprire l'ampolla di monomero sopra il sistema di miscelazione in modo da non contaminare il cemento con eventuali frammenti di vetro.

Apertura in condizioni di sterilità:



I lembi di apertura presenti sulla parte superiore della busta facilitano il distacco della pellicola dalla carta.

Tenere il bordo della carta/pellicola tra il pollice, l'indice e il medio in modo da afferrare i lembi di apertura sulla massima superficie possibile.

Utilizzare l'intera area del pollice per afferrare il bordo della carta/pellicola e separare uniformemente le due parti.

Applicazione

La miscelazione può essere effettuata manualmente o sistema di miscelazione sottovuoto. La miscelazione sottovuoto è considerata parte integrante della moderna tecnica di cementazione.

I tempi di miscelazione, lavorazione e indurimento di **COPAL®G+V** possono essere desunti dal grafico alla fine delle istruzioni per l'uso. Si noti che questi hanno esclusivamente carattere indicativo, poiché i tempi di lavorazione e indurimento dipendono dalla temperatura e dall'umidità; sono importanti anche le temperature ambiente dirette, ad es. della polvere, del monomero liquido, del sistema di miscelazione, del piano di lavoro e delle mani.

Miscelazione manuale

Rompere la fiala, versare il monomero liquido in un recipiente di miscelazione e aggiungere tutta la polvere. Miscelare accuratamente per 30s. Si ottiene un composto omogeneo di colore verde, che può essere applicato nel distretto osseo quando non aderisce più ai guanti in gomma. Il tempo di applicazione dipende dalla temperatura del materiale e dalla temperatura ambiente. Per garantire un'adeguata fissazione, la protesi va inserita e tenuta in posizione per il tempo ammesso per la lavorazione, fino a che il cemento osseo non si è indurito completamente. Rimuovere eventuali eccedenze finché il cemento è ancora morbido.

Se durante un intervento risulta necessario altro cemento, è possibile miscelare un'altra busta di polvere con una fiala di monomero liquido come sopra descritto e applicare l'impasto lavorabile sul cemento già applicato prima che questo si sia indurito. Miscelare sempre l'intero contenuto di polvere di una busta con l'interno contenuto di monomero liquido di una fiala.

Sistema di miscelazione sottovuoto

Per ottenere un cemento osseo a ridotta porosità, è possibile miscelare la polvere e il monomero liquido sottovuoto. A tale scopo occorre utilizzare un sistema di miscelazione ermetico, che garantisca la rapida formazione di un vuoto sufficiente nel recipiente di miscelazione (pressione assoluta di circa 200 mbar). Nella miscelazione sottovuoto il tempo di lavorazione (30s) è identico a quello nella miscelazione senza vuoto. Per maggiori informazioni sulla tecnica di miscelazione consultare le istruzioni per l'uso del rispettivo sistema di miscelazione.

Conservazione

Conservare o esporre a temperature non superiori a 25 °C (77 °F).

Durata/sterilità

La data di scadenza è indicata sulla scatola pieghevole, sull'involucro protettivo di alluminio e sulla busta interna. Non utilizzare **COPAL®G+V** se è stata superata la data di scadenza indicata. Il monomero è sterilizzato per filtrazione in una fiala collocata all'interno di un blister sterilizzato con ossido di etilene. La polvere di **COPAL®G+V** è stata sterilizzata ai raggi gamma. Il contenuto di confezioni non utilizzate, aperte o danneggiate non deve essere risterilizzato, di conseguenza va smaltito. Non utilizzare **COPAL®G+V** se la polvere ha assunto un'evidente colorazione giallastra.

Smaltimento

I singoli componenti del cemento osseo, il cemento osseo indurito e il materiale da imballaggio (contaminato) devono essere smaltiti in conformità alle normative ufficiali vigenti a livello locale. Destinare il polimero in polvere a centri autorizzati per lo smaltimento dei rifiuti. Il monomero liquido deve essere fatto evaporare sotto una cappa ben ventilata oppure assorbito mediante materiale inerte e poi trasferito in un adeguato contenitore da destinare allo smaltimento.

Savybės ir sudėtis

„COPAL®G+V“ kaulų cementas yra greitai kietėjanti cementsuojanti derva polimetilmetakrilato pagrindu, skirta ortopedinei chirurgijai, kurios sudėtyje yra kontrastinės terpės cirkonio dioksido. Antibiotikai gentamicinas ir vankomicinas apsaugo nuo infekcijos dėl kietinamo cemento ir greitai esančio audinio užteršimo patogenais, jautriais gentamicinui ir (arba) vankomicinui.

„COPAL®G+V“ pakuotėje yra vienas maišelis cemento mišinių, į kurį įmaišyta antibiotikų, ir viena ampulė monomero skysčio dervai paruošti.

Cemento mišiniai yra supakuoti steriliai. Išorinis nesterilus apsauginis maišelis pagamintas iš aliuminio, jo viduje yra sterilus polietileno ir popieriaus maišelis. Jame yra dar vienas sterilus polietileno ir popieriaus maišelis su cemento mišiniais. Abu polietileno ir popieriaus maišeliai buvo sterilizuoti gama spinduliais. Rudo stiklo ampulė, kurioje yra monomero skystis, yra sterilizuota filtruojant; ji yra supakuota steriliai atskiroje lizdinėje pakuotėje, sterilizuotoje etileno oksidu.

Mikrobiologinės savybės

Gentamicinas

Veikimo mechanizmas

Gentamicinas yra aminoglikozido antibiotikas. Nors tikslus poveikio mechanizmas iki galo dar nenustatytas, atrodo, kad vaistinis preparatas slopina baltymų sintezę į jį reaguojančiose bakterijose, jungdamasis su bakterijos ribosomų 30S subvienetais.

Atsparumo mechanizmas

Natūralus ir pasekmis atsparumas gentamicinui pasireiškė tiek gramneigiamose, tiek gramteigiamose bakterijose.

Atsparumas gentamicinui gali būti susijęs su sumažėjusiu bakterijos ląstelės sienelės pralaidumu, ribosominiu prisijungimo vietos pasikeitimu arba tarpinio plazmidžių atsparumo faktoriaus buvimu, kurie atsiranda jungiantis ląstelėms.

Atsparumas tarpinėms plazmidėms leidžia atsparioms bakterijoms fermentiškai pakeisti vaistinį preparatą acetilininimo, fosforilininimo arba adenilininimo būdu ir gali būti perduoti iš vieno tos pačios arba kitokios rūšies organizmo į kitą.

Atsparumas kitiems aminoglikozidams ir kai kuriems kitiems priešinfekciniams vaistams (pvz., chloramfenikoliui, sulfonamidams, tetraciklinui) gali būti perduodamas toje pačioje plazmidėje. Tam tikrų rūšių atsparumo paplitimas gali skirtis geografiškai, todėl pageidautina gauti vietinę informaciją, ypač gydančias sunkias infekcijas.

Poveikio spektras

Toliau pateiktoje lentelėje pateikiama gentamicino poveikio spektro santrauka.

• Bendrai paveikiamos rūšys

- Aerobinės gramteigiamos pvz., *Staphylococcus aureus* (jautri metililiniui)
- Aerobinės gramneigiamos pvz., *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indolteigiama (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Rūšis, jei gali būti įgyto atsparumo problema
 - Aerobinės gramteigiamos pvz., *Staphylococcus aureus* (atspari metililiniui), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobinės gramneigiamos pvz., *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indolneigiama (*P. mirabilis*)
- Natūraliai atsparios rūšys
 - Anaerobinės gramteigiamos pvz., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobinė pvz., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Naujausių duomenų leidiniuose nepateikiama. Tikėtina, kad jautrumas bus nustatytas pagal ankstesnius šaltinius, nuorodas ir rekomendacijas.
- ² Didėsni nei 50% atsparumo lygis ne mažiau kaip viename regione.
- ³ ICU atsparumo lygis $\geq 10\%$

Vankomicinas

Veikimo mechanizmas

Vankomicinas yra triciklis glikopeptido antibiotikas, išvestas iš *Amycolatopsis orientalis*. Pagrindinis vankomicino veikimo režimas yra ląstelių sienelių sintezės slopinimas. Be to, vankomicinas gali pakeisti ląstelės membranos pralaidumą ir RNA sintezę.

Atsparumo mechanizmas

Nėra vankomicino ir kitų klasių antibiotikų kryžminio atsparumo. Gauta duomenų apie kryžminį atsparumą teikoplaninui. Vankomicinui atsparios enterococi (VRE) yra vis didesnė problema. Metililiniui atsparios *Staphylococcus aureus* yra vis didesnė problema, o retais atskirais atvejais galimas sumažėjęs imlumas vankomicinui. Tam tikrų rūšių atsparumo paplitimas gali skirtis geografiškai, todėl pageidautina gauti vietinę informaciją, ypač gydančias sunkias infekcijas.

Poveikio spektras

Toliau pateiktoje lentelėje pateikiama vankomicino poveikio spektro santrauka.

- Bendrai paveikiamos rūšys
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Rūšis, jei gali būti įgyto atsparumo problema, *Enterococcus faecium*
 - Natūraliai atsparios rūšys
- Gramneigiamos mikroorganizmai pvz., *Mycobacteria*, *fungi*

Sudedamosios medžiagos

43,0g „COPAL®G+V“ cemento mišinių yra:
0,5g gentamicino (gentamicino sulfato forma)
2,0g vankomicino (vankomicino hidrochlorido forma)
Kiti ingredientai: poli(metal-metakrilatas arba metakrilatas), cirkonio dioksidas, benzoilo peroksidas ir dažiklis E141.

20ml monomero skysčio sudėtyje yra:
metil-metakrilatas, dimetil-p-toluidinas, hidrochinonas ir dažiklis E141.

Sudėtis	
Cemento milteliuose yra:	
Poli-(metilakrilatas, metilmetakrilatas)	78%
Cirkonio dioksidas	14%
Benzoilo peroksidas	1%
Gentamicino sulfatas	2%
Vankomicino hidrochloridas	5%
Monomero skystičio sudėtyje yra:	
Metilmetakrilatas	98%
N,N-dimetil-p-toluidinas	2%

Kitos sudedamosios dalys:

Cemento milteliuose: Chlorofilas VIII (dažiklis E141)
 Monomero skystyje: Chlorofilas VIII (dažiklis E141)
 aliejiniame tirpale, hidrochinonas
 Monomero skystičio ir cemento miltelių masės santykis yra 30 su 70 masės procentų.

Paskirtis

„COPAL®G+V“ yra spindulių nepraleidžianti savaime kietėjanti cementojuojanti derva, skirta užpildyti ir (arba) stabilizuoti kaulų ertmės, leidžianti atlikti nuolatinį sąnarių endoprotezų įtvirtinimą. „COPAL®G+V“ yra žalios spalvos, kad cementas būtų aiškiai matomas operaciniame lauke. Patalpinus kaulo ertmėje judėjimo sukeltos apkrovos jėgos yra perduodamos į kaulą per dideliame plote paskleistą cemento sluoksnį.

Indikacija

„COPAL®G+V“ yra skirtas pildymui, stabilizavimui arba nuolatiniam revizinių sąnarių endoprotezų tvirtinimui chirurgiškai išvalytų kaulų ertmėse, kurios prieš tai buvo infekuotos vankomicinu jautriais patogenais, ir kai cementas, kurio sudėtyje yra vien gentamicino, laikomas netinkamu arba nepageidaujamu atliekant vieno arba dviejų etapų keitimo procedūras.

COPAL®G+V yra korekcinis cementas, kurį reikėtų naudoti, jeigu infekciją iššaukė sukėlėjai nėra pakankamai jautrūs PHEMA korekciniam cemente esantiems aminoglikozidų antibiotikams arba aminoglikozidų ir linkozamido antibiotikų deriniui.

Prieš pradėdant naudoti **COPAL®G+V** reikia įsitikinti, ar infekcijos sukėlėjai yra jautrūs vankomicinui.

COPAL®G+V neturėtų būti naudojamas infekuotoms kaulų ertmėms, prieš tai jų neišvalius chirurginiu būdu. Esant įtarimui dėl infekcijos arba jei ji įrodyta, papildomai/lygiagrečiai gali būti taikomas sisteminis gydymas.

COPAL®G+V nebuvo įvertintas stuburo operacijų atžvilgiu.

Kontraindikacijos

„COPAL®G+V“ neturi būti naudojamas, kai nustatytas per didelis jautrumas gentamicinui, kitiems aminoglikozidų antibiotikams, vankomicinui ar bet kokiems kitiems kaulų cemento ingredientams.

„COPAL®G+V“ neturi būti naudojamas esant sunkiam inkstų nepakankamumui.

Kadangi nėra naudojimo vaikams arba paaugliams klinikinės patirties, rekomenduojama „COPAL®G+V“ nenaudoti.

„COPAL®G+V“ yra kontraindikuotinas esant pirminiams proteziniais implantams, nes jis gali padidinti vankomicinui atsparių bakterijų išplitimo riziką.

Tikslinė populiacija

Nėra daug įrodymų tiriant vaikus ir paauglius, tad

„COPAL®G+V“ naudoti nerekomenduojama.

Jeigu nėra kito pasirinkimo, pvz., esant chirurginei traumai, sprendimą, ar naudoti „COPAL®G+V“, turi priimti gydantis chirurgas.

Tikslinė naudotojų grupė

Sveikatos priežiūros specialistai klinikiniam kontekste.

Šalutinis poveikis

Dėl „COPAL®G+V“ sudėtyje esančio gentamicino ir vankomicino visada gali atsirasti tipinis su šiomis medžiagomis susijęs šalutinis poveikis.

Gentamicinas

- Klausos ir vestibuliarinių nervų pažeidimas;
- nefrotoksiškumas;
- retais atvejais – parastezija, traukuliai ir raumenų nusilpimas;
- retais atvejais – alerginės reakcijos (egzantema, dilgėlinė, anafilaksinės reakcijos).

Vankomicinas

- Laikinas arba nuolatinis klausos praradimas;
- nefrotoksiškumas (retais atvejais – nefritas);
- visų stiprumo lygių padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., anafilaksinė reakcija, įskaitant kraujospūdžio mažėjimą, nusilpusį kvėpavimą, urtikariją ir niežulį);
- viršutinės kūno dalies odos bėrimas („raudono sprando“ arba „viršutinės kūno dalies paraudimo“ sindromas);
- nugaros ir krūtinės ląstos raumenų skausmai ir spazmai;
- retai – kraujo kūnelių skaičiaus pasikeitimo atvejai (pvz., agranulocitozė, neutropenija).

Tokio šalutinio poveikio pasireiškimas nėra tikėtinas dėl labai mažo kiekio serume.

Tiek gentamicinas, tiek vankomicinas yra potencialiai nefrotoksiški ir (arba) ototoksiški. Nors akumuliacijos rizika yra nedidelė dėl mažo kiekio serume, reikia būti atsargiais ir stebėti pacientų su sutrikusia inkstų veikla gentamicino ir vankomicino lygi. Tai taikoma ir pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyti neuromuskuliniai sutrikimai (pvz., sunki miastenija, Parkinsono liga) ir kurie turi būti atidžiai stebimi, ypač jei jiems taip pat buvo nustatytas kepenų nepakankamumas.

Jei naudojami polimetilmetakrilato kaulų cementai, dažnai nustatomas laikinas kraujospūdžio sumažėjimas iš karto po kaulų cemento ir endoprotezo implantavimo. Buvo aprašyti reti atvejai, kai hipotenziją lydėjo anafilaksija, įskaitant anafilaksinį šoką, širdies sustojimą ir staigią mirtį. Naudojant polimetilmetakrilato kaulų cementą buvo stebimas toks šalutinis poveikis: tromboflebitas, paviršinės žaizdos infekcija, glios žaizdos infekcija, plaučių embolija, hemoragija ir hematomas, gūbrinis bursitas, protezo atsilaisvinimas arba poslinkis, gūbrio atsijungimas. Kitas stebėtas šalutinis poveikis: heterotopinis naujo kaulo formavimasis, miokardo infarktas, trumpas širdies ritmo sutrikimas, cerebravaskuliarinis sutrikimas.

Sąveika

Dėl leidžiamų raumenis atpalaiduojančių vaistinių preparatų ir eterio neuromuskulininės blokuojamosios gentamicino ir vankomicino savybės gali būti sustiprintos. Tačiau dėl itin žemo lygio serume santykinai tai nėra tikėtina pacientams, kurių inkstai sveiki. Įvykstančių sąveikų tikimybė padidėja proporcingai gentamicino ir vankomicino kiekiui serume, pvz., pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi. Pacientai, kurie tuo pat metu yra gydomi parenteraliniais aminoglikozidais ir taip pat vankomicinu, turi būti stebimi dėl kumuliacinio toksiškumo atsižvelgiant į klinikinę indikaciją. Reikėtų numatyti gentamicino ir vankomicino lygio kraujyje matavimą. Kartu vartojant gentamiciną ir stiprius diuretikus, pvz., etakrino rūgštį arba furosemidą, gali sustiprėti ototoksinis gentamicino ir vankomicino poveikis. Intraveniniu būdu leidžiami diuretikai gali padidinti gentamicino ir vankomicino toksiškumą pakeisdami antibiotikų koncentraciją serume ir audiniuose.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Monomero skystis yra labai lakus ir lengvai užsidegantis. Gauta pranešimų, kad monomero garai užsidegė naudojant elektroauterizacijos prietaisus operacijos lauke šalia ką tik implantuoto kaulų cemento. Monomeras taip pat yra stiprus lipidų tirpiklis ir neturėtų tiesiogiai liestis su kūnu. Naudojant monomerą arba cementą „COPAL® G+V“, būtina mūvėti pirštines, kurios užtikrina reikiamą apsaugą nuo monomero metilmetakrilato prasiskverbimo į odą. Buvo nustatyta, kad trijų sluoksnių polietileno, etileno vinilo alkoholio kopolimero, polietileno ir „Viton®“ arba butilo pirštines užtikrina gerą ilgalaikę apsaugą. Saugumo sumetimais rekomenduojama mūvėti vieną ant kitos dvi poras pirštinių, pvz., vienas polietilenes chirurgines pirštines ant vidinės poros standartinių lateksinių chirurginių pirštinių. Negalima naudoti vien lateksinių arba polistireno-butadieno pirštinių. Paprašykite tiekėjo patvirtinti, kad šios pirštines tinka būti naudojamos su „COPAL® G+V“.

Monomero garai gali dirginti kvėpavimo takus ir akis bei pažeisti kepenis. Buvo aprašyti odos dirginimo dėl kontakto su monomero atvejai.

Minkštųjų kontaktinių lęšių gamintojai rekomenduoja išsiimti lęšius, jei yra kenksmingų arba dirginančių garų. Kadangi minkšti kontaktiniai lęšiai praleidžia skysčius ir dujas, jų nereikėtų dėvėti operacinėje, jei naudojamas metilo metakrilatas.

Prieš naudodamas „COPAL® G+V“ chirurgas turi gerai susipažinti su jo ypatybėmis, naudojimu ir taikymu atliekant revizinę artroplastiką. Chirurgui patariama prieš naudojimą praktikuoti maišymo, naudojimo ir „COPAL® G+V“ įvedimo procedūrą. Reikalingos išsamios žinios, net jei cementui tepti naudojamos maišymo sistemos ir švirkštai.

Naudojimas pacientams

Polymerizacijos proceso užbaigimas vyksta paciento organizme, kur vyksta egzoterminė reakcija, išskirianti didelį šilumos kiekį. Polymerizacijos metu temperatūra gali būti didesnė už fiziologinę temperatūrą, trumpai viršijanti kūno audinių temperatūrą. Mūsų turimomis žiniomis, audinių pažeidimai dėl ilgalaikio terminio poveikio nepastebėti. Kaulų cemento tepimo metu ir iš karto po to reikia atidžiai tikrinti kraujospūdį, pulsą ir kvėpavimą. Bet koks reikšmingas šių gyvybinių požymių pasikeitimas turi būti nedelsiant pašalintas imantis atitinkamų veiksmų. Kai „COPAL® G+V“ naudojamas viso klubo endoprotezui tvirtinti, šlaunikaulio proksimalinė meduliarinio kanalo dalis ir klubo sąnario ertmė turi būti kruopščiai išvalytos, išsiurbtos ir išdžiovintos prieš pat tepant kaulo cementą. Siekiant sumažinti ryškų slėgio padidėjimą tarpkaulinėje erdvėje protezo implantavimo metu, patariama užtikrinti slėgio mažinimą naudojant tarpkaulinės erdvės siurbimo drenažą. Plaučių arba širdies ir kraujagyslių komplikacijų atveju būtina stebėti kraujo kiekį ir, prireikus, jį papildinti. Ūmaus kvėpavimo nepakankamumo atveju reikia imtis anestezinių priemonių.

Nėštumas ir žindymas

Nepakanka duomenų apie gentamicino ir vankomicino vartojimą nėščioms ir krūtimi maitinančioms moterims, kad būtų galima įvertinti galimą pavojų sveikatai. Yra žinoma, kad gentamicinas ir vankomicinas prasiskverbia į placenta. Atlikus bandymus su gyvūnais nei gentamicinas, nei vankomicinas nesukėlė struktūrinių malformacijų, nepaisant motinai taikytų didelių dozių.

Turimi riboti su žmonėmis atliktų bandymų duomenys nereiškia padidėjusios struktūrinių malformacijų rizikos. Kyla potencialus vaisiaus ototoksiškumo ir nefrotoksiškumo pavojus, bet tai nebuvo kliniškai patvirtinta. Buvo pranešta apie negrįžtamą, abipusio, įgimto klausos netekimo atvejus vaikams dėl prenatalinio poveikio streptomycinu. Gentamicinas ir vankomicinas nedideliais kiekiais patenka į motinos pieną ir jį absorbuoja maitinamas kūdikis. Dėl padidėjusio naujagimių žarnų pralaidumo, negalima atmesti akumuliacijos ir toksiškumo galimybes. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, prieš naudojant „COPAL® G+V“ nėštumo ir žindymo laikotarpiu privalumai motinai turi būti įvertinti lyginant su potencialiu pavojumi vaikui.

Nesuderinamumas

Į kaulų cementą neturi būti dedama vandeninių tirpalų (pvz., kurių sudėtyje yra antibiotikų), nes jie labai neigiamai veikia cemento stiprumą.

Dozavimas ir paruošimas

Sumaišius cemento miltelius su monomero skysčiu sudaro greitai kietėjanti tąsi masė, kuria sukabinimo ir (arba) užpildymo sumetimais užpildomas kaulų ertmės.

„**COPAL®G+V**“ yra žalios spalvos, kad cementas būtų aiškiai matomas operaciniame lauke.

Dozė yra paruošiama ampulėje sumaišant visą cemento miltelių maišelį su visu monomero skysčiu. Reikiamos cemento masės kiekis priklauso nuo konkrečios chirurginės intervencijos ir naudojamos technikos.

Prieš pradėdant operaciją turi būti paruošta bent viena papildoma „**COPAL®G+V**“ dozė. Kiekviena dozė ruošiama atskirai. Praktikoje tik labai retais atvejais vienai implantavimo procedūrai prireikia daugiau kaip keturių iš anksto paruoštų dozių. Net panaudojus šias dozes, tikėtina, kad gentamicino ir vankomicino kiekiai serume bus tik minimalūs. Maišoma steriliomis sąlygomis.

Išsaugodamas steriliumą asistentas turi atidaryti nesterilų apsauginį aliuminio maišelį, išorinį polietileninį ir popierinį maišelį (kurio viršus yra nesterilus) bei lizdinę ampulių pakotę (kurios paviršius taip pat yra nesterilus). Padėkite sterilų polietileninį ir popierinį maišelį bei ampulę ant steriliaus stalo užtikrindami aseptines sąlygas. Atidarykite polietileno ir popieriaus maišelį bei ampulę steriliomis sąlygomis. Neatidarykite ampulės virš maišymo įtaiso, kad neužterštumėte cemento stiklo fragmentais.

Atidarymas steriliomis sąlygomis:



Atvartai nuo pakuočės viršaus padeda atskirti PE foliją nuo popieriaus.

Kad suimtumėte kuo daugiau atvarto, popieriaus arba PE folijos pusę laikykite tarp nykščio, rodomojo ir viduriniojo pirštų.

Kad kiekvieną pusę atplėstumėte tolygiai,

PE folijos ir popieriaus pusei suimti naudokite visą nykščio paviršių.

Taikymas

Maišyti galima ranka arba naudojant vakuuminę maišymo sistemą. Maišymas vakuumu laikomas neatskirama šiuolaikiškiausios cementavimo technikos dalimi.

„**COPAL®G+V**“ maišymo, apdorojimo ir stingimo laikas pateikiami schemoje instrukcijos pabaigoje. Atminkite, kad šie duomenys yra pateikti tik susipažinimui, nes darbo laikas ir kietėjimo trukmė priklauso nuo temperatūros bei drėgmės, taip pat svarbi tiesioginė, pvz., cemento miltelių, monomero skysčio, maišymo sistemos, gulto ir rankų, aplinkos temperatūra.

Maišymas rankomis

Perlauždami atidarykite ampulę, supilkite monomero skystį į maišymo indą ir sudėkite visus cemento miltelius. Tada kruopščiai maišykite 30 s. Turite gauti vientisą, žalią, tešlos pavidalo mišinį, kuriuo galima dirbti, kai jis nebelimpa prie guminių pirštinių. Tepimo trukmė priklauso nuo medžiagos ir kambario temperatūros. Norint užtikrinti tinkamą tvirtinimą protezas turi būti įvestas ir laikomas per darbui skirtą laiką, kol kaulų cementas iki galo sukietės. Pašalinkite visą cemento perteklių, kol jis dar minkštas.

Jei operacijos metu prireikia daugiau cemento, kitas cemento miltelių maišelis gali būti sumaišytas su monomero skysčiu ampulė, kaip aprašyta aukščiau, o gautas liejimui tinkamas mišinys turi būti tepamas ant jau uždėto cemento prieš pastarajam sukietėjant. Visada maišykite visą maišelio turinį su visu monomero skysčiu ampulės turiniu.

Vakuuminė maišymo sistema

Norint gauti mažesnio porėtumo kaulų cementą, cemento milteliai ir monomero skystis sumaišomi vakuume. Tam turi būti naudojama hermetiška maišymo sistema, užtikrinanti, kad maišymo inde greitai susidarytų pakankamas vakuumas (absolūtus slėgis maždaug 200 mbar). Maišant vakuume plakimo laikas (30 s) yra toks pats, kaip ir maišant be vakuumo. Išsamios maišymo technikos informacijos ieškokite naudojamos maišymo sistemos instrukcijoje.

Saugojimas

Nesaugokite ir nelaikykite aukštesnėje kaip 25 °C (77 °F) temperatūroje.

Tinkamumo naudoti laikas/sterilumas

Galiojimo data yra nurodyta ant sulankstomos dėžutės, apsauginio aliuminio maišelio ir vidinio maišelio.

Nenaudokite „**COPAL®G+V**“, jei nurodyta data praėjo.

Monomeras yra sterilizuojamas filtruojant ampulėje, kuri yra lizdinės pakuočės, sterilizuotos etileno oksido dujomis, viduje. „**COPAL®G+V**“ cemento milteliai buvo sterilizuoti gama spinduliais. Nesunaudotų, atidarytų ar pažeistų pakelių turinio pakartotinai sterilizuoti negalima, todėl jis turi būti pašalintas. Jei cemento milteliai labai pageltę, „**COPAL®G+V**“ nenaudokite.

Šalinimas

Atskiri kaulų cemento komponentai, sukietėjęs kaulų cementas, taip pat (nevalyti) pakavimo medžiaga turi būti utilizuojama laikantis oficialių vietos nurodymų. Išneskite polimero komponentą įgiotame atliekų punkte. Skystas komponentas turi būti išgarintas po gerai vėdinamu gaubtu arba absorbuotas inertiška medžiaga ir perkeltas į tinkamą konteinerį, skirtą šalinti.

Īpašības un sastāvs

COPAL®G+V kaulu cements ir ātri cietējoši, cementam līdzīgi sveķi uz polimetilmetakrilāta bāzes ortopēdiskajai ķirurģijai, kas satur kontrastvielu cirkonija dioksīdu. Pievienotās antibiotikas gentamicīns un vankomicīns nodrošina aizsardzību pret infekcijām, ko izraisa sacietējušā cementa un infekciozo audu kontaminācija ar patogēniem, kas ir jutīgi pret gentamicīnu un/vai vankomicīnu.

COPAL®G+V iepakojumā ir viens maisījns ar cementa pulveri, kam pievienotas antibiotikas, un viena ampula ar monomēru šķidrumu sveķu pagatavošanai.

Cementa pulveris ir sterili iesaiņots. Nesterilajā ārējā alumīnija aizsargapvalkā ir ievietots polietilēna-papīra maisījns, kas ir sterils no iekšpuses. Tajā atrodas vēl viens sterils polietilēna-papīra maisījns ar cementa pulveri. Abi polietilēna-papīra maisiņi ir sterilizēti ar gamma stariem. Brūnā stikla ampula ar sterili filtrētu monomēra šķidrumu ir sterili iesaiņota individuālā blistera iepakojumā, kas sterilizēts ar etilēna oksīdu.

Mikrobioloģiskās īpašības**Gentamicīns****Darbības mehānisms**

Gentamicīns ir aminoglikozīdu grupas antibiotika. Lai gan precīzs tā darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots, domājams, ka šīs zāles inhibē proteīnu sintēzi jutīgajās baktērijās, saistoties pie baktēriju ribosomu 30S subvienības.

Rezistences mehānisms

Dabiskā un iegūtā rezistence pret gentamicīnu ir konstatēta gan gramnegatīvajām, gan grampozitīvajām baktērijām. Cēloņi rezistencei pret gentamicīnu var būt samazināta baktēriju šūnu sienīgu caurlaidība, ribosomālās piesaistīšanās vietas izmaiņas vai plazmīdu mediētā rezistences faktora klātbūtne (to iegūst konjugācijas ceļā). Plazmīdu mediētās rezistences gadījumā rezistentā baktērija spēj enzimatiski modificēt zāles acilēšanas, fosforilācijas vai adenilācijas ceļā, un šādu rezistenci cits citam var nodot vienas vai dažādu sugu organismi. Ar vienu plazmīdu var tikt nodota rezistence pret citām aminoglikozīdu grupas antibiotikām vai vairākiem citiem pretinfekcijas līdzekļiem (piem., hloramfenikolu, sulfonamīdiem, tetraciklīnu). Rezistences izplatība noteiktu sugu robežās var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskā novietojuma, un vēlams izmantot vietējo informāciju par rezistenci, jo īpaši, ārstējot smagas infekcijas.

Iedarbība

Tālāk ir sniegts kopsavilkums par gentamicīna iedarbību.

- Sugas, kas parasti ir jutīgas
 - Aerobie grampozitīvie organismi piem., *Staphylococcus aureus* (jutīgs pret meticilīnu)
 - Aerobie gramnegatīvie organismi piem., *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indola pozitīvie (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Mikroorganismu veidi, kuru iegūtā rezistence var radīt problēmas
 - Aerobie grampozitīvie organismi piem., *Staphylococcus aureus* (meticilīnrezistents), *Staphylococcus epidermidis*²

- Aerobie gramnegatīvie organismi piem., *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indola negatīvie (*P. mirabilis*)

- Sugas ar pārmantotu rezistenci
 - Anaerobie grampozitīvie organismi piem., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobie organismi piem., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Aktualizēti dati publikācijās nav pieejami. Ņemot vērā senākus avotus, atsaucos un ārstēšanas ieteikumus, paredzams jutīgums.
- ² Rezistences apmērs vismaz vienā reģionā vairāk par 50%.
- ³ ICU rezistences līmenis $\geq 10\%$

Vankomicīns**Darbības mehānisms**

Vankomicīns ir tricikliska glikopeptīdu grupas antibiotika, kas iegūta no *Amycolaltopsis orientalis*. Vankomicīna primārais darbības mehānisms ir šūnu sienīgu sintēzes inhibīcija. Turklāt vankomicīns var izmainīt šūnu membrānu caurlaidību un RNS sintēzi.

Rezistences mehānisms

Starp vankomicīnu un citām antibiotiku klasēm nepastāv krustotā rezistence. Ir ziņots par krustoto rezistenci pret teikoplanīnu. Arvien biežāka problēma ir pret vankomicīnu rezistenti enterokoki (VRE). Arvien biežāka problēma ir meticilīnrezistentie stafilokoki, un var parādīties reti izolāti ar samazinātu jutīgumu pret vankomicīnu. Rezistences izplatība noteiktu sugu robežās var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskā novietojuma, un vēlams izmantot vietējo informāciju par rezistenci, jo īpaši, ārstējot smagas infekcijas.

Iedarbība

Tālāk ir sniegts kopsavilkums par vankomicīna iedarbību.

- Sugas, kas parasti ir jutīgas
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Mikroorganismu veidi, kuru iegūtā rezistence var radīt problēmas
 - *Enterococcus faecium*
- Sugas ar pārmantotu rezistenci
 - Gramnegatīvie mikroorganismi piem., Mikobaktērijas, sēnītes

Sastāvdaļas

43,0g **COPAL®G+V** cementa pulvera satur:

0,5g gentamicīna (gentamicīna sulfāta veidā);
2,0g vankomicīna (vankomicīna hidrohlorīda veidā).
Pārējās sastāvdaļas: poli(metilmetakrilāts/metakrilāts), cirkonija dioksīds, benzilperoksīds un krāsviela E141.

20ml monomēru šķidruma satur:

metilmetakrilātu, dimetil-p-toluīdīnu, hidrohinonu un krāsviela E141.

Sastāvs	
Cementējošais pulveris satur:	
Poli-(metilakrilātu, metilmetakrilātu)	78%
Cirkonija dioksīdu	14%
Benzilperoksīdu	1%
Gentamicīna sulfātu	2%
Vankomicīna hidrohlorīdu	5%
Monomēru šķīdums satur:	
Metilmetakrilātu	98%
N,N-dimetil-p-toluidīnu	2%

Citas sastāvdaļas:

Cementējošā pulverī: Hlorofili VIII (krāsviela E141)
 Monomēru šķīdumā: Hlorofili VIII (krāsviela E141)
 taucainā šķīdumā, hidrohinons
 Monomēru šķīduma un cementējošā pulvera masas attiecība ir 30 un 70 masas procentu.

Paredzētā lietošana

COPAL®G+V ir radioaktīvo apstarojumu necaurīdīgi, pašcie-
 tējoši, cementam līdzīgi sveķi, kas paredzēti kaulu dobumu
 pildīšanai un/vai stabilizēšanai un nodrošina locītavu endopro-
 tēžu permanentu fiksāciju. **COPAL®G+V** ir zaļā krāsā, lai
 cements būtu skaidri saskatāms operācijas laukā. Pēc fiksē-
 šanas kaula dobumā kustību radītā smagā tiek novirzīta
 uz kaulu caur cementa pārklājumu lielā platībā.

Indikācija

COPAL®G+V ir indicēts pildīšanai, stabilizēšanai vai locītavu
 rekonstruktīvo endoprotēžu permanentai fiksācijai ķirurģiski
 attīrītos kaulu dobumos, kuri iepriekš bijuši inficēti ar pato-
 gēniem, kas jutīgi pret vankomicīnu, ja tikai gentamicīnu
 saturošu cementu uzskata par nepiemērotu vai nevēlamu,
 vienas pakāpes un divu pakāpju rekonstrukcijas procedūrās.
COPAL®G+V ir revīzijas cements, ko vajadzētu izmantot vienīgi
 tad, kad infekcijas izraisītāji pietiekami labi nereaģē uz PMMA
 revīzijas cementu sastāvā ietilpstošo antibiotiku – aminogli-
 kozīdu vai lincozamīda un aminoglikozīda kombināciju.
 Pirms **COPAL®G+V** lietošanas ir jāpārliciecinās, ka infekcijas
 izraisītāji ir jutīgi pret vankomicīnu.

COPAL®G+V nevajadzētu ievietot inficētos kaulu dobumos,
 kas iepriekš nav ķirurģiski iztīrīti. Ja pastāv aizdomas par
 infekciju vai tā jau ir konstatēta, jāapsver papildu/apvienotas
 sistēmiskas terapijas iespēja.

COPAL®G+V nav novērtēts saistībā ar mugurkaula operācijām.

Kontraindikācijas

COPAL®G+V nedrīkst lietot, ja ir zināma paaugstināta jutība
 pret gentamicīnu, citām aminoglikozīdu grupas antibiotikām,
 vankomicīnu vai jebkuru citu šī kaulu cementa sastāvdaļu.
COPAL®G+V nedrīkst lietot, ja ir smaga nieru mazspēja.

Tā kā nav klīniskās pieredzes ar bērniem un pusaudžiem,
 viņiem **COPAL®G+V** lietošana nav ieteicama.
 Ir kontraindicēta **COPAL®G+V** lietošana primārajos protezē-
 jošajos implantātos, jo tā var palielināt pret vankomicīnu
 rezistentu baktēriju rašanās risku.

Mērķa populācija

Ir maz pierādījumu attiecībā uz bērniem un pusaudžiem,
 tādēļ nav ieteicams lietot **COPAL®G+V**.
 Ja nav citas iespējas, piemēram, ar pašreizējo ķirurģisko
 traumu, lēmums par to, vai lietot **COPAL®G+V**, ir jāpieņem
 attiecīgajam ķirurgam.

Mērķa lietotāju grupa

Veselības aprūpes profesionāļi klīniskā kontekstā.

Blakusparādības

Tā kā **COPAL®G+V** satur gentamicīnu un vankomicīnu,
 vienmēr var rasties šīm vielām raksturīgās blakusparādības.

Gentamicīns

- Dzirdes un vestibulāro nervu bojājums
- Nefrotoksicitāte
- Reti parestēzijas, tetānijas un muskuļu vājuma gadījumi
- Reti alerģisku reakciju (ekzantēmas, nātrene, anafilaktisku reakciju) gadījumi

Vankomicīns

- Pārejoša vai nepārejoša dzirdes pasliktināšanās
- Nefrotoksicitāte (reti nefrīta gadījumi)
- Jebkādas pakāpes paaugstinātas jutības reakcijas (piem., anafilaktiska reakcija, tostarp asinsspiediena pazemināšanās, elpošanas nomākums, nātrene un nieze)
- Izsitumi uz ādas ķermeņa augšdaļā ("sarkanā kakla" vai "sarkanā cilvēka" sindroms)
- Sāpes un krampji muguras un krūškurvja muskuļos
- Reti asinsains izmaiņu gadījumi (piem., agranulocitoze, neutropēnija)

Šādu blakusparādību rašanās ir maz ticama, jo sasniegtais
 līmenis serumā ir ļoti zems.

Gan gentamicīns, gan vankomicīns ir iespējami nefrotoksiski
 un/vai ototoksiski savienojumi. Lai gan zems koncentrācijas
 dēļ serumā uzkrāšanās risks ir neliels, ārstējot pacientus ar
 nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība un
 jākontrolē gentamicīna un vankomicīna līmenis. Tas pats
 attiecas uz pacientiem, kuriem iepriekš bijuši neiromuskulāri
 traucējumi (piem., myasthenia gravis, Parkinsona slimība),
 tāpēc nepieciešama rūpīga uzraudzība, jo īpaši, ja viņiem
 anamnēzē ir arī nieru mazspēja.

Saistībā ar polimētilmetakrilāta kaulu cementu izmantošanu
 bieži tiek saņemti ziņojumi par pārejošu asinsspiediena
 pazemināšanos uzreiz pēc kaulu cementa un endoprotēzes
 implantācijas. Ir aprakstīti reti gadījumi, kad hipotensiju
 pavadījusi anafilakse, tostarp anafilaktiskais šoks, sirdsar-
 bības apstāšanās un pēkšņa nāve. Lietojot polimētilmeta-
 krilāta kaulu cementus, novērotas arī šādas blakusparādības:
 tromboflebīts, vīrusspēja brūces infekcija, dziļa brūces
 infekcija, plaušu embolija, asiņošana un asinsizplūdimi,
 grozītāja bursīts, protezes izkustēšanās vai pārvietošanās,
 grozītāja atdalīšanās. Pārējās novērotās blakusparādības:
 jauna kaula heterotopiska veidošanās, miokarda infarkts,
 īslaicīga sirds aritmija, cerebrovaskulārs incidents.

Mijiedarbība

Muskulatūras atslābinošo līdzekļu un ētera lietošana var pastiprināt gentamicīna un vankomicīna bloķējošo neiromuskulāro iedarbību. Tomēr, ņemot vērā ļoti zemo koncentrāciju serumā, pacientiem ar veselām nierēm tas ir relatīvi maz iespējams. Mijiedarbības rašanās iespējamība pieaug proporcionāli gentamicīna un vankomicīna koncentrācijai serumā, piem., pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacienti, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar parentāli ievadāmiem aminoglikozīdiem un arī vankomicīnu, atbilstoši klīniskajai indikācijai jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas kumulatīva toksicitāte. Jāapsver iespēja noteikt gentamicīna un vankomicīna koncentrāciju serumā.

Gentamicīna un spēcīgas iedarbības diurētisko līdzekļu, piemēram, etakrīnskābes vai furosemīda, vienlaicīga lietošana var pastiprināt gentamicīna un vankomicīna ototoksisko iedarbību. Intravenozi ievadīti diurētiskie līdzekļi var pastiprināt gentamicīna un vankomicīna toksicitāti, izmainot antibiotiku koncentrāciju serumā un audos.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šķidrās monomērs ir izteikti gaistoša un uzliesmojoša viela. Ir saņemti ziņojumi par monomēra izgarojumu uzliesmošanu, ko izraisa elektrokauteru ierīču lietošana ķirurģisku procedūru vietās tikko implantēto kaulu cementa tuvumā. Monomēru šķidrums ir arī stiprs lipīdu šķīdinātājs, tādēļ tas nedrīkst nonākt tiešā saskarē ar cilvēka ķermeni. Rīkojoties ar monomēru šķidrumu vai **COPAL®G+V** cementu, jāizmanto cimdi, kas nodrošina nepieciešamo aizsardzību pret metimetakrilāta monomēru penetrāciju ādā. Ir pierādīts, ka labu aizsardzību ilgākā laika periodā nodrošina cimdi no trīs polietilēna kārtām, etilēna vinilspirta kopolimēra un polietilēna, kā arī Viton®/butila cimdi. Drošības apsvērumu dēļ ir ieteicams lietot divus pārus cimdu, velkot tos vienu virs otra, piem., vienu ķirurģisko cimdu no polietilēna virs iekšējiem standarta ķirurģiskajiem cimdiem no lateksa. Tikai atsevišķa lateksa vai polistirēna-butadiēna cimdu izmantošana nav piemērota.

Lūdziet jūsu cimdu piegādātājam apstiprināt, ka attiecīgie cimdi ir piemēroti izmantošanai kopā ar **COPAL®G+V**. Monomēru tvaiki var kairināt elpceļus un acis un, iespējams, izraisīt aknu bojājumus. Ir aprakstīts ādas kairinājums, kura cēlonis ir saskare ar šiem monomēriem.

Miksto kontaktlēcu ražotāji iesaka izņemt lēcas, ja ir saskare ar kodīgiem vai kairinošiem tvaikiem. Tā kā mikstās kontaktlēcas ir šķidrums un gāzes caurlaidīgas, tās nedrīkst lietot operāciju zālē, ja tiek izmantots metilmetakrilāts.

Pirms **COPAL®G+V** lietošanas ķirurgam rūpīgi jāiepazīstas ar tā īpašībām, lietošanu un izmantošanu rekonstruktīvajā artroplastikā. Ieteicams, lai pirms **COPAL®G+V** lietošanas ķirurģs būtu praktizējies tā sajukušānā, lietošanā un ievietošanā. Detalizētas zināšanas un nepieciešamas arī tādā gadījumā, ja cementa lietošanai izmanto sajukušānas sistēmas un šīrce.

Lietošana pacientiem

Polimerizācija tiek pabeigta pacienta ķermenī; tā ir eksotermiska reakcija, kuras laikā tiek izdalīts liels siltums. Polimerizācijas laikā radušās temperatūras var būt augstākas nekā fizioloģiskās temperatūras, un īsu laiku tās var būt augstākas par asu saderības vērtību. Mums nav zināmi gadījumi par radītā siltuma ilgtermiņa iedarbību un no tās izrietošajiem asu bojājumiem.

Kaulu cementa ievietošanas laikā un tūlīt pēc tam rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, pulss un elpošana. Ja rodas jebkādas būtiskas izmaiņas šajos galvenajos organisma stāvokļa rādītājos, tās nekavējoties jākorģē, veicot atbilstošus pasākumus. Ja **COPAL®G+V** izmanto pilnās gūžas locītavas endoprotēzes fiksācijai, augšstilba kaula smadzeņu kanāla proksimālā daļa un locītavas iedobums rūpīgi jāiztīra, jāapslē un jāizžāvē tieši pirms kaulu cementa ievietošanas. Lai mazinātu izteikto spiediena paaugstināšanos kaula telpā protēzes implantācijas laikā, ir ieteicams nodrošināt spiediena atbrīvošanu, veicot atsūcošo drenāžu no kaula telpas. Ja rodas pulmonāras vai kardiovaskulāras komplikācijas, nepieciešams kontrolēt asinu tilpumu un, iespējams, palielināt to. Akūtas respiratorās mazspējas gadījumā jāveic anestezioloģiski pasākumi.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav pieejami pietiekami dati par gentamicīna un vankomicīna lietošanu grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā, lai varētu izvērtēt iespējamo veselības apdraudējumu. Ir zināms, ka gentamicīns un vankomicīns šķērso placentu. Dzīvniekiem ne gentamicīns, ne vankomicīns neizraisa strukturālas patoloģijas, neraugoties uz toksicitāti mātes organismā lielu devu lietošanas dēļ. Ierobežotā pieredze ar cilvēkiem neliecina par palielinātu strukturālo patoloģiju risku.

Iespējams apdraudējums ir ototoksicitāte un nefrotoksicitāte auglim, taču klīniski tas nav apstiprināts. Ir ziņots par gadījumiem, kad bērniem pēc prenatalās streptomīna iedarbības radies iedzimts neatgriezenisks, abpusējs kurlums. Gentamicīns un vankomicīns nelieļ daudzumā izdalās mātes pienā cilvēkiem, un tas var uzsūkties bērna, kuru baro ar mātes pienu, organismā.

Ņemot vērā palielināto zarnu caurlaidību jaundzimušajiem, nevar izslēgt uzbrūkušanos un toksicitāti. Ņemot vērā šos datus, pirms **COPAL®G+V** lietošanas grūtniecības laikā vai zīdīšanas periodā guvums mātei jāizvērtē pret iespējamo risku bērnam.

Nesaderība

Kaulu cementam nedrīkst pievienot ūdens šķīdumus (piem., antibiotikas saturošus), jo tiem piemīt vērā ņemama negatīva ietekme uz cementa stiprību.

Devas un sagatavošana

Pēc cementa sajukušānas ar monomēra šķidrumu izveidojas ātri cietējošs, valkama masa, ko ievieto kaulu dobumos kā stiprinājumu un/vai pildvielu.

COPAL®G+V ir zaļā krāsā, lai cements būtu skaidri saskatāms operācijas laukā.

Devu sagatavo, sajaucot visu cementa pulvera maisiņa saturu ar visu ampulā esošo monomēra šķidrumu. Nepieciešamais cementa masas daudzums ir atkarīgs no konkrētās ķirurģiskās iejaukšanās un tajā izmantotās tehnikas.

Pirms operācijas sākuma jābūt pieejamai vismaz vienai papildu **COPAL®G+V** devai. Katru devu sagatavo atsevišķi. Praksē vienai implantācijai ļoti reti ir vajadzīgas vairāk nekā četras devas vienības. Pat lietojot šādu devu, sagaidāma tikai minimāla gentamicīna un vankomicīna koncentrācija serumā. Sajukušānai jānotiek sterilos apstākļos.

Nesterilais aizsargājošais maisiņš no alumīnija, ārējais polietilēna-papīra maisiņš (kurš no ārpusēs ir nesterils) un ampulu blisteriepakojumi (kuri arī no ārpusēs ir nesterili) jāatver asistentam, lai saglabātu sterilitāti. Sterilo polietilēna-papīra maisiņu un ampulu novietojiet uz sterila galda, saglabājot aseptiku. Atveriet polietilēna-papīra maisiņu un ampulu sterilos apstākļos.

Neatveriet ampulu virs maisišanas iekārtas, lai novērstu iespējamu stikla drusku nonākšanu cementā.

Atvēršana sterilos apstākļos:



Maisiņa augšdaļā esošie atvēršanas atloki palīdz atdalīt PE plēvi no papīra.

Lai satvertu pēc iespējas lielāku atvēršanas atloku laukumu, papīra/PE plēves mala jātur starp īkšķi, rādītājpirkstu un vidējo pirkstu.

Lūdzu, izmantojiet visu īkšķi, lai satvertu PE plēves un papīra malu un līdzeni noņemtu katrā vietā.

Lietošana

Sajaukšanu var veikt ar rokām vai, izmantojot vakuuma maisišanas sistēmu. Sajaukšanu, izmantojot vakuumu, uzskata par mūsdienīgas cementēšanas tehnikas neatņemamu sastāvdaļu.

COPAL®G+V samaisišanas, apstrādes un sacietēšanas laiki ir atrodami lietošanas instrukcijas beigās ievietotajā shēmā. Lūdzu, ņemiet vērā, ka tā ir tikai orientējoša informācija, jo darbības laiks un cietēšanas laiks ir atkarīgs no temperatūras un mitruma, kā arī liela nozīme ir tiešajai vides temperatūrai, piem., cementa pulvera, monomēru šķidrums, sajaukšanas sistēmas, galda un roku temperatūrai.

Sajaukšana ar rokām

Pārļaužot atveriet ampulu, ielejiet monomēru šķidrumu sajaukšanas traukā un pievienojiet visu cementa pulveri. Pēc tam uzmanīgi maisiet 30 sekundes. Rezultātā tiek iegūta viendabīga, miklai līdzīga masa zaļā krāsā, ar kuru var strādāt, tiklīdz tā vairs nepieķeras gumijas cimdziem. Lietošanas laiks ir atkarīgs no materiāla temperatūras un telpā esošās temperatūras. Lai nodrošinātu atbilstošu fiksāciju, profēze jāievieto un jātur šai darbībai atļauto laika periodu, līdz kaulu cements ir pilnībā fiksējies. Noņemiet lieko cementu, kamēr tas vēl ir mīksts.

Ja operācijas laikā ir vajadzīgs papildu cements, ar ampulā esošo monomēru šķidrumu var sajaukt vēl vienu maisiņu cementa pulvera, kā aprakstīts iepriekš, un iegūtā veidojamā masa jāievieto virs iepriekš lietotā cementa, pirms tas ir fiksējies. Vienmēr sajauciet visu maisiņa saturu ar visu monomēru ampulas saturu.

Vakuuma maisišanas sistēma

Lai iegūtu kaulu cementu ar samazinātu porainību, cementa pulveri un monomēru šķidrumu sajauc vakuumā. Šim nolūkam jāizmanto gaiss necaurlaidīga sajaukšanas sistēma, nodrošinot pietiekama vakuuma izveidošanos sajaukšanas tvertnē īsā laikā (absolūtais spiediens aptuveni 200 mbar). Sajaucot vakuumā, maisišanas laiks (30 sekundes) ir tāds pats kā sajaucot bez vakuuma. Sīkāku informāciju par sajaukšanas tehniku skatiet izmantojamās sajaukšanas sistēmas lietošanas pamācībā.

Uzglabāšana

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (77°F).

Uzglabāšanas laiks/sterilitāte

Derīguma termiņš ir norādīts uz kastītes, aizsargājošā alumīnija maisiņa un iekšējā maisiņa. Nelietojiet **COPAL®G+V** pēc norādītā derīguma termiņa. Monomērs ir sterilizēts filtrējot ampulā, kas ievietota ar etilēna oksīda gāzi sterilizētā blisteriepakojumā. **COPAL®G+V** cementa pulveris ir sterilizēts ar gamma starojumu. Nelietotu, atvērtu vai bojātu iepakojumu saturu nedrīkst sterilizēt atkārtoti, tāpēc tas jālikvidē. Nelietojiet **COPAL®G+V**, ja cementa pulveris ir kļūvis izteikti dzeltens.

Likvidēšana

Kaulu cementa atsevišķās sastāvdaļas, sacietējis kaulu cements, kā arī (nefirs) iepakojums jālikvidē, ievērojot vietējo varas iestāžu noteikumus. Likvidējiet polimēra sastāvdaļu apstiprinātā atkritumu apsaimniekošanas objektā. Šķidrā sastāvdaļa jāiztvaicē zem labi ventilēta pārsega vai pirms likvidēšanas jāabsorbē inertā materiālā un jāpārvieta uz piemērotu tvertni.

Eigenschappen en samenstelling

COPAL® G+V botcement is een snelhardend, cementachtig hars op basis van zirkoniumdioxide als contrastmiddel. De toegevoegde antibiotica gentamicine en vancomycine bieden bescherming tegen infectie als gevolg van contaminatie van het uitgeharde cement en het omliggende weefsel met ziekteverwekkers die gevoelig zijn voor gentamicine en/of vancomycine.

Een verpakking **COPAL® G+V** bevat een zakje cementpoeder, waaraan de antibiotica zijn toegevoegd, en een ampul met monomeervloeistof voor het maken van het hars.

Het cementpoeder is steriel verpakt. Het buitenste, niet-steriele zakje van aluminium bevat een zakje van polyethyleen en papier, dat van binnen steriel is. Hierin zit weer een ander steriel zakje van polyethyleen en papier met het cementpoeder. De twee zakjes van polyethyleen en papier zijn gesteriliseerd met gammastraling. De ampul van bruin glas met de steriel gefiltreerde monomeervloeistof is steriel verpakt in een afzonderlijke, met ethyleenoxide gesteriliseerde blister.

Microbiologische eigenschappen

Gentamicine

Werkingsmechanisme

Gentamicine is een aminoglycoside antibioticum. Hoewel het exacte werkingsmechanisme nog niet geheel helder is, lijkt het geneesmiddel proteïnesynthese te remmen in bacteriën die hier gevoelig voor zijn door de 30S subunit van het bacteriële ribosoom te binden.

Resistentiemechanisme

Natuurlijke en ontstane resistentie tegen gentamicine is aangetoond in zowel gram-negatieve als gram-positieve bacteriën. Gentamicineresistentie kan het gevolg zijn van verminderde permeabiliteit van de bacteriële celwand, verandering van de ribosomale bindingsplaats, of de aanwezigheid van een door plasmiden overgebrachte resistentiefactor die wordt verkregen door conjugatie. Door plasmiden overgebrachte resistentie stelt de resistente bacteriën in staat het geneesmiddel enzymatisch te modificeren via acetylatie, fosforylatie of adenylatie, en kan worden overgebracht tussen dezelfde of verschillende soorten organismen. Resistentie tegen andere aminoglycosiden en verschillende andere anti-infectiva (bijv. chloramfenicol, sulfonamiden, tetracycline) kan op hetzelfde plasmide worden overgebracht. De prevalentie van resistentie kan geografisch variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie over resistentie is gewenst, met name wanneer men ernstige infecties behandelt.

Werkingspectrum

Hieronder staat een overzicht van het werkingspectrum van gentamicine.

- Vaak gevoelige soorten
 - Aëroob gram-positief bijv. *Staphylococcus aureus* (meticilline-sensitief)

- Aëroob gram-negatief bijv. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol-positief (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Species die bij verworven resistentie een probleem kunnen zijn
 - Aëroob gram-positief bijv. *Staphylococcus aureus* (meticilline-resistent), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aëroob gram-negatief bijv. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol-negatief (*P. mirabilis*)
- Inherent resistente soorten
 - Anaëroob gram-positief bijv. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaëroob bijv. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.

¹ Er zijn geen bijgewerkte gegevens beschikbaar in publicaties. Sensitiviteit wordt verwacht gezien eerdere bronnen, referenties en behandelingsadviezen.

² Resistentiepercentage van meer dan 50% in ten minste één regio.

³ ICU resistentieniveau $\geq 10\%$

Vancomycine

Werkingsmechanisme

Vancomycine is een tricyclisch glycopeptide antibioticum verkregen uit *Amycolatopsis orientalis*. De voornaamste werking van vancomycine is remming van celwandsynthese. Daarnaast kan vancomycine de celmembraanpermeabiliteit en de RNA-synthese veranderen.

Resistentiemechanisme

Er is geen kruisresistentie tussen vancomycine en andere antibiotica-klassen. Kruisresistentie met teicoplanine is gemeld. Vancomycine resistente enterokokken (VRE) zijn in toenemende mate een probleem. Meticilline resistente *Staphylococcus Aureus* is in toenemende mate een probleem, en zeldzame isolaten met een verminderde gevoeligheid voor vancomycine kunnen voorkomen. De prevalentie van resistentie kan geografisch variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie over resistentie is gewenst, met name wanneer men ernstige infecties behandelt.

Werkingspectrum

Hieronder staat een overzicht van het werkingspectrum van vancomycine.

- Vaak gevoelige soorten
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Species die bij verworven resistentie een probleem kunnen zijn
 - *Enterococcus faecium*
- Inherent resistente soorten
 - Gram-negatieve micro-organismen bijv. *Mycobacteriën*, schimmels

Bestanddelen

43,0g **COPAL® G+V** cementpoeder bevat:
0,5g gentamicine (in de vorm van gentamicinesulfaat)
2,0g vancomycine (in de vorm van vancomycinehydrochloride)
Overige ingrediënten: poly(methylmethacrylaat/methacrylaat), zirkoniumdioxide, benzoylperoxide en kleurstof E141.

20ml monomeervloeistof bevat:
methylmethacrylaat, dimethyl-p-toluïdine, hydrochinon en kleurstof E 141.

Samenstelling

Het cementpoeder bevat:

Poly-(methylacrylaat, methylmethacrylaat)	78%
Zirkoniumdioxide	14%
Benzoylperoxide	1%
Gentamicinesulfaat	2%
Vancomycinehydrochloride	5%

De monomeervloeistof bevat:

Methylmethacrylaat	98%
N,N-dimethyl-p-toluïdine	2%

Andere bestanddelen:

In het cementpoeder: Chlorofyl VIII (kleurstof E141)
In de monomeervloeistof: Chlorofyl VIII (kleurstof E141)
In een olie-achtige oplossing, hydrochinon
De massaverhouding van monomeervloeistof en cementpoeder bedraagt 30 tegen 70 volumepercent.

Beoogd gebruik

COPAL® G+V is een röntgenpositief, zelf uithardend, cementachtig hars dat bedoeld is voor het vullen en/of stabiliseren van botcaviteiten en waarmee gewrichts-endoprothesen permanent kunnen worden gefixeerd. **COPAL® G+V** is groen gekleurd om het cement in het veld van de operatie duidelijk zichtbaar te maken. Na uitharding in de botcaviteit wordt de bij beweging ontstane belasting via de cementmantel over een groter oppervlak op het bot overgedragen.

Indicatie

De indicatie voor **COPAL® G+V** is het vullen, stabiliseren of permanent fixeren van gereviseerde gewrichts-endoprothesen in chirurgisch gereinigde botcaviteiten die eerder zijn geïnfecteerd door ziekteverwekkers die gevoelig zijn voor vancomycine, en wanneer cement dat alleen gentamicine bevat inadequaat of onwenselijk wordt geacht tijdens single-stage en two-stage vervangingsprocedures.

COPAL® G+V is een revisiecement dat alleen dient te worden gebruikt, als de ziekteverwekkers die de infectie veroorzaken onvolgende gevoelig blijken voor de aminoglycosideantibiotica of combinaties van aminoglycoside- en lincosamideantibiotica die een bestanddeel vormen van revisiecementen van PMMA.

Controleer voor het gebruik van **COPAL® G+V** of de ziekteverwekkers die de infectie veroorzaken gevoelig zijn voor vancomycine.

COPAL® G+V mag niet worden gebruikt in geïnfecteerde botcaviteiten die niet van tevoren chirurgisch zijn gereinigd. Bij een vermoede of aangetoonde infectie moet aanvullende/begeleidende systemische behandeling worden overwogen. **COPAL® G+V** is niet beoordeeld ten aanzien van operaties aan de wervelkolom.

Doelpopulatie

Er is weinig bewijs voor toepassing onder kinderen en adolescenten, daarom wordt afgeraden om bij hen **COPAL® G+V** te gebruiken.

Als er geen andere optie beschikbaar is, bijvoorbeeld als gevolg van aanwezig chirurgisch trauma, dan ligt de beslissing voor toepassing van **COPAL® G+V** bij de desbetreffende chirurg.

Gebruikersdoelgroep

Professionele zorgverleners in een klinische setting.

Contra-indicaties

COPAL® G+V mag niet worden gebruikt bij bekende overgevoeligheid voor gentamicine, andere aminoglycoside antibiotica, vancomycine of andere ingrediënten van het botcement. **COPAL® G+V** mag niet worden gebruikt in geval van ernstige nierinsufficiëntie.

Aangezien er geen klinische ervaring is met kinderen en adolescenten, wordt geadviseerd **COPAL® G+V** niet te gebruiken.

COPAL® G+V is gecontra-indiceerd in primaire prothetische implantaten, aangezien het de kans op ontwikkeling van vancomycine resistente bacteriën kan vergroten.

Bijwerkingen

Doordat **COPAL® G+V** gentamicine en vancomycine bevat, kunnen er altijd bijwerkingen optreden die typisch zijn voor deze substanties.

Gentamicine

- Beschadiging van de gehoorzenuw en de vestibulaire zenuw
- Nefrotoxiciteit
- Zeldzame gevallen van paresthesiën, tetanie en spierzwakte
- Zeldzame gevallen van allergische reacties (exanthema, urticaria, anafylactische reacties)

Vancomycine

- Tijdelijk of blijvend gehoorverlies
- Nefrotoxiciteit (zeldzame gevallen van nefritis)
- Overgevoelighedsreacties in elke mate van ernst (bijv. anafylactoïde reactie, waaronder bloeddrukdaling, ademnood, urticaria en jeuken)
- Huiduitslag op het bovenste deel van het lichaam („red neck“ of „red man“ syndroom)
- Pijn en spasmen in de rug- en borstspieren
- Zeldzame gevallen van veranderingen in de bloedstelling (bijv. agranulocytose, neutropenie)

Het is onwaarschijnlijk dat deze bijwerkingen zullen optreden, gezien de zeer lage serumspiegels die worden bereikt.

Zowel gentamycine als vancomycine zijn potentieel nefrotoxisch en/of ototoxisch. Hoewel de kans op accumulatie vanwege de lage serumspiegels zeer gering is, dient u voor-

zichtig te zijn en de gentamycine- en vancomycine-spiegels bij patiënten met een verminderde nierfunctie goed in de gaten te houden. Hetzelfde geldt voor patiënten met een voorgeschiedenis van neuromusculaire aandoeningen (bijv. myasthenia gravis, ziekte van Parkinson), die zorgvuldig bewaakt moeten worden, met name als zij tevens een geschiedenis van nierinsufficiëntie hebben.

In het geval van polymethylmethacrylaat botcement wordt er vaak melding gemaakt van een tijdelijke bloeddrukdaling direct na het inbrengen van botcement en endoprothese. Zeldzame gevallen zijn beschreven waarin hypotensie vergezeld ging van anafylaxie, waaronder anafylactische shock, hartstilstand en plotseling overlijden.

Daarnaast zijn de volgende nadelige effecten waargenomen tijdens het gebruik van polymethylmethacrylaat botcement: tromboflebitis, oppervlakkige wondinfectie, diepe wondinfectie, longembolie, bloedingen en hematomen, bursitis trochanterica, losraken of verplaatsing van de prothese, losraken van de trochanter. Andere waargenomen bijwerkingen: heterotopie vorming van nieuw bot, myocardinfarct, kortstondige cardiale aritmie, cerebrovasculair accident.

Wisselwerkingen

Door het geven van spierverlappers en ether kunnen de neuromusculair blokkerende eigenschappen van gentamycine en vancomycine worden versterkt. Gezien de zeer lage serumspiegels die bereikt worden, is dit echter relatief onwaarschijnlijk bij patiënten met gezonde nieren. De waarschijnlijkheid dat er wisselwerkingen optreden neemt proportioneel toe met de serumspiegels gentamycine en vancomycine, bijv. bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met parenterale aminoglycosiden en tevens vancomycine moeten overeenkomstig klinische indicatie worden gecontroleerd op cumulatieve toxiciteit. Meting van de serumspiegels gentamycine en vancomycine moet worden overwogen.

Het gelijktijdige gebruik van gentamycine en sterk werkende diuretica, zoals etacrynezuur of furosemide, kan de ototoxische werking van gentamycine en vancomycine versterken. Bij intraveneuze toediening kunnen de diuretica de toxiciteit van gentamycine en vancomycine verhogen door de antibioticaconcentratie in serum en weefsel te verhogen.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

De vloeibare monomeer is uiterst vluchtig en ontvlambaar. Er is melding gemaakt van ontsteking van monomeerdampen veroorzaakt door de toepassing van elektrocauterisatieapparatuur op operatieplaatsen in de buurt van vers geïmplanteed botcement. Het monomeer is ook een sterk oplosmiddel voor lipiden en mag niet in direct contact met het lichaam komen. Bij de omgang met het monomeer of het **COPAL® G+V** cement moeten handschoenen worden gebruikt die de nodige bescherming bieden tegen het indringen van het monomeer (methylmethacrylaat) in de huid. Van handschoenen van drielagig polyethyleen, ethyleenvinylalcoholcopolymer, polyethyleen en viton®/butyl-handschoenen is als sinds langere tijd gebleken dat ze goed beschermen. Omwille van de veiligheid adviseren wij twee paar handschoenen over elkaar te dragen, bijv. een operatiehandschoen van polyethyleen over een binnenste paar standaard operatiehandschoenen van latex. Gebruik van alleen handschoenen van latex of polystyreen-butadiëen is onvoldoende. Laat de leverancier van uw handschoenen bevestigen dat de handschoenen geschikt zijn voor gebruik met **COPAL® G+V**.

De monomeerdampen kunnen de luchtwegen en de ogen prikkelen en mogelijk ook de lever beschadigen. Er zijn huidirritaties beschreven die tot het contact met het monomeer te herleiden zijn.

Producenten van zachte contactlenzen raden aan om deze lenzen in de nabijheid van schadelijke of prikkelende dampen uit te doen. Omdat zachte contactlenzen vloeistoffen en gassen doorlaten, moeten ze niet in de operatiezaal worden gedragen wanneer er methylmethacrylaat wordt gebruikt. Voor het gebruik van **COPAL® G+V** moet de chirurg goed op de hoogte zijn van de eigenschappen ervan, de omgang ermee en het aanbrengen ervan tijdens de revisiearthroplastiek. Aanbevolen wordt dat de chirurg het hele procedé van het mengen alsmede het werken met en inbrengen van **COPAL® G+V** voor gebruik oefent. Gedetailleerde kennis is ook vereist wanneer er mengsystemen en spuitend worden gebruikt voor de applicatie van het cement.

Gebruik bij patiënten

De definitieve polymerisatie vindt plaats in de patiënt en is een exothermische reactie waarbij aanzienlijke warmte vrijkomt. De temperaturen die tijdens de polymerisatie kunnen optreden, kunnen hoger uitvallen dan de gebruikelijke lichaamstemperaturen en kunnen gedurende korte tijd hoger worden dan compatibel is met de lichaamsweefsels. Zover bij ons bekend is, zijn de langetermijneffecten van de geproduceerde warmte en de daaruit resulterende weefselbeschadiging onbekend.

Bloeddruk, puls en ademhaling moeten tijdens en direct na het inbrengen van het botcement zorgvuldig worden bewaakt. Iedere significante verandering van deze vitale functies moet direct met behulp van de daarvoor noodzakelijke maatregelen worden verholpen. Bij toepassing van **COPAL® G+V** voor de fixatie van een volledige heupprothese moet het proximale deel van het mergkanaal van femur en acetabulum kort voor het inzetten van het botcement zorgvuldig worden schoongemaakt, geaspireerd en gedroogd. Ter reductie van de grote verhoging van de druk in de intraossaire ruimte tijdens het inzetten van de prothese wordt een verlaging van de druk door zuigdrainage van de intraossaire ruimte aanbevolen. In geval van pulmonale of cardiovasculaire complicaties is de bewaking en mogelijk ook een verlaging van het bloedvolume noodzakelijk. Bij acute respiratoire insufficiëntie moeten anesthesiologische maatregelen worden genomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van gentamycine en vancomycine bij zwangere en zogende vrouwen om een mogelijk gezondheidsrisico te kunnen beoordelen. Van gentamycine en vancomycine is bekend dat zij de placenta passeren. Bij dieren hebben zowel gentamycine als vancomycine geen structurele misvormingen veroorzaakt, ondanks toxiciteit van de moeder bij hoge doseringen. Beperkte ervaring bij mensen wijst niet op een verhoogde kans op structurele misvormingen. Ototoxiciteit en nefrotoxiciteit in de foetus is een potentieel gevaar, maar dit is niet klinisch bevestigd. Gevallen van irreversibel, bilateraal, congenitaal gehoorverlies zijn gemeld bij kinderen na prenatale blootstelling aan streptomycine. Gentamycine en vancomycine worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en opgenomen door het kind dat de borst krijgt.

Vanwege de verhoogde intestinale permeabiliteit bij pasgeborenen kan accumulatie en toxiciteit niet worden uitgesloten.

Gelet op deze gegevens dienen de voordelen voor de moeder te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor het kind, voordat COPAL®G+V tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt gebruikt.

Incompatibiliteit

Waterige (bijvoorbeeld antibioticahoudende) oplossingen mogen niet aan het botcement worden toegevoegd omdat daardoor de vastheid van het cement aanzienlijk wordt verminderd.

Dosering en bereiding

Nadat het cementpoeder is gemengd met de monomeer-vloeistof ontstaat er een snel uithardend, kneedbaar deeg, dat voor verankering en/of vulling in de botcaviteit wordt gebracht.

COPAL®G+V is groen gekleurd om het cement in het veld van de operatie duidelijk zichtbaar te maken. Een dosis wordt bereid door de gehele inhoud van het zakje cementpoeder te mengen met alle monomeer-vloeistof in een ampul. De benodigde hoeveelheid cementdeeg is afhankelijk van de specifieke chirurgische ingreep en van de toegepaste techniek.

Ten minste één extra dosis **COPAL®G+V** moet voor het begin van de operatie ter beschikking staan. Elke dosis wordt afzonderlijk bereid. In de praktijk worden slechts zeer zelden meer dan vier van tevoren gedoseerde eenheden per implanta-tie gebruikt. Zelfs bij deze doseringen zijn slechts minimale serumspiegels gentamicine en vancomycine te verwachten. Het mengen gebeurt onder steriele condities.

Het beschermende niet-steriele aluminium omhulsel, het buitenste (van buiten niet-steriele) polyethyleen-papierzakje en de aan de buitenkant niet-steriele blisterverpakking van de ampullen moeten door een assistent worden geopend, waarbij de steriliteit gehandhaafd dient te blijven. Leg het steriele polyethyleen-papierzakje en de ampul onder aseptische condities op een steriele tafel. Open het polyethyleen-papierzakje en de ampul onder steriele omstandigheden. Gelieve de ampul niet recht boven het mix systeem te openen ter voorkoming van contaminatie van het cement met eventuele glas deeltjes.

Openen onder steriele omstandigheden:



De openingsflappen aan de bovenzijde van de zak dienen om het PE-folie los te trekken van het papier.

Pak een zo groot mogelijk gedeelte van de openingsflappen vast door de zijkant van het papier / PE-folie tussen uw duim, wijsvinger en middelvinger vast te houden.

Gebruik het volledige oppervlak van uw duim om de zijkant van het PE-folie en papier vast te pakken en trek elke zij-kant gelijkmatig los.

Applicatie

Het mengen kan met de hand of in een vacuüm-mengsysteem. Vacuüm-mengen wordt beschouwd als een integraal onderdeel van de moderne cementeertechniek. Raadpleeg het overzicht aan het eind van de gebruiksaanwijzing voor de meng-, verwer-kings-, en uithardingsduur van **COPAL®G+V**. Houd er rekening mee dat deze tijden slechts zijn bedoeld als richtsnoeren, aangezien de werk- en uithardtijd afhankelijk zijn van tem-peratuur en luchtvochtigheid, waarbij de directe omge-

vingstemperatuur van belang is, bijv. van cementpoeder, monomeer-vloeistof, mengsysteem, werkblad en handen.

Mengen met de hand

Open de ampul, giet de monomeer-vloeistof in een mengkom en voeg het poeder toe. Meng vervolgens 30 seconden lang zorgvuldig, tot er een homogene, groene, deegachtige massa is ontstaan, die verwerkt kan worden zodra hij niet meer aan de rubberen handschoenen blijft plakken. De applica-tieduur hangt af van de temperatuur van materiaal en ruimte. Om te zorgen voor voldoende fixatie moet de prothese binnen de voor de verwerking genoemde tijd worden ingezet en vastgehouden tot het botcement volledig is uitgehard. Over-bodig cement moet worden verwijderd zolang het nog niet uitgehard is.

Als er tijdens de operatie extra cement nodig is, kan nog een zakje cementpoeder met een ampul monomeer-vloeistof worden aangemengd zoals hierboven beschreven, de ontstane kneedbare massa moet op het al aangebrachte cement worden aangebracht voor dat is uitgehard. Meng altijd de gehele inhoud van een zakje met de gehele inhoud van een ampul monomeer-vloeistof.

Vacuüm-mengsysteem

Om een botcement met verminderde porositeit te krijgen, worden cementpoeder en monomeer-vloeistof onder vacuüm gemengd. Hiervoor moet een luchtdicht afgesloten mengsyste-em worden gebruikt, waarbij ervoor gezorgd moet worden dat er snel voldoende vacuüm in de mengkom wordt opge-bouwd (ca. 200mbar absolute druk). Bij het vacuüm-mengen geldt dezelfde tijd voor het roeren (30sec) als bij het mengen zonder vacuüm. De details met betrekking tot de meng-techniek zijn te vinden in de gebruiksaanwijzing van het gebruikte mengsysteem.

Bewaren

Niet opslaan resp. bewaren bij een temperatuur boven 25°C (77°F).

Houdbaarheid/steriliteit

De vervaldatum is opgedrukt op de opvouwbare doos, het beschermende aluminium omhulsel en het binnenste zakje. Na afloop van de aangegeven datum mag **COPAL®G+V** niet meer worden gebruikt. Het monomeer is gesteriliseerd door middel van filtratie in een ampul, die zich in een met ethy-leenoxidegas gesteriliseerd blisterverpakking bevindt. Het **COPAL®G+V** cementpoeder is gesteriliseerd door middel van gammastraling. De inhoud van ongebruikte, geopende of beschadigde verpakkingen mag niet worden hergesteri-liiseerd en moeten worden weggegooid. Als het cementpoeder zichtbaar geel is verkleurd, mag **COPAL®G+V** niet worden gebruikt.

Afvalverwijdering

Volg bij het afvoeren van losse componenten van het botce-ment, uitgehard botcement en (niet-gereinigd) verpakking-s-materiaal de voorschriften van de plaatselijke instanties op. Voer de polymereercomponent af via een goedgekeurd afval-verwerkingsbedrijf. Laat de monomeer-vloeistofcomponent verdampen onder een goed ventilerende afvoerkap/in een zuurkast of zuig de vloeistof op met een inert materiaal en voer het als afval af in een daartoe geschikt reservoir.

Egenskaper og sammensetning

COPAL®G+V beinsement er en hurtigherørende, sementbundet polymetylmetakrylatbasert harpiks for ortopedisk kirurgi. Den inneholder zirkoniumdioksid som kontrastmiddel. Tilsetning av antibiotika gentamicin og vancomycin gir beskyttelse mot infeksjon på grunn av kontaminasjon av den herdede sementen og tilgrensende vev med patogener som er sensitive overfor gentamicin og/eller vancomycin.

En pakning med **COPAL®G+V** inneholder en pose sementpulver tilsatt antibiotika, samt en ampulle med monomervæske for å lage harpiks.

Sementpulveret er pakket sterilt. Den ytre, usterile beskyttende posen av aluminium inneholder en papirpose av polyetylen som er steril innvendig. I denne befinner det seg ytterligere ener steril papirpose av polyetylen som inneholder sementpulveret. Begge papirposene av polyetylen ble sterilisert med gammastråling. Ampullen av brunt glass med den sterilfiltrerte monomervæsken er også sterilt pakket i bobleplast som er sterilisert med etylenoksid.

Mikrobiologiske egenskaper

Gentamicin

Virkemekanisme

Gentamicin er et aminoglykosid-antibiotikum. Selv om den nøyaktige virkemekanismen ikke er fullt ut forklart, synes legemidlet å hindre proteinsyntese hos mottakelige bakterier ved å binde 30S underenheten til det bakterielle ribosomet.

Resistensmekanisme

Naturlig og resulterende resistens mot gentamicin er påvist både i gram-negative og gram-positive bakterier. Resistens mot gentamicin kan skyldes redusert permeabilitet i bakterienes cellevegger, endring i ribosomets bindested eller tilstedeværelse av plasmidmediert resistensfaktor som overføres med smitte. Plasmidmediert resistens gjør de resistente bakteriene i stand til å endre legemidlet enzymatisk gjennom acetylering, fosforylering eller adenylering og kan overføres mellom organismer av samme eller ulike spesier. Resistens overfor andre aminoglykosider og flere andre midler mot infeksjon (f.eks. kloramfenikol, sulfonamider, tetracyklin) kan overføres på samme plasmid. Utbredelsen av resistens kan variere geografisk for de valgte spesier, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner.

Effektspektrum

Nedenfor finner du en oversikt over gentamicins effektspektrum.

- Vanligvis mottakelige spesier
 - Aerobiske gram-positive f.eks. *Staphylococcus aureus* (meticillin sensitiv)
 - Aerobiske gram-negative f.eks. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol-positiv (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Arter, som kan være et problem ved tillagt resistens
 - Aerobiske gram-positive f.eks. *Staphylococcus aureus* (methicillinresistent), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobiske gram-negative f.eks. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol-negativ (*P. mirabilis*)
 - Inherent resistente spesier
 - Anaerobiske gram-positive f.eks. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobiske f.eks. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Det finnes ikke oppdaterte data i publikasjoner. Sensitiviteten forventes ut fra tidligere kilder, referanser og anbefalinger for behandling.
- ² Grad av resistens hos mer enn 50 % i minst en region.
- ³ ICU-nivå av resistens $\geq 10\%$

Vancomycin

Virkemekanisme

Vancomycin er et trisyklisk glykopeptid-antibiotikum som er avledet fra *Amycolatopsis orientalis*. Vancomycins primære virkemåte er å hindre celleveggssyntese. I tillegg kan vancomycin endre celledreperabilitet og RNA-syntesen.

Resistensmekanisme

Det finnes ikke kryss-resistens mellom vancomycin og andre antibiotikaklasser. Det er rapportert kryssresistens til teicoplanin. Vancomycin resistente enterokokker (VREs) er i økende grad et problem. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* er i økende grad et problem, og i sjeldne tilfeller kan det oppstå isolater med redusert mottakelighet overfor vancomycin. Utbredelsen av resistens kan variere geografisk for de valgte spesier, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner.

Effektspektrum

Nedenfor finner du en oversikt over vancomycins effektspektrum.

- Vanligvis mottakelige spesier
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Arter, som kan være et problem ved tillagt resistens
 - *Enterococcus faecium*
- Inherent resistente spesier
 - Gram-negative mikroorganismer f.eks. *Mycobacteria*, fungi

Innholdsstoffer

43,0g **COPAL®G+V** sementpulver inneholder: 0,5g gentamicin (i form av gentamicinsulfat) 2,0g vancomycin (i form av vancomycinhydroklorid) Andre innholdsstoffer: poly(metylmetakrylat/metakrylat), zirkoniumdioksid, benzoylperoksid og fargestoff E141.

20ml monomervæske inneholder: metylmetakrylat, dimetyl-p-toluidin, hydrokinon og fargestoff E141.

Sammensetning	
Sementpulveret inneholder:	
Poly-(metylakrylat, metylmetakrylat)	78%
Zirkoniumdioksid	14%
Benzoylperoksid	1%
Gentamicinsulfat	2%
Vancomycinhydroklorid	5%
Monomervæsken inneholder:	
Metylmetakrylat	98%
N,N-dimetyl-p-toluidin	2%

Andre bestanddeler:

I sementpulveret: Klorofyll VIII (fargestoff E141)
I monomervæsken: Klorofyll VIII (fargestoff E141)
i en oljeaktig løsning, hydrokinon
Masseforholdet mellom monomervæske og sementpulver er 30 til 70 masseprosent.

Bruksformål

COPAL®G+V er en røntgentett, selvhørende, sementbindende harpiks som er beregnet på å fylle opp og/eller stabilisere kaviteter i knokler, og som muliggjør permanent fiksasjon av ledd-endoprotoser. **COPAL®G+V** har grønn farge for at sementen skal være klart synlig i det kirurgiske feltet. Når produktet har satt seg i kaviteten i knokkelen, overføres belastningen som kommer fra bevegelser til knokkelen via sementlaget over et stort område.

Indikasjon

COPAL®G+V er indisert for fylling, stabilisering eller permanent fiksasjon av ledd-endoprotoser ved revisjon, i kirurgisk revsede kaviteter i knokler som tidligere har vært infisert av patogener som er sensitive overfor vancomycin, og hvor beinsement som bare inneholder gentamicin vurderes å være utilstrekkelig eller ikke ønskelig under ettrinns eller totrinns utskiftningsprosedyrer.

COPAL®G+V er en revisjonssement som kun skal brukes hvis patogenene som er årsaken til infeksjonen er resistent overfor aminoglykosid-antibiotikaen eller kombinasjonen av aminoglykosid-antibiotika og linkosamid-antibiotika. Før bruk av **COPAL®G+V** må du forsikre deg om at patogenene som er årsaken til infeksjonen ikke er resistent overfor vancomycin.

COPAL®G+V bør ikke brukes i infiserte beinkaviteter som ikke er kirurgisk rensset på forhånd. Ved mistanke om infeksjon eller påvist infeksjon bør det vurderes å iverksette en systemisk behandling.

COPAL®G+V er ikke blitt vurdert med hensyn til operasjoner på ryggvirvelsøylen.

Kontraindikasjoner

COPAL®G+V må ikke brukes ved kjent overfølsomhet overfor gentamicin, andre aminoglykosid-antibiotika, vancomycin eller andre av beinsementens innholdsstoffer.

COPAL®G+V må ikke brukes ved alvorlig nyreinsuffisiens. Ettersom det ikke finnes kliniske erfaringer med barn eller ungdom, anbefales det at **COPAL®G+V** ikke brukes hos barn og ungdom.

COPAL®G+V er kontraindisert for primære proteseimplantater, fordi det kan øke risikoen for at det utvikles vancomycin-resistente bakterier.

Målpopulasjon

Det foreligger få resultater for barn og ungdom, og derfor anbefales det ikke å bruke **COPAL®G+V**.

Hvis det ikke finnes andre tilgjengelige alternativer, for eksempel ved eksisterende kirurgisk traume, har behandelende lege ansvaret for å vurdere bruk av **COPAL®G+V**.

Målgruppe

Helsearbeidere i klinisk sammenheng.

Bivirkninger

For **COPAL®G+V** inneholder gentamicin og vancomycin, vil det alltid kunne oppstå bivirkninger som er typiske for disse substansene.

Gentamicin

- Skader på hørselsnerve og åttende hjernenerve
- Nefrotoksisitet
- Sjeldne tilfeller av parestesi, tetani og muskelsvakhet
- Sjeldne tilfeller av allergiske reaksjoner (eksantem, elveblest, anafylaktiske reaksjoner)

Vancomycin

- Midlertidig eller permanent nedsatt hørsel
- Nefrotoksisitet (sjeldne tilfeller av nefritt)
- Overfølsomme reaksjoner med alle grader av alvorlighet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, inkl. fall i blodtrykk, pustevansker, elveblest og kløe)
- Hudutslett på øvre del av kroppen ("red neck syndrome" eller "red man syndrome")
- Smerter og spasmer i rygg- og brystmuskler
- Sjeldne tilfeller av endret antall blodlegemer (f.eks. agranulocytose, neutropeni)

Det er usannsynlig at disse bivirkningene vil oppstå på grunn av at det oppnås svært lave nivåer i serum. Både gentamycin og vancomycin er potensielt nefrotoksiske og/eller ototoksiske. Selv om risikoen for akkumulering er lav på grunn av lavt nivå i serum, må man være forsiktig, og gentamycin- og vancomycinnivået skal overvåkes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det samme gjelder pasienter med tidligere nevrologiske sykdommer (f.eks. myasthenia gravis, Parkinsons sykdom) som skal overvåkes nøye, særlig hvis også de har en historie med nyreinsuffisiens. Når det gjelder beinsementer av polymetylmetakrylat, har det ofte vært rapportert midlertidig fall i blodtrykk rett etter implantasjonen av beinsement og endoprotese. Det er beskrevet sjeldne tilfeller hvor hypotensjon var ledsaget av

anafylaksi, herunder anafylaktisk sjokk, hjertestans og plutselig død. Bivirkningene nedenfor ble observert ved bruk av beinsement av polymetylmetakrylat: tromboflebitt, overfladisk sårinfeksjon/dyp sårinfeksjon, pulmonær emboli, blødninger og hematomer, trokanterbursitt, proteser som løsner eller forskyver seg, trokanter som løsner. Andre observerte bivirkninger: heterotopisk dannelse av nytt bein, myokardisk infarkt, kort hjertearrytmi, cerebrovaskulær hendelse.

Vekselvirkninger

På grunn av administrering av muskelavspennende midler og eter kan gentamicins og vancomycins evne til nevro-muskulær blokkering bli intensivert. Men ut fra de svært lave nivåene i serum er dette reeltivt usannsynlig hos pasienter med friske nyrer. Sannsynligheten for vekselvirkninger øker i forhold til nivåene av gentamicin og vancomycin i serum, f.eks. hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som samtidig behandles med parenterale aminoglykosider og vancomycin, skal overvåkes med tanke på kumulativ toksisitet iht. den kliniske indikasjonen. Man bør vurdere å måle nivåene av gentamicin og vancomycin i serum. Samtidig bruk av gentamicin og sterke diuretika, f.eks. etakrynsyre eller furosemid, kan intensivere den ototoksiske virkningen av gentamicin og vancomycin. Diuretika administrert intravenøst kan øke gentamicins og vancomycins toksisitet ved å endre konsentrasjonen av antibiotika i serum og vev.

Advarsler og forsiktighetsregler

Den flytende monomeren er svært flyktig og brannfarlig. Det er rapportert om antennelse av monomergass forårsaket av bruk av elektrokoaguleringsutstyr på operasjonsområder i nærheten av nylig implantert beinsement. Monomeren er også et sterkt fettløsende middel og bør ikke komme i direkte kontakt med kroppen.

Under håndtering av monomer eller sement **COPAL®G+V** er det nødvendig å bruke hansker som gir tilstrekkelig beskyttelse mot at monomer metylmetakrylat trenger inn gjennom huden. Hansker laget av tre lag polyetylen, etylenvinyl-alkoholpolymer, polyetylen og Viton®/butyl-hansker har vist seg å gi god beskyttelse over et lengre tidsrom. Av hensyn til sikkerheten anbefales det å bruke to par hansker over hverandre, f.eks. en kirurgihanske av polyetylen over et innvendig par standard kirurgihansker av lateks. Det er ikke tilstrekkelig å bruke hansker av bare lateks eller polystyren-butadien. Få hanskeleverandøren til å bekrefte at hanskene er egnet for bruk med **COPAL®G+V**.

Monomerdampene kan irritere luftveiene og øynene og eventuelt skade leveren. Det er beskrevet hudirritasjoner som følge av kontakt med monomeren. Produsenter av myke kontaktlinser anbefaler å ta ut linsene i nærvær av skadelig eller irriterende damp. Ettersom myke kontaktlinser slipper gjennom væske og gass, skal de ikke brukes på operasjonssaler hvis det brukes metylmetakrylat. Før **COPAL®G+V** tas i bruk, bør kirurgen være fortløig med øgenskaper, håndtering og applisering under revisjonsartroplastikk. Det anbefales at kirurgen øver prosedyren med å blande, håndtere og føre inn **COPAL®G+V** før bruk. Det kreves detaljerte kunnskaper, selv om det brukes blandede systemer og sprøyter til applisering av sementen.

Bruk hos pasienter

Polymeriseringen fullføres i pasienten, og det er en eksoterm reaksjon som frisetter betydelig varme. Temperaturen som oppstår under polymeriseringen kan være høyere enn fysiologiske temperaturer og kan over et kort tidsrom stige over verdien som er forlikelig for vev. Ut fra det vi vet er den langvarige effekten av den genererte varmen, sammen med resulterende skader på vev, ikke kjent.

Blodtrykk, puls og pust må overvåkes nøye under og rett etter innføring av beinsementen. Enhver signifikant endring av disse vitale tegnene må elimineres uten forsinkelse ved hjelp av egnede tiltak. Når **COPAL®G+V** for å brukes en total hoftendoprotease, må proksimal del av markkanalen i femur og acetabulum rengjøres nøye, aspireres og tørkes like før beinsementen føres inn. For å redusere den store trykkøkningen i det intraosseøse rommet under implantasjonen av protesen, anbefales det å sørge for trykkavlastning ved hjelp av sugedrenering av det intraosseøse rommet. Ved pulmonære eller kardiovaskulære komplikasjoner er det nødvendig å overvåke blodvolumet og eventuelt øke det. Ved akutt åndenød må det iverksettes anestesioloiske tiltak.

Graviditet og amming

Det finnes ikke tilstrekkelige tilgjengelige data om bruk av gentamicin og vancomycin hos gravide og ammende kvinner til å kunne vurdere mulig helseisiko. Det er kjent at gentamicin og vancomycin krysser placenta. Hos dyr produserte verken gentamicin eller vancomycin strukturelle deformasjoner, på tross av maternal toksisitet ved høye doser. Begrensede erfaringer med mennesker peker ikke mot økt risiko for strukturelle deformasjoner. Ototoksisitet og nefrotoksisitet hos fosteret er en mulig risiko, men dette er ikke klinisk bekreftet. Det er rapporter tilfeller med irreversibelt, bilateralt, kongenitalt hørselstap hos barn etter prenatal eksponering overfor streptomycin. Gentamicin og vancomycin skilles ut i små mengder i morsmelken hos mennesker og absorberes av det ammende barnet. På grunn av økt intestinal permeabilitet hos nyfødte kan ikke akkumulering og toksisitet utelukkes. På bakgrunn av disse dataene må fordelene for moren veies opp mot den potensielle risikoen for barnet før **COPAL®G+V** brukes under graviditet og amming.

Uforlikeligheter

Akvatiske oppløsninger (f.eks. oppløsninger som inneholder antibiotika) må ikke tilsettes beinsementen, fordi de vil ha en betydelig reduserende effekt på sementens styrke.

Dosering og tilberedning

Etter at sementpulveret er blandet med monomervæskene, utvikles det en hurtigherdende, duktil sement som føres inn i kaviteten i beinet for å gi forankring og/eller for å fylle opp. **COPAL®G+V** har grønn farge for at sementen skal være klart synlig i det kirurgiske feltet. En dose tilberedes ved at hele innholdet i posen med sementpulver blandes med all monomervæskene i en ampulle. Nødvendig sementmengde avhenger av det spesifikke kirurgiske inngrepet og teknikken som brukes.

Minst én ekstra dose **COPAL®G+V** bør være tilgjengelig før operasjonen startes. Hver dose tilberedes separat. I praksis er det svært sjelden at en implantasjon krever mer enn fire fordoserte enheter. Selv ved slike doser kan man bare forvente minimale nivåer av gentamicin og vancomycin i serum.

Blandingen skal utføres under sterile betingelser. Den ikke-sterile beskyttelsesposen av aluminium, den utvendige papirposen av polyetylen (som ikke er steril på utsiden) og blisterpakningen med ampuller (som heller ikke er steril på utsiden) skal åpnes av en assistent på en måte som gjør at steriliteten bevares. Plasser den sterile polyetylen-papirposen og ampullen på et sterilt bord, og oppretthold aseptisk tilstand. Åpne polyetylene-papirposen og ampullen under sterile betingelser.

For å unngå kontaminering av sementen med fragmenter fra glasspullen må den ikke åpnes over mikseutstyret.

Åpning under sterile forhold:



Åpningsflikene øverst på posen er til hjelp når PE-folien skal fjernes fra papiret.

For å gripe så mye av åpningsflikene som mulig, bør siden av papiret/PE-folien holdes mellom tommel-, peke- og langfingeren.

Bruk hele tommelfingerflaten til å gripe

PE-folien og papiret, og dra hver side jevnt av.

Applisering

Blandingen kan utføres for hånd eller under vakuumblandesystem. Vakuumblanding anses for å være en integral del av state-of-the-art sementeringssteknikk.

Blande-, bearbeidelses- og herdetider for **COPAL®G+V** kan du finne i slutten av bruksanvisningen på diagrammet. Vær oppmerksom på at disse opplysningene bare er veiledende, og at herdetidene avhenger av temperatur og fuktighet, hvor den direkte omgivelsestemperaturen er viktig. F.eks. temperaturen til sementpulver, monomervæske, blandesystem, arbeidsbenk og hender.

Blanding for hånd

Brekk av ampullen for å åpne den og hell monomervæsken i et blandekar; tilsett deretter alt sementpulveret. Bland deretter omhyggelig i 30 sek. Resultatet er en homogen, grønn, deigaktig masse som kan bearbeides når den ikke lenger kleber til gummihanskene. Appliseringstiden avhen-

ger av materialets temperatur og romtemperaturen. For å sikre at protesen fikseres tilstrekkelig godt, bør den føres inn og holdes innenfor tidsvinduet for tillatt arbeid helt til beinsementen har satt seg fullstendig. Fjern overflødig sement mens den fortsatt er myk.

Hvis det kreves mer sement under en operasjon, kan en ekstra pose med sementpulver blandes med en ampulle med monomervæske som beskrevet ovenfor, og den formbare massen må da tilføres sementen som allerede ble applisert, før den sistnevnte har satt seg. Du må alltid blande hele poseinnholdet med hele innholdet i ampullen med monomervæske.

Vakuumblandesystem

For å oppnå en beinsement med redusert porøsitet, blandes sementpulveret og monomervæsken under vakuum. Til dette formål må det brukes et lufttett blandesystem som sikrer rask oppbygging av tilstrekkelig vakuum i blandekaret (ca. 200 mbar absolutt trykk). Ved vakuumblanding er røretiden (30 sek) den samme som når det blandes uten vakuum. Du finner detaljert informasjon om blandeteknikk i bruksanvisningen for blandesystemet som brukes.

Oppbevaring

Skal oppbevares ved max. 25°C (77°F).

Holdbarhet/sterilitet

Utløpsdatoen er angitt på foldeesken, beskyttelsesposen av aluminium og den innvendige posen. Bruk ikke **COPAL®G+V** etter utløpsdatoen. Monomeren er sterilisert med filtering i en ampulle som er inne i en blisterpakning som er sterilisert med etylenoksidgass. **COPAL®G+V** sementpulveret er sterilisert med gammastråling. Innholdet i ubrukte, brutte eller skadde pakninger skal ikke resteriliseres og må derfor kasseres. Bruk ikke **COPAL®G+V** hvis sementpulveret er blitt tydelig gult.

Kassering

Enkelte av beinsementens komponenter, herdet beinsement samt (ikke rengjort) emballasje skal avfallsbehandles i samsvar med gjeldende lokale forskrifter. Polymerkomponenten skal avfallsbehandles hos et autorisert avfallsanlegg. Væskekomponenten skal fordampes under en godt ventilert avtrekkskette eller absorberes av et inert materiale og overføres til egnet beholder for avfallsbehandling.

Właściwości i skład

Cement kostny **COPAL® G+V** to szybko utwardzalna, cementowa żywica na bazie polimetakrylanu metylu do zabiegów chirurgicznych, zawierająca środek kontrastowy dwutlenek cyrkonu. Dodatek antybiotyków – gentamycyny i wankomycyny – zapewnia ochronę przed zakażeniem wskutek skażenia utwardzonego cementu i sąsiednich tkanek patogenami wrażliwymi na gentamycynę i/lub wankomycynę.

Opakowanie **COPAL® G+V** zawiera jedną szaszetkę cementu w proszku, do którego dodane były antybiotyki, oraz jedną ampułkę z płynem monomerym do wytworzenia żywicy. Proszek cementu jest sterylnie zapakowany. Zewnętrzna, niesterylna torebka ochronna z aluminium zawiera sterylną torebkę polietylenowo-papierową. W niej znajduje się kolejna sterylna torebka polietylenowo-papierowa zawierająca proszek cementu. Obydwie torebki polietylenowo-papierowe zostały poddane sterylizacji promieniami gamma. Ampułka z brązowego szkła z przefiltrowanym sterylnie płynem monomerym jest sterylnie opakowana w pojedynczym blisterze sterylizowanym tlenkiem etylenu.

Właściwości mikrobiologiczne**Gentamycyna**

Mechanizm działania

Gentamycyna jest antybiotykiem z grupy aminoglikozydów. Chociaż dokładny mechanizm działania nie jest całkowicie wyjaśniony, wydaje się, że lek hamuje syntezę białek u bakterii wrażliwych poprzez wiązanie podjednostki 30S rybosomu bakterii.

Mechanizm oporności

Naturalną i powstałą oporność na gentamycynę wykazano u bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Oporność na gentamycynę może wynikać ze zmniejszonej przepuszczalności ściany komórkowej bakterii, zmiany miejsca wiązania rybosomu lub obecności czynnika oporności plazmidowej, która jest nabyta przez sprzężanie. Oporność plazmidowa umożliwia opornym bakteriom enzymatyczną modyfikację leku przez acetylację, fosforylację lub adenylację i może być przenoszona między organizmami tego samego lub różnych gatunków. Oporność na inne aminoglikozydy i kilka innych leków przeciwbakteryjnych (np. chloramfenikol, sulfonamidy, tetracyklinę) może być przenoszona na tym samym plazmidzie. Występowanie oporności może zmieniać się geograficznie dla wybranych gatunków i pożądana jest lokalna informacja dotycząca oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń.

Spektrum działania

Poniżej przedstawione jest podsumowanie spektrum działania gentamycyny.

- Gatunki ogólnie wrażliwe
 - Tlenowce Gram-dodatnie np. *Staphylococcus aureus* (wrażliwy na metycylinę)
 - Tlenowce Gram-ujemne np. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-dodatni (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Gatunki, które mogłyby stanowić problem w przypadku nabytej oporności
 - Tlenowce Gram-dodatnie np. *Staphylococcus aureus* (oporny na metycylinę), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Tlenowce Gram-ujemne np. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-ujemny (*P. mirabilis*)
 - Gatunki naturalnie odporne
 - Beztlenowce Gram-dodatnie np. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Beztlenowce np. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Aktualne dane nie są dostępne w publikacjach. Wrażliwość jest oczekiwana według wcześniejszych źródeł, piśmiennictwa i zaleceń dotyczących leczenia.
 - ² Stopień oporności wynoszący powyżej 50% w co najmniej jednym regionie.
 - ³ Poziom oporności ICU $\geq 10\%$

Wankomycyna

Mechanizm działania

Wankomycyna jest trójcyklicznym antybiotykiem glikopeptydowym, wyizolowanym z *Amycolatopsis orientalis*. Głównym mechanizmem działania wankomycyny jest hamowanie syntezy ściany komórkowej. Ponadto wankomycyna może zmieniać przepuszczalność błony komórkowej i syntezę RNA.

Mechanizm oporności

Nie występuje oporność krzyżowa między wankomycyną a innymi klasami antybiotyków. Zgłaszano oporność krzyżową z teikoplaniną. Enterokoki odporne na wankomycynę coraz częściej stają się problemem. Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę coraz częściej staje się problemem i mogą wystąpić rzadkie izolaty ze zmniejszoną wrażliwością na wankomycynę. Występowanie oporności może zmieniać się geograficznie dla wybranych gatunków i pożądana jest lokalna informacja dotycząca oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń.

Spektrum działania

Poniżej przedstawione jest podsumowanie spektrum działania wankomycyny.

- Gatunki ogólnie wrażliwe
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Gatunki, które mogłyby stanowić problem w przypadku nabytej oporności
 - *Enterococcus faecium*
- Gatunki naturalnie odporne
 - Mikroorganizmy Gram-ujemne np. Prątki, grzyby

Składniki

43,0g cementu w proszku **COPAL® G+V** zawiera:
 0,5g gentamycyny (w postaci siarczanu gentamycyny)
 2,0g wankomycyny (w postaci chlorowodoru wankomycyny)
 Inne składniki: poli(metakrylan metylu/metakrylan), dwutlenek cyrkonu, nadtlenuk benzouli i barwnik E141.
 20ml płynu monomerym zawiera:
 metakrylan metylu, dimetylo-p-toluidyna, hydrochinon i barwnik E141.

Skład	
Cement w proszku zawiera:	
Poli(akrylan metylu, metakrylan metylu)	78%
Dwutlenek cyrkonu	14%
Nadtlenek benzoilu	1%
Siarczan gentamycyny	2%
Chlorowodorek wankomycyny	5%
Płyn monomerowy zawiera:	
Metakrylan metylu	98%
N,N-dimetylo-p-toluidyna	2%

Inne składniki:

W cemencie w proszku: Chlorofil VIII (barwnik E141)
W płynie monomerowym: Chlorofil VIII (barwnik E141)
w roztworze oleistym, hydrochinon
Stosunek mas płynu monomerowego do cementu w proszku wynosi 30 do 70 procent masowych.

Zastosowanie

COPAL®G+V to radiocieniująca, samoutwardzalna, cementowa żywica przeznaczona do wypełniania i/lub stabilizacji jam kostnych i umożliwiająca stałe umocowanie endoprotez stawów. **COPAL®G+V** ma zielony kolor, aby cement był wyraźnie widoczny w polu operacyjnym. Po związaniu w jamie kostnej siły ciężaru powstające wskutek ruchu są przenoszone na kość poprzez powłokę z cementu na dużym obszarze.

Wskazanie

Produkt **COPAL®G+V** jest wskazany do wypełniania, stabilizacji lub stałego mocowania rewizyjnych endoprotez stawów w chirurgicznie oczyszczonych jamach kostnych, które były uprzednio zakażone patogenami wrażliwymi na wankomycynę i w przypadku których cement zawierający tylko gentamycynę jest uznawany za niewłaściwy lub niepożądany, w jednoeta-powych i dwuetapowych zabiegach wymiany.

COPAL®G+V jest cementem rewizyjnym, który należy stosować tylko wtedy, gdy drobnoustroje wywołujące zakażenie nie są wystarczająco wrażliwe na zawarte w cementach rewizyjnych z PMMA antybiotyki aminoglikozydowe lub kombinacje antybiotyków aminoglikozydowych i linkozamidowych. Przed zastosowaniem cementu **COPAL®G+V** należy upewnić się, że drobnoustroje wywołujące zakażenie są wrażliwe na wankomycynę.

COPAL®G+V nie powinien być stosowany w zakażonych jamach kostnych, które nie zostały poddane wcześniejszemu oczyszczeniu chirurgicznemu. W przypadku podejrzenia infekcji lub infekcji potwierdzonej należy rozważyć dodatkowo/ towarzyszące leczenie ogólnoustrojowe.

Produktu **COPAL®G+V** nie oceniano pod kątem operacji kręgosłupa.

Przeciwwskazania

Produktu **COPAL®G+V** nie wolno stosować w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na gentamycynę, inne antybiotyki aminoglikozydowe, wankomycynę lub którykolwiek z pozostałych składników cementu kostnego.

Produktu **COPAL®G+V** nie wolno stosować w przypadku ciężkiej niewydolności nerek.

Ponieważ brak jest doświadczenia klinicznego u dzieci lub młodzieży, zalecane jest niestosowanie produktu **COPAL®G+V**. Produkt **COPAL®G+V** jest przeciwwskazany w przypadku pierwotnych implantów protetycznych, ponieważ może zwiększać ryzyko rozwoju bakterii opornych na wankomycynę.

Populacja docelowa

Istnieją nieliczne dane dotyczące dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się zastosowania **COPAL®G+V** w tej grupie pacjentów.

Jeśli nie ma innej możliwości, na przykład w przypadku obecnego urazu chirurgicznego, decyzja dotycząca zastosowania **COPAL®G+V** należy do chirurga prowadzącego.

Docelowa grupa użytkowników

Pracownicy ochrony zdrowia w kontekście klinicznym.

Działania niepożądane

Z powodu zawartości gentamycyny i wankomycyny w produkcie **COPAL®G+V** mogą zawsze wystąpić działania niepożądane typowe dla tych substancji.

Gentamycyna

- Uszkodzenie nerwów słuchowych i przedsionkowych
- Toksyczność nerek
- Rzadko przypadki parestezji, tężyczki i osłabienia mięśni
- Rzadko przypadki reakcji alergicznych (wykwity, pokrzywka, reakcje anafilaktyczne)

Wankomycyna

- Tymczasowe lub trwałe pogorszenie słuchu
- Toksyczność nerek (rzadkie przypadki zapalenia nerek)
- Reakcje nadwrażliwości o wszystkich stopniach nasilenia (np. reakcja rzekomoanafilaktyczna, w tym spadek ciśnienia tętniczego krwi, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywka i świąd)
- Wysypki skórne na górnej części ciała (zespół „czerwonego karaku” lub „czerwonego człowieka”)
- Bóle i skurcze mięśni pleców i klatki piersiowej
- Rzadko przypadki zmian liczby krwinek (np. agranulocytoza, neutropenia)

Wystąpienie tych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, ponieważ osiągnane są bardzo niskie stężenia w surowicy.

Gentamycyna i wankomycyna mają potencjalnie działanie nefrotoksyczne i/lub ototoksyczne. Choć ryzyko akumulacji jest małe z powodu niskiego stężenia w surowicy, należy zachować ostrożność i monitorować stężenia gentamycyny i wankomycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. To samo dotyczy pacjentów z uprzednimi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. myasthenia gravis, choroba Parkinsona), których należy starannie monitorować, zwłaszcza jeśli występuje u nich również niewydolność nerek w wywiadzie.

W przypadku cementów kostnych na bazie polimetakrylanu metylu często zgłaszany jest tymczasowy spadek ciśnienia tętniczej krwi bezpośrednio po implantacji cementu kostnego i endoprotezy. Opisano rzadkie przypadki, w których niedociśnieniu towarzyszyła anafilaksja, w tym wstrząs anafilaktyczny, zatrzymanie pracy serca i nagły zgon. Następujące dodatkowe działania niepożądane były obserwowane w przypadku stosowania cementów kostnych na bazie polimetakrylanu metylu: zakrzepowe zapalenie żył, powierzchowne zakażenie rany, głębokie zakażenie rany, zatorowość płucna, krwotoki i krwiaki, zapalenie kaletki krętarzowej, obłuzowanie lub przemieszczenie protezy, oderwanie krętarża. Inne obserwowane działania niepożądane to: heterotopowe tworzenie nowej kości, zawał mięśnia sercowego, krótkotrwała arytmia serca, zdarzenie naczyniowo-mózgowe.

Interakcje

Z powodu podawania środków zwiotczających mięśnie i eteru właściwości blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe gentamycyny i wankomycyny mogą ulec nasileniu. Jednak ze względu na bardzo niskie stężenia w surowicy jest to względnie mało prawdopodobne u pacjentów ze zdrowymi nerkami. Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji wzrasta proporcjonalnie do stężenia gentamycyny i wankomycyny w surowicy, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów leczonych jednocześnie podawanymi pozajelitowo aminoglikozydami, jak również wankomycyną należy monitorować w kierunku skumulowanej toksyczności zgodnie ze wskazaniem klinicznym. Należy rozważyć zbadanie stężenia gentamycyny i wankomycyny w surowicy. Jednoczesne stosowanie gentamycyny i silnych diuretyków, takich jak kwas etakrynowy lub furosemid, może nasilić działanie ototoksyczne gentamycyny i wankomycyny. Diuretyki podawane dożylnie mogą zwiększać działanie toksyczne gentamycyny i wankomycyny poprzez zmianę stężenia antybiotyku w surowicy i tkankach.

ostrzeżenia i środki ostrożności

Płyn monomerowy jest bardzo lotny i łatwopalny. Zgłaszano przypadki zapłonu oparów monomeru spowodowanego zastosowaniem urządzeń do elektrokoagulacji w polu operacyjnym w pobliżu świeżo wszczepionych cementów kostnych. Monomer jest również silnym rozpuszczalnikiem lipidów i nie powinien mieć bezpośredniej styczności z ciałem. Podczas pracy z monomerem lub cementem **COPAL®G+V** konieczne jest używanie rękawic zapewniających niezbędną ochronę przed przedostaniem się monomeru (metakrylanu metylu) do skóry. Rękawice wykonane z trójwarstwowego polietylenu, kopolimeru etylenu-alkoholu winylowego, polietylenu i Viton®/butylu wykazały w dłuższym okresie dobre właściwości ochronne. Ze względów bezpieczeństwa zalecane jest zakładanie dwóch par rękawic na siebie, np. polietylenowych rękawic chirurgicznych na standardowe lateksowe rękawice chirurgiczne. Używanie tylko rękawic lateksowych lub polistyrenowo-butadienowych jest niewłaściwe. Należy uzyskać potwierdzenie od dostawcy rękawic, że rękawice nadają się do stosowania z produktem **COPAL®G+V**. Opary monomerowe mogą powodować podrażnienia dróg oddechowych i oczu oraz ewentualnie uszkadzać wątrobę. Opisywano przypadki podrażnienia skóry wskutek styczności z monomerem.

Producenci miękkich soczewek kontaktowych zalecają wyjmowanie soczewek w obecności szkodliwych lub drażniących

oparów. Ponieważ miękkie soczewki kontaktowe są przepuszczalne dla cieczy i gazy, nie należy ich używać na sali operacyjnej, jeśli stosowany jest metakrylan metylu.

Przed zastosowaniem produktu **COPAL®G+V** chirurg powinien zapoznać się dobrze z jego właściwościami, przygotowaniem i aplikacją podczas alloplastyki rezyzynie. Chirurgowi zaleca się przećwiczenie całej procedury mieszania, przygotowania i wprowadzania produktu **COPAL®G+V** przed jego użyciem. Szczegółowa wiedza jest konieczna nawet w przypadku stosowania systemów do mieszania i strzykawek do aplikacji cementu.

Stosowanie u pacjentów

Zakończenie polimeryzacji odbywa się w organizmie pacjenta i jest reakcją egzotermiczną ze znacznym uwalnianiem ciepła. Temperatury występujące podczas polimeryzacji mogą być wyższe niż temperatury fizjologiczne i mogą wzrosnąć przez krótki czas powyżej wartości kompatybilności z tkankami. Według naszej wiedzy długoterminowy efekt wytwarzanego ciepła wraz z następczym uszkodzeniem tkanek jest niezny.

Należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, tętno i czynność oddechową w czasie wprowadzania i bezpośrednio po wprowadzeniu cementu kostnego. Wszelkie istotne zmiany tych objawów czynności życiowych należy niezwłocznie wyeliminować poprzez podjęcie właściwych działań. W przypadku stosowania produktu **COPAL®G+V** do mocowania całkowitych endoprotez stawu biodrowego na krótko przed wprowadzeniem cementu kostnego należy starannie oczyścić, odeszać i wysuszyć najbliższą część kanału szpiku kostnego kości udowej i panewkę. W celu zmniejszenia dużego wzrostu ciśnienia w przestrzeni wewnątrzkościowej w trakcie implantacji protezy zalecane jest zmniejszenie ciśnienia poprzez drenaż ssący przestrzeni wewnątrzkościowej. W przypadku powikłań płucnych lub sercowo-naczyniowych konieczne jest monitorowanie objętości krwi i ewentualne jej podwyższenie. W przypadku ostrej niewydolności oddechowej należy zastosować działania anestetyczne.

Ciąża i karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania gentamycyny i wankomycyny u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią, aby móc dokonać oceny potencjalnego zagrożenia zdrowia. Gentamycyna i wankomycyna przenikają przez łożysko. U zwierząt ani gentamycyna, ani wankomycyna nie powodowały strukturalnych wad rozwojowych mimo toksycznego działania u matek przy dużych dawkach. Ograniczone doświadczenie u ludzi nie wskazuje na zwiększone ryzyko strukturalnych wad rozwojowych. Ototoksyczność i nefrotoksyczność u płodu stanowią potencjalne zagrożenie, ale nie było to potwierdzone klinicznie. Zgłaszano przypadki nieodwracalnej, dwustronnej, wrodzonej utraty słuchu u dzieci po przedurodzeniowej ekspozycji na streptomycynę. Gentamycyna i wankomycyna są wydalane w małych ilościach w mleku ludzkim i wchłanianie przez dziecko karmione piersią.

Z powodu zwiększonej przepuszczalności jelit u noworodków nie można wykluczyć akumulacji i toksyczności. W związku z tymi danymi przed zastosowaniem produktu **COPAL®G+V** w okresie ciąży i karmienia piersią należy rozważyć korzyści dla matki wobec potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów wodnych (np. zawierających antybiotyki) nie wolno dodawać do cementu kostnego, ponieważ mają one w znacznym stopniu szkodliwy wpływ na wytrzymałość cementu.

Dozowanie i przygotowanie

Po wymieszaniu cementu w proszku z płynem monomerowym tworzy się szybko utwardzalna, plastyczna masa, którą wprowadza się do jam kostnych w celach zakotwiczenia i/lub wypełnienia.

Produkt **COPAL® G+V** ma zielony kolor w celu jego wyraźnego uwidocznienia w polu operacyjnym.

Dawkę przygotowuje się poprzez zmieszanie całej zawartości szaszetki z cementem w proszku z całym płynem monomerowym w ampułce. Ilość wymaganej masy cementowej zależy od konkretnej interwencji chirurgicznej i stosowanej techniki. Przynajmniej jedna dodatkowa dawka produktu **COPAL® G+V** powinna być dostępna przed rozpoczęciem operacji. Każdą dawkę przygotowuje się oddzielnie. W praktyce bardzo rzadko występuje konieczność zastosowania więcej niż czterech wstępnie dozowanych jednostek podczas jednej implantacji. Nawet przy takich dawkach spodziewane są tylko minimalne stężenia gentamycyny i wankomycyny w surowicy. Wymieszanie odbywa się w warunkach sterylnych.

Niesterylna aluminiowa torebka ochronna, zewnętrzna szaszetka polietylenowo-papierowa (której zewnętrzna część nie jest sterylna) i blister z ampułkami (których zewnętrzna część również nie jest sterylna) powinny być otwarte przez asystentkę zachowującą sterylność. Sterylną szaszetkę polietylenowo-papierową i ampułkę umieścić na sterylnym stole zachowując warunki aseptyki. Otworzyć szaszetkę polietylenowo-papierową i ampułkę w sterylnych warunkach. W celu uniknięcia zanieczyszczenia cementu szklanymi odpryskami - nie otwierać ampułki nad mieszalnikiem.

Otwieranie w sterylnych warunkach:



Odchylane zakładki w górnej części worka ułatwiają oderwanie folii PE od papieru. Aby uzyskać największą powierzchnię uchwytu odchylanych zakładek, boczną stronę papieru/folii PE należy chwycić między kciukiem, palcem wskazującym i palcem środkowym.

Należy chwycić stronę folii PE i papieru całą powierzchnią kciuka i równomierne oderwać każdą z warstw.

Aplikacja

Mieszanie może być wykonane ręcznie lub system do mieszania próżniowego. Mieszanie próżniowe jest uznawane za integralną część najnowocześniejszej techniki cementowania. Czas mieszania, obróbki i utwardzania **COPAL® G+V** można znaleźć na diagramie na końcu instrukcji użycia. Należy zauważyć, że są one podane wyłącznie jako wytyczna, ponieważ czas pracy i czas utwardzania zależą od temperatury i wilgotności, przy czym ważną jest bezpośrednia temperatura otoczenia, np. cementu w proszku, płynu monomerowego, systemu mieszania, stanowiska przygotowawczego i ręk.

Mieszanie ręczne

Otworzyć ampułkę przez przełamanie, wlać płyn monomerowy do naczynia do mieszania i dodać cały cement w proszku. Następnie mieszać starannie przez 30s. W rezultacie powstaje jednorodna, zielona mieszanina o konsystencji ciasta, którą można obrabiać, gdy nie będzie już przyklejać się do gumowych rękawic. Czas mieszania zależy od temperatury materiału i temperatury pomieszczenia. W celu zapewnienia odpowiedniego umocowania protezy należy wprowadzić i przytrzymać w okienku czasowym przeznaczonym na pracę, aż do całkowitego związania cementu kostnego. Usunąć wszelki nadmiar cementu dopóki jest jeszcze miękki. Jeśli podczas operacji wymagany jest dodatkowy cement, można wymieszać następną szaszetkę cementu w proszku z ampułką płynu monomerowego w sposób opisany powyżej, a powstałą, poddającą się formowaniu mieszaninę dodać do cementu już wcześniej zastosowanego, zanim ten drugi zwiąże się. Zawsze mieszać całą zawartość szaszetki z całą zawartością ampułki z płynem monomerowym.

System do mieszania próżniowego

W celu uzyskania cementu kostnego o mniejszej porowatości należy mieszać cement w proszku i płyn monomerowy w próżni. Do tego celu należy użyć hermetycznego systemu do mieszania, zapewniając, aby wystarczająca próżnia wytworzyła się szybko w naczyniu do mieszania (ciśnienie ok. 200mbar bezwzględne). Podczas mieszania próżniowego czas mieszania (30s) jest taki sam jak w przypadku mieszania bez próżni. Szczegóły dotyczące techniki mieszania, patrz instrukcja użycia stosowanego systemu do mieszania.

Przechowywanie

Nie przechowywać ani nie trzymać w temperaturze powyżej 25 °C (77 °F).

Okres ważności/sterylność

Termin ważności jest podany na kartonowym pudełku, ochronnej szaszetce aluminiowej i na szaszetce wewnętrznej. Nie używać produktu **COPAL® G+V** po upływie podanego terminu ważności. Monomer jest sterylizowany przez filtrację w ampułce, znajdującej się w blistrze sterylizowanym tlenkiem tytanu. Cement w proszku **COPAL® G+V** był sterylizowany promieniowaniem gamma. Zawartości nieużytych, otwartych lub uszkodzonych opakowań nie wolno ponownie sterylizować i z tego powodu należy wyrzucić. Jeśli cement w proszku zmienił barwę na wyraźnie żółtą, nie używać produktu **COPAL® G+V**.

Usuwanie odpadów

Poszczególne komponenty cementu kostnego, stwardniały cement kostny oraz (nieoczyszczony) materiał opakowaniowy należy utylizować zgodnie z lokalnymi przepisami urzędowymi. Komponent polimerowy należy utylizować w autoryzowanym zakładzie odbioru odpadów. Komponent płynny należy odparować pod wydajnym wyciągiem lub zaabsorbować przy użyciu obojętnego materiału i przenieść do odpowiedniego pojemnika w celu utylizacji.

Propriedades e composição

O cimento ósseo **COPAL® G+V** é uma resina cimentícia de polimerização rápida à base de polimetilmetacrilato para cirurgia ortopédica contendo o meio de contraste dióxido de zircónio. A adição dos antibióticos gentamicina e vancomicina proporciona proteção contra infeções causadas por contaminação do cimento polimerizado e do tecido contíguo com agentes patogénicos sensíveis à gentamicina e/ou à vancomicina.

Uma embalagem de **COPAL® G+V** contém uma saqueta de pó de cimento, ao qual foram adicionados os antibióticos, e uma ampola de monómero líquido para fazer resina. O cimento com a componente em pó encontra-se numa embalagem esterilizada. O saco estéril de proteção exterior, em alumínio, contém um saco de papel e polietileno, que é estéril no interior. Dentro deste encontra-se um outro saco de papel e polietileno estéril, que contém o cimento com a componente em pó. Ambos os sacos de papel e polietileno foram esterilizados com raios gama. As ampolas de vidro castanho com o monómero líquido, filtrado sob condições estéreis, estão embaladas num blister individual esterilizado com óxido de etileno.

Propriedades microbiológicas**Gentamicina****Mecanismo de ação**

A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo. Apesar de o mecanismo de ação exato não estar totalmente esclarecido, o fármaco parece inibir a síntese proteica em bactérias susceptíveis ao ligar a sub-unidade 30S do ribossoma bacteriano.

Mecanismo de resistência

A resistência natural e adquirida à gentamicina foi demonstrada tanto em bactérias Gram-negativas como Gram-positivas. A resistência à gentamicina pode dever-se à diminuição da permeabilidade da parede celular bacteriana, a alteração no local de ligação do ribossoma ou à presença de um fator de resistência mediado por plasmídeos que é adquirido por conjugação. A resistência mediada por plasmídeos possibilita à bactéria resistente modificar enzimaticamente o fármaco mediante acetilação, fosforilação ou adenilação e pode ser transferida entre organismos da mesma espécie ou de espécies diferentes. A resistência a outros aminoglicosídeos e a vários outros agentes anti-infecciosos (p. ex., cloranficol, sulfonamidas, tetraciclina) pode ser transferida no mesmo plasmídeo. A prevalência da resistência pode variar geograficamente para espécies selecionadas e é desejável ter informação local relativa à resistência, particularmente quando se tratam infeções graves.

Sensibilidade

A seguir resume-se o espectro de sensibilidade à gentamicina.

- Espécies frequentemente suscetíveis
 - Aeróbicas Gram-positivas, por exemplo *Staphylococcus aureus* (sensível à metilicina)

- Aeróbicas Gram-negativas, por exemplo *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol-positivo (*P. vulgaris*), *Salmonella* enteritica, *Serratia*¹
 - Espécies que, ao adquirirem resistência, poderiam constituir um problema
 - Aeróbicas Gram-positivas, por exemplo *Staphylococcus aureus* (resistente à metilicina), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aeróbicas Gram-negativas, por exemplo citrobactéria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol-negativo (*P. mirabilis*)
 - Espécies com resistência inerente
 - Anaeróbicas Gram-positivas, por exemplo *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaeróbicas, por exemplo *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Não estão disponíveis dados atuais de publicações. Prevê-se sensibilidade tendo em conta fontes, referências e recomendações de tratamento anteriores.
- ² Grau de resistência superior a 50% em pelo menos uma região.
- ³ UCI nível de resistência ≥ 10%

Vancomicina**Mecanismo de ação**

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico extraído de *Amycolatopsis orientalis*. O modo de ação primário da vancomicina é a inibição da síntese da parede celular. Além disso, a vancomicina pode alterar a permeabilidade da membrana celular e a síntese de RNA.

Mecanismo de resistência

Não existe resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos. Foi comunicada resistência cruzada à teicoplanina. Os enterococos resistentes à vancomicina (VRE) constituem cada vez mais um problema. O *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina constitui cada vez mais um problema e podem ocorrer isolados raros com suscetibilidade reduzida à vancomicina. A prevalência da resistência pode variar geograficamente para espécies selecionadas e é desejável ter informação local relativa à resistência, particularmente quando se tratam infeções graves.

Sensibilidade

A seguir resume-se o espectro de sensibilidade à vancomicina.

- Espécies frequentemente suscetíveis
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Espécies que, ao adquirirem resistência, poderiam constituir um problema
 - *Enterococcus faecium*
- Espécies com resistência inerente
 - Microrganismos Gram-negativos, por exemplo *Micobactérias*, fungos

Ingredientes

43,0g de pó de cimento **COPAL®G+V** contém:
0,5g de gentamicina (na forma de sulfato de gentamicina)
2,0g de vancomicina (na forma de cloridrato de vancomicina)
Outros componentes: poli(metilmetacrilato/metacrilato), dióxido de zircônio, peróxido de benzóilo e corante E141.

20ml de monômero líquido contém:
metilmetacrilato, dimetil-p-toluidina, hidroquinona e corante E141.

Composição

O pó de cimento contém:

Poli-(metacrilato, metacrilato de metilo)	78%
Dióxido de zircônio	14%
Peróxido de benzóilo	1%
Sulfato de gentamicina	2%
Cloridrato de vancomicina	5%

O monômero líquido contém:

Metacrilato de metilo	98%
N,N-dimetilo-p-toluidina	2%

Outros componentes:

No pó de cimento: Clorofila VIII (corante E141)
No monômero líquido: Clorofila VIII (corante E141)
numa solução oleosa, hidroquinona
A proporção de massa de monômero líquido para pó de cimento é 30 para 70 %.

Lim para a que se destina

COPAL®G+V é uma resina cimentícia, auto-polimerizável e radiopaca que se destina ao preenchimento e/ou à estabilização de cavidades ósseas e que permite a fixação permanente de endopróteses articulares. **COPAL®G+V** é de cor verde para tornar o cimento claramente visível no campo cirúrgico. Depois da polimerização na cavidade óssea, as forças de carga resultantes do movimento são transferidas para o osso através da cobertura de cimento sobre uma área extensa.

Indicação

COPAL®G+V é indicado para o preenchimento, a estabilização ou a fixação permanente de endopróteses articulares de revisão em cavidades ósseas cirurgicamente limpas que tenham sido previamente infetadas por agentes patogênicos sensíveis à vancomicina e quando o cimento contendo apenas gentamicina é considerado inadequado ou indesejável durante procedimentos de substituição de uma e de duas fases. **COPAL®G+V** é um cimento de revisão que só deve ser utilizado quando os agentes patogênicos responsáveis pela infecção não são suficientemente sensíveis aos antibióticos aminoglicosídeos ou a antibióticos com combinações de amino-

glicosídeos e lincosamidas contidos nos cimentos de revisão PMMA.

Antes de aplicar **COPAL®G+V**, deve assegurar-se que os agentes patogênicos responsáveis pela infecção são sensíveis à vancomicina.

COPAL®G+V não deve ser aplicado em cavidades ósseas infetadas que não tenham sido previamente limpas por via cirúrgica. No caso de suspeita de infecção ou infecção comprovada, será de considerar um tratamento sistêmico adicional/concomitante.

COPAL®G+V não foi avaliado no que se refere a cirurgias da coluna.

População-alvo

Há poucas evidências com crianças e adolescentes, pelo que nesses casos não é recomendável usar **COPAL®G+V**. Se nenhuma outra opção estiver disponível, por exemplo, em presença de trauma cirúrgico, a decisão de usar ou não **COPAL®G+V** caberá ao cirurgião assistente.

Grupo-alvo de utilizadores

Profissionais de cuidados de saúde em contexto clínico.

Contraindicações

COPAL®G+V não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade conhecida à gentamicina, a outros antibióticos aminoglicosídeos, à vancomicina ou a qualquer outro componente do cimento ósseo.

COPAL®G+V não deve ser utilizado em caso de insuficiência renal grave.

Uma vez que não existe experiência clínica em crianças e adolescentes, recomenda-se que **COPAL®G+V** não seja utilizado em crianças nem em adolescentes.

COPAL®G+V é contraindicado em implantes protésicos primários, uma vez que pode aumentar o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes à vancomicina.

Efeitos secundários

Devido à gentamicina e à vancomicina contidas em **COPAL®G+V**, podem sempre ocorrer efeitos secundários que são típicos dessas substâncias.

Gentamicina

- Danos nos nervos auditivos e vestibulares
- Nefrotoxicidade
- Casos raros de parestesia, tetania e fraqueza muscular
- Casos raros de reações alérgicas (exantema, urticária, reações anafiláticas)

Vancomicina

- Deterioração temporária ou permanente da audição
 - Nefrotoxicidade (casos raros de nefrite)
 - Reações de hipersensibilidade com todos os graus de gravidade (p. ex., reação anafilatóide, incluindo queda da pressão sanguínea, dispneia, urticária e comichão)
 - Erupção cutânea na parte superior do corpo (síndrome de "pescoço vermelho" ou do "homem vermelho")
 - Dores e espasmos nos músculos das costas e do peito
 - Casos raros de alterações no hemograma (p. ex., dispneia)
- A ocorrência destes efeitos secundários é improvável devido aos níveis séricos muito baixos alcançados.

Tanto a gentamicina como a vancomicina são potencialmente nefrotóxicas e/ou ototóxicas. Apesar de o risco de acumulação ser baixo devido aos baixos níveis séricos, deve ter-se cuidado e os níveis de gentamicina e vancomicina devem ser monitorizados em doentes com função renal diminuída. O mesmo aplica-se a doentes com distúrbios neuromusculares anteriores (p. ex., miastenia gravis, doença de Parkinson) que devem ser monitorizados cuidadosamente, em particular se também apresentarem antecedentes de insuficiência renal. No caso dos cimentos ósseos de polimetilmetacrilato, existem comunicações frequentes de uma queda temporária da pressão sanguínea diretamente a seguir à implantação do cimento ósseo e da endoprótese.

Foram descritos casos raros nos quais a hipotensão foi acompanhada por anafilaxia, incluindo choque anafilático, paragem cardíaca e morte súbita. Os seguintes efeitos adversos adicionais foram observados aquando da utilização de cimentos ósseos de polimetilmetacrilato: tromboflebite, infeção superficial da incisão, infeção profunda da incisão, embolia pulmonar, hemorragia e hematomas, bursite trocântérica, afrouxamento ou deslocamento da prótese, desprendimento do trocânter. Outros efeitos secundários observados: formação heterotópica de osso novo, enfarte do miocárdio, arritmia cardíaca breve, acidente vascular cerebral.

Interações

Devido à administração de relaxantes musculares e éter, as propriedades de bloqueio neuromuscular da gentamicina e da vancomicina podem ser intensificadas. No entanto, face aos níveis séricos muito baixos, isto é relativamente improvável em doentes com rins saudáveis. A probabilidade de ocorrerem interações aumenta proporcionalmente aos níveis séricos da gentamicina e da vancomicina, p. ex., em doentes com função renal diminuída.

Os doentes que são tratados concomitantemente com aminoglicosídeos parentéricos e vancomicina devem ser monitorizados relativamente a toxicidade cumulativa de acordo com a indicação clínica. Deve considerar-se a medição dos níveis séricos da gentamicina e da vancomicina.

A utilização simultânea de gentamicina e diuréticos fortes, tais como ácido etacrínico ou furosemida, podem intensificar o efeito ototóxico da gentamicina e vancomicina. Os diuréticos administrados por via intravenosa podem aumentar a toxicidade da gentamicina e vancomicina, alterando as concentrações dos antibióticos no soro e no tecido.

Avisos e precauções

O monómero líquido é muito facilmente volátil e inflamável. Foi relatada a ignição de fumos de monómero causada pela aplicação de dispositivos de electrocauterização em áreas cirúrgicas junto a cimentos ósseos acabados de implantar. O monómero também é um solvente lipídico e não deve entrar em contacto direto com o corpo.

Ao manipular o monómero ou o cimento **COPAL®G+V**, é necessário usar luvas que proporcionem proteção necessária contra a penetração do monómero metilmetacrilato na pele. As luvas fabricadas com três camadas, polietileno, copolímero de etileno e álcool vinílico, polietileno, e as luvas em Viton®/butilo provaram proporcionar uma boa proteção durante um longo período. Por razões de segurança, recomenda-se que sejam usados dois pares de luvas um sobre o outro, p. ex., um par de luvas cirúrgicas em polietileno sobre um par interior de luvas cirúrgicas normais em látex.

O uso de luvas em látex ou poliestireno-butadieno isoladamente é insuficiente.

Peça ao fornecedor das luvas que confirme se as luvas são adequadas para utilizar com **COPAL®G+V**.

Os vapores do monómero podem irritar as vias respiratórias e os olhos e possivelmente causar danos no fígado. Foram descritas irritações cutâneas devido ao contacto com o monómero.

Os fabricantes de lentes de contacto hidrófilas recomendam que estas sejam removidas na presença de vapores danosos ou irritantes. Uma vez que as lentes de contacto hidrófilas são permeáveis aos líquidos e gases, não devem ser usadas no bloco operatório se estiver a ser utilizado metilmetacrilato.

Antes de utilizar **COPAL®G+V**, o cirurgião deve estar bem familiarizado com as suas propriedades, a sua manipulação e aplicação durante a artroplastia de revisão. O cirurgião é aconselhado a praticar o procedimento de mistura, manipulação e introdução de **COPAL®G+V** antes de o utilizar. O conhecimento detalhado é necessário mesmo que sejam utilizados sistemas de mistura e seringas para a aplicação do cimento.

Utilização em doentes

A finalização da polimerização ocorre depois da aplicação no paciente. Trata-se de uma reação exotérmica com considerável liberação de calor. As temperaturas que ocorrem durante a polimerização podem ser superiores às temperaturas fisiológicas e, por um período breve, podem elevar-se acima do valor da compatibilidade com tecidos. De acordo com os nossos conhecimentos, o efeito a longo prazo do calor produzido junto com o dano tecidual resultante não é conhecido.

A pressão sanguínea, o pulso e a respiração devem ser monitorizados atentamente durante e diretamente após a introdução do cimento ósseo. Qualquer alteração significativa nestes sinais vitais deve ser eliminada sem demora tomando medidas adequadas. Ao utilizar **COPAL®G+V** para a fixação de uma endoprótese total da anca, a parte proximal do canal medular do fémur e do acetábulo deve ser cuidadosamente limpa, aspirada e secada imediatamente antes de o cimento ósseo ser colocado. A fim de reduzir o grande aumento de pressão no espaço intraósseo durante a implantação da prótese, é aconselhável aliviar a pressão por meio de drenagem aspirativa no espaço intraósseo. No caso de complicações pulmonares ou cardiovasculares, é necessário monitorizar o volume sanguíneo e, se possível, aumentá-lo. No caso de insuficiência respiratória aguda devem ser tomadas medidas de anestesiologia.

Gravidez e aleitamento

A quantidade de dados sobre a utilização de gentamicina e vancomicina em mulheres grávidas e a amamentar é limitada. Sabe-se que a gentamicina e a vancomicina atravessam a placenta. Em animais, nem a gentamicina nem a vancomicina produziu malformações estruturais apesar da toxicidade materna com doses elevadas.

A experiência limitada no ser humano não aponta para um aumento do risco de malformações estruturais.

A ototoxicidade e a nefrototoxicidade no feto são um possível risco, mas tal ainda não foi confirmado clinicamente. Foram comunicados casos de perda auditiva congénita, bilateral e irreversível em crianças após a exposição pré-natal à estreptomina. A gentamicina e a vancomicina são excretadas

em pequenas quantidades no leite materno e absorvidas pelo lactente.

Devido ao aumento da permeabilidade intestinal em recém-nascidos, a acumulação e a toxicidade não podem ser excluídas. Face a estes dados, os benefícios para a mãe devem ser ponderados contra o possível risco para a criança antes de utilizar **COPAL®G+V** durante a gravidez e a amamentação.

Incompatibilidades

Não devem ser adicionadas soluções aquosas (p. ex., as que contêm antibióticos) ao cimento ósseo, uma vez que têm um efeito consideravelmente prejudicial na força do cimento.

Dosagem e preparação

Depois da mistura do pó de cimento com o monómero líquido, desenvolve-se uma pasta dúctil de polimerização rápida, que é introduzida nas cavidades ósseas para efeitos de ancoragem e/ou de preenchimento.

COPAL®G+V é de cor verde para tornar o cimento claramente visível no campo cirúrgico.

A dose é preparada misturando todo o conteúdo da saqueta do pó de cimento com todo o monómero líquido da ampola. A quantidade de massa de cimento necessária depende da intervenção cirúrgica específica e da técnica utilizada. Deve estar disponível pelo menos mais uma dose de **COPAL®G+V** antes de iniciar a operação. Cada dose é preparada separadamente. Na prática, é muito raro que uma implantação exija mais do que quatro unidades pré-doseadas. Mesmo com estas doses, preveem-se apenas níveis séricos mínimos de gentamicina e vancomicina. A mistura faz-se sob condições estéreis.

A bolsa protetora de alumínio não estéril, a saqueta externa em papel de polietileno (cujo exterior não é estéril) e a embalagem blister das ampolas (cujo exterior também não é estéril) devem ser abertas por um assistente mantendo a esterilidade dos componentes internos (estéreis). Coloque a saqueta em papel de polietileno estéril e a ampola numa bancada estéril observando a assépsia. Abra a saqueta em papel de polietileno e a ampola sob condições estéreis. Não abra a ampola sobre o dispositivo de mistura para evitar a eventual contaminação do cimento com partículas de vidro.

Abrir em condições assépticas:



As abas de abertura na parte de cima do saco ajudam a separar a película de polietileno do papel.

De forma a abranger o máximo possível das abas de abertura, o lado do papel/da película deve ser mantido entre o polegar, o indicador e o dedo médio.

Deve ser usada toda a superfície do polegar para pegar dos lados do papel e da película para os separar por igual.

Aplicação

A mistura pode ser efetuada à mão ou a sistema de mistura a vácuo. A mistura em vácuo é vista como uma parte integrante da técnica de cimentação mais avançada.

Os tempos de mistura, processamento e polimerização do **COPAL®G+V** são indicados no gráfico no final das instruções de uso. Note que estes servem apenas para orientação uma vez que o tempo de trabalho e o tempo de polimerização dependem da temperatura e da humidade, sendo as tem-

peraturas ambiente diretas importantes, p. ex., do pó de cimento, do monómero líquido, do sistema de mistura, da bancada e das mãos.

Misturar à mão

Parta a ampola para a abrir, verta o monómero líquido para dentro do recipiente de mistura e adicione todo o pó de cimento. Em seguida, misture cuidadosamente durante 30 segundos. O resultado é um composto pastoso, homogéneo e verde que pode ser trabalhado depois de deixar de aderir às luvas de borracha. O tempo de aplicação depende da temperatura do material e da temperatura ambiente. Para garantir a fixação adequada, a prótese deve ser introduzida e segurada dentro da janela de tempo permitida para o trabalho até que o cimento ósseo esteja completamente polimerizado. Remova os excessos de cimento enquanto este ainda estiver macio.

Se for necessário mais cimento durante uma operação, pode misturar outra saqueta de pó de cimento com uma ampola de monómero líquido conforme descrito anteriormente e o composto moldável resultante deve ser aplicado no cimento já aplicado antes de este estar polimerizado. Misture sempre todo o conteúdo da saqueta com todo o conteúdo da ampola de monómero líquido.

Sistema de mistura a vácuo

A fim de obter um cimento ósseo com baixa porosidade, o pó de cimento e o monómero líquido são misturados sob vácuo. Para este efeito deve ser utilizado um sistema de mistura hermético, garantindo que se forma rapidamente vácuo suficiente no recipiente de mistura (pressão aprox. 200 mbar absolutos). Na mistura a vácuo o tempo de agitação (30 segundos) é o mesmo da fixação sem vácuo. Para detalhes sobre a técnica de mistura, ver as instruções do sistema de mistura utilizado.

Conservação

Não conservar ou guardar a temperaturas superiores a 25 °C (77 °F).

Prazo de validade/esterilidade

O prazo de validade encontra-se indicado na caixa desdobrável, na saqueta protetora de alumínio e na saqueta interna. Não utilizar **COPAL®G+V** se a data indicada tiver expirado. O monómero é esterilizado por filtração numa ampola que se encontra dentro de uma embalagem blister esterilizada por gás de óxido de etileno. O pó de cimento **COPAL®G+V** foi esterilizado por radiação gama. O conteúdo das embalagens não utilizadas, abertas ou danificadas não deve ser reesterilizado e deve, por isso, ser eliminado. Se o pó de cimento apresentar um aspeto nitidamente amarelado, não utilize **COPAL®G+V**.

Eliminação

Os componentes individuais do cimento ósseo, do material sólido endurecido, bem como do material da embalagem (não limpo) devem ser eliminados de acordo com os regulamentos locais. O componente de polímero deve ser eliminado num centro de tratamento de resíduos devidamente licenciado. O componente líquido deve ser evaporado sob um exaustor bem ventilado ou absorvido por um material inerte e transferido para um recipiente apropriado para eliminação.

Caracteristici și compoziție

Cimentul osos **COPAL® G+V** este un material sintetic tip ciment pentru chirurgia ortopedică, cu întărire rapidă, pe bază de polimetacrilat de metil și cu conținut de bioxid de zirconiu ca mediu de contrast pentru radiografie. Adăugarea antibioticelor gentamicină și vancomicină asigură protecția contra infecțiilor în cazul infestării cimentului întărit și a țesutului înconjurător cu germeni sensibili la gentamicină și/sau vancomicină.

Un pachet **COPAL® G+V** conține o pungă cu pulbere de ciment, la care sunt adăugate antibiotice, și o fiolă cu lichidul de monomer pentru formarea materialului sintetic. Pulberea de ciment este ambalată steril. Punga de protecție exterioră nesterilă din aluminiu conține o pungă din hârtie cu polietilenă, care este sterilă în interior. În aceasta se află o altă pungă sterilă din hârtie cu polietilenă, care conține pulberea de ciment. Ambele pungi din hârtie cu polietilenă au fost sterilizate cu radiație gama. Fiola din sticlă maro, cu lichidul de monomer filtrat steril, este ambalată steril într-un blister individual sterilizat cu oxid de etilenă.

Caracteristici microbiologice

Gentamicină

Mecanismul de acțiune

Gentamicina este un antibiotic aminoglicozidic. Deși mecanismul de acțiune exact nu este cunoscut încă pe deplin, medicamentul pare să inhibe sinteza proteică a bacteriilor sensibile prin atașarea la subunitatea 30S a ribozomilor bacterieni.

Mecanismul de rezistență

O rezistență naturală și dobândită împotriva gentamicinei a fost dovedită atât la bacterii gram negative, cât și la bacterii gram pozitive. Rezistența la gentamicină poate fi explicată printr-o permeabilitate redusă a peretelui celular, o modificare a locului de atașare la nivelul ribozomilor sau prin existența unui factor de rezistență mediată de plasmide. O rezistență dobândită prin transferul plasmidelor, care permite bacteriilor rezistente să modifice medicamentul enzimatic prin acetilare, fosforilare sau adenilare, poate fi transmisă între organisme din aceeași specie sau din specii diferite. Rezistența împotriva altor aminoglicozide și multor altor substanțe antiinfecțioase (de ex. cloramfenicol, sulfamide, tetraciclină) poate fi transferată prin intermediul aceleiași plasmide. Preponderența rezistențelor poate să difere regional pentru anumite specii. De aceea sunt necesare – în special pentru tratarea infecțiilor grave – informații regionale privind situația rezistenței.

Spectrul de acțiune

În continuare este rezumat spectrul de acțiune al gentamicinei.

- Specii de regulă sensibile
 - Bacterii aerobe gram pozitive de ex. *Staphylococcus aureus* (sensibil la meticilină)
 - Bacterii aerobe gram negative de ex. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol pozitive (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Specii care ar putea prezenta probleme în cazul unei rezistențe dobândite
 - Bacterii aerobe gram pozitive de ex. *Staphylococcus aureus* (rezistent la meticilină), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Bacterii aerobe gram negative de ex. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol negative (*P. mirabilis*)
 - Specii rezistente în mod natural
 - Bacterii anaerobe gram pozitive de ex. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Bacterii anaerobe de ex. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ În publicații nu sunt disponibile date actuale. O sensibilitate este de așteptat din perspectiva surselor, referințelor și recomandărilor de tratament anterioare.
- ² Grad de rezistență de peste 50% în cel puțin o regiune.
- ³ Nivel de rezistență caracteristic unităților de terapie intensivă ≥ 10%

Vancomicină

Mecanismul de acțiune

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic triciclic derivat din culturi de *Amycolatopsis orientalis*. Mecanismul de acțiune primar al vancomicinei constă în inhibarea sintezei peretelui celular. Pe lângă aceasta, vancomicina poate modifica permeabilitatea membranei celulare și sinteza ARN.

Mecanismul de rezistență

Nu există o rezistență încrucișată între vancomicină și alte clase de antibiotice. S-a semnalat o rezistență încrucișată cu teicoplanina. Enterococii rezistenți la vancomicină (VRE) devin în tot mai mare măsură o problemă. Un *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină este în tot mai mare măsură o problemă și pot apărea cazuri izolate rare cu o sensibilitate redusă la vancomicină. Preponderența rezistențelor poate să difere regional pentru anumite specii. De aceea sunt necesare – în special pentru tratarea infecțiilor grave – informații regionale privind situația rezistenței.

Spectrul de acțiune

În continuare este rezumat spectrul de acțiune al vancomicinei.

- Specii de regulă sensibile
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Specii care ar putea prezenta probleme în cazul unei rezistențe dobândite
 - *Enterococcus faecium*
- Specii rezistente în mod natural
 - Microorganisme gram negative de ex. *Micobacterii*, fungi

Ingrediente

43,0g pulbere de ciment **COPAL®G+V** conțin:
0,5g gentamicină (sub formă de sulfat de gentamicină)
2,0g vancomicină (sub formă de hidrociorură de vancomicină)
Alte componente: polimetacrilat de metil/polimetacrilat,
bioxid de zirconiu, peroxid de benzoil și colorant E141.

20ml lichid de monomer conțin:
metacrilat de metil, dimetil-p-toluidină, hidrochinonă și
colorant E141.

Compoziție	
Praful de ciment include:	
Poli-(acrilat de metil, metacrilat de metil)	78%
Dioxid de zirconiu	14%
Peroxid de benzoil	1%
Sulfat de gentamicină	2%
Clorhidrat de vancomicină	5%
Lichidul monomer include:	
Metacrilat de metil	98%
N,N-Dimetil-p-toluidină	2%

Alte ingrediente:

În praful de ciment: Clorofilă VIII (colorantul E141)
În lichidul monomer: Clorofilă VIII (colorantul E141)
în soluție uleioasă, hidrochinonă
Raportul de masă dintre lichidul monomer și praful de
ciment este de 30 la 70 în procente de masă.

Destinația de utilizare

COPAL®G+V este un material sintetic de tip ciment, radio-
opac, autopolimerizabil, destinat pentru umplerea și/sau
stabilizarea cavităților osoase și care permite o fixare per-
manentă a endoprotezelor pentru articulații. **COPAL®G+V**
are o culoare verde, pentru a permite o vizibilitate bună a
cimentului în zona de operare. După întărirea în cavitatea
osoasă, forțele de solicitare rezultate în urma mobilizării
sunt transmise osului prin intermediul suprafeței mari a
zonei de ciment.

Indicații

COPAL®G+V este indicat pentru umplerea, stabilizarea sau
fixarea permanentă a endoprotezelor de revizie în cavități
osoase curățate chirurgical, care au fost infectate anterior
cu agenți patogeni sensibili la vancomicină, și atunci când
un ciment cu conținut exclusiv de gentamicină este consi-
derat a fi inadecvat sau nedorit în cadrul procedurilor de
înlucuire a unei părți sau a ambelor părți de articulație.
COPAL®G+V este un ciment de revizie care trebuie utilizat
numai atunci când agenții patogeni care au cauzat infecția
nu sunt suficienți de sensibili împotriva antibioticelor ami-
noglicozidice sau combinațiilor din antibiotice aminoglico-
zidice și antibiotice lincosamidice conținute de cimenturile
de revizie PMMA.

Înainte de a utiliza **COPAL®G+V**, trebuie să vă asigurați că
agenții patogeni care au provocat infecția sunt sensibili la
vancomicină.

COPAL®G+V nu trebuie utilizat în cavități osoase care nu
au fost curățate chirurgical anterior. Dacă se suspectează
sau s-a constatat o infecție, trebuie luat în considerare un
tratament sistemic suplimentar/asociat.

COPAL®G+V nu a fost evaluat cu privire la intervențiile la
coloana vertebrală.

Populația țintă

Există puține dovezi la copii și adolescenți, prin urmare nu
se recomandă utilizarea produsului **COPAL®G+V**.
Dacă nu este disponibilă nicio altă opțiune, de exemplu în
prezența unei traume chirurgicale, decizia utilizării produ-
sului **COPAL®G+V** aparține chirurgului curant.

Grup țintă de utilizatori

Cadre medicale în mediul clinic.

Contraindicații

COPAL®G+V nu trebuie utilizat dacă este cunoscută o
hipersensibilitate la gentamicină, la alte antibiotice amino-
glicozidice, la vancomicină sau la alte componente ale
cimentului osos.

COPAL®G+V nu trebuie utilizat în cazul unei insuficiențe
renale grave.

În absența unei experiențe clinice cu copii sau adolescenți,
nu se recomandă utilizarea cimentului **COPAL®G+V** la copii
și adolescenți.

Cimentul **COPAL®G+V** este contraindicat pentru proteze
primare, deoarece acesta crește riscul de dezvoltare a unor
bacterii rezistente la vancomicină.

Efecte secundare

Datorită gentamicinei și vancomicinei conținute de cimentul
COPAL®G+V, pot apărea întotdeauna efectele secundare
tipice pentru aceste substanțe.

Gentamicină

- Leziuni ale nervilor acustic și vestibular
- Nefrotoxicitate
- Rar parestezie, tetanie și amiostenie
- Rar reacții alergice (exanteme, urticarie, reacții anafilactice)

Vancomicină

- Reducerea temporară sau permanentă a capacității auditive
- Nefrotoxicitate (rar nefrită)
- Reacții de hipersensibilitate cu toate gradele de severitate
(de ex. reacții anafilactice, inclusiv scăderea tensiunii
arteriale, sufocare, urticarie și prurit)
- Erupții cutanate pe jumătatea superioară a corpului
(sindromul „red-neck” sau sindromul „red-man”)
- Dureri și spasme la nivelul mușchilor spatelui și al
mușchilor pectorali
- Rar modificări ale hemogramei (de ex. agranulocitoză,
neutropenie)

Apariția acestor efecte secundare este improbabilă din cauza
nivelului foarte redus atins al substanțelor în serul sanguin.
Atât gentamicina cât și vancomicina au potențial nefro- și/
sau ototoxic. Deși riscului unei acumulări este redus din cauza
nivelului redus al substanțelor în serul sanguin, se recomandă
precauție și efectuarea unui control al nivelului de gentami-

cină și vancomicină la pacienții cu o funcție renală afectată. Acest lucru este valabil și pentru pacienții cu afecțiuni neuromusculare preexistente (de ex. miastenia gravis, boala Parkinson), care ar trebui supravegheați îndeaproape, în special dacă aceștia au un istoric de insuficiență renală. În cazul cimenturilor osoase pe bază de polimetacrilat de metil, s-a semnalat frecvent o scădere temporară a tensiunii arteriale imediat după implantarea cimentului osos și a endoprotezei.

Au fost descrise cazuri rare de hipotonie, însoțită de anafilixie, inclusiv șoc anafilactic, stop cardiac și deces subit. Următoarele efecte secundare suplimentare au fost observate la utilizarea cimenturilor osoase pe bază de polimetacrilat de metil: tromboflebită, infecție superficială a plăgilor, infecție profundă a plăgilor, embolie pulmonară, sângerări și hematoame, bursită trohanteriană, slăbirea sau dislocarea protezei, desprinderea trohanterului. Alte efecte secundare observate: osificare heterotopică, infarct miocardic, aritmie cardiacă, apoplexie.

Interacțiuni

Prin administrarea de relaxante musculare și eter, pot fi amplificate efectele de blocaj neuromuscular ale gentamicinei și vancomicinei, însă acest lucru este relativ improbabil la pacienții cu rinichi sănătoși, din cauza nivelului foarte redus al substanțelor în serul sanguin. Probabilitatea de apariție a unor interacțiuni crește proporțional cu nivelul gentamicinei și al vancomicinei în serul sanguin, de ex. la pacienții cu o funcție renală afectată.

Pacienții care sunt tratați simultan cu aminoglicozide administrate parenteral și vancomicină trebuie monitorizați ținând cont de un eventual risc de toxicitate cumulativă conform indicațiilor clinice. Trebuie luată în considerare o măsurare a nivelului de gentamicină și vancomicină în serul sanguin. Utilizarea simultană de gentamicină și diuretice cu efect puternic, precum acidul etacrinic sau furosemida, poate amplifica efectul ototoxic al gentamicinei și vancomicinei. În cazul diureticelor administrate intravenos, este posibilă o creștere a toxicității gentamicinei și vancomicinei prin modificarea concentrației antibioticelor în ser și în țesut.

Avertizări și măsuri de precauție

Monomerul lichid este foarte volatil și inflamabil. A fost raportată aprinderea vaporilor de monomer provocată de utilizarea dispozitivelor de electrocauterizare în zone operatorii aflate în apropierea cimenturilor osoase proaspăt implantate. Monomerul este și un solvent puternic de lipide și nu trebuie să intre în contact direct cu corpul.

La manipularea monomerului sau a cimentului **COPAL®G+V**, trebuie utilizate mănuși care asigură protecția necesară împotriva pătrunderii monomerului metacrilat de metil în piele. Mănușile din polietilenă tristratificată, copolimer de etilenă-alcool vinilic, polietilenă și Viton®/butil s-au dovedit a oferi protecție eficientă pentru un timp îndelungat. Din motive de siguranță, se recomandă purtarea a două perechi de mănuși suprapuse, de ex. o pereche de mănuși chirurgicale din polietilenă peste o pereche de mănuși chirurgicale standard din latex. Utilizarea doar a unor mănuși din latex sau polistiren-butadienă este insuficientă. Gradul de adecvare al mănușilor de protecție în ce privește prepararea și aplicarea cimentului **COPAL®G+V** trebuie confirmată de furnizor/producător.

Vaporii de monomer pot irita căile respiratorii și ochii și pot

eventual afecta ficatul. Au fost descrise iritații cutanate rezultate în urma contactului cu monomerul.

Producătorii de lentile de contact mo recomandă îndepărtarea lentilelor în prezența vaporilor nocivi sau iritanți. Deoarece lentilele de contact sunt permeabile la lichide și gaze, acestea nu trebuie purtate în sala de operație atunci când se utilizează metacrilat de metil.

Înainte de utilizarea cimentului **COPAL®G+V**, chirurgul trebuie să fie familiarizat cu caracteristicile, manipularea și aplicarea acestuia în cadrul artroplastiei de revizie. Se recomandă chirurgului să exerseze întreaga procedură de amestecare, manipulare și aplicare a cimentului **COPAL®G+V** înainte de utilizare. Cunoștințe exacte sunt necesare și atunci când se utilizează sisteme de amestecare și seringi pentru aplicarea cimentului.

Utilizarea la pacienți

Încheierea polimerizării apare la pacient și este o reacție exotermică cu o eliberare considerabilă de căldură. Temperaturile care apar în timpul polimerizării pot fi mai mari decât temperaturile fiziologice și pot crește peste valoarea compatibilității țesutului pentru scurt timp. Din datele de care dispunem nu se cunoaște efectul pe termen lung al căldurii produse împreună cu vătămrile rezultate ale țesutului.

Tensiunea arterială, pulsul și respirația trebuie monitorizate cu atenție în timpul aplicării cimentului și imediat după aceasta. Orice modificare semnificativă a acestor semne vitale trebuie remediată cu măsuri corespunzătoare. În cazul utilizării cimentului **COPAL®G+V** la o endoproteză de sold totală, partea proximală a canalului medular osos al femurului și acetabulul trebuie curățate, aspirate și uscate cu grijă imediat înainte de aplicarea cimentului osos. În vederea reducerii creșterii mari a presiunii în spațiul intraosos în cazul inserării protezei, se recomandă evacuarea presiunii prin drenajul cu aspirație al spațiului intraosos. În cazul unor complicații pulmonare sau cardiovasculare, este necesară monitorizarea și eventual o creștere a volumului sanguin. În caz de insuficiență respiratorie acută, trebuie luate măsuri anesteziologice.

Perioada de sarcină și alăptare

Cu privire la utilizarea gentamicinei și vancomicinei la femeile aflate în perioada de sarcină și alăptare, nu există suficiente date pentru estimarea unui posibil risc asupra sănătății. Este cunoscut faptul că gentamicina și vancomicina traversează placentă. În ciuda toxicității maternale ridicate la dozele mari, nici gentamicina și nici vancomicina nu au provocat malformații structurale la animale.

Experiența limitată cu subiecți umani nu indică un risc crescut pentru malformații structurale. Ototoxicitatea și nefrotoxicitatea pentru făt reprezintă un pericol potențial, însă acest lucru nu a fost confirmat clinic. La copii, s-au raportat cazuri de pierdere ale auzului ireversibile, bilaterale, congenitale după expunerea prenatală la streptomycină. Gentamicina și vancomicina sunt secretate în cantități mici în laptele matern uman și ingerate de sugar. În urma permeabilității crescute a intestinelor nou-născuților, nu pot fi excluse acumularea și toxicitatea. Având în vedere aceste date, trebuie estimate beneficiile pentru mamă comparativ cu riscul potențial pentru copil înainte de a utiliza cimentul **COPAL®G+V** în timpul perioadei de sarcină și alăptare.

Incompatibilități

Soluțiile apoase (de ex. cu conținut de antibiotice) nu trebuie amestecate cu cimentul, deoarece acestea afectează substanțial rezistența cimentului.

Dozarea și prepararea

După amestecarea pulberii de ciment cu lichidul de monomer, se obține un aluat plastic cu întărire rapidă care se aplică în cavitățile osoase ca mediu de ancorare și/sau ca mediu de umplere.

COPAL®G+V are o culoare verde, pentru a permite o vizibilitate bună a cimentului în zona de operare.

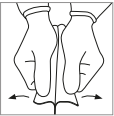
O doză se prepară prin amestecarea întregului conținut al unei pungi de pulbere de ciment cu întregul lichid de monomer dintr-o fiolă. Cantitatea din aluatul de ciment rezultat care trebuie utilizată depinde de intervenția chirurgicală specifică și de tehnica utilizată.

Cel puțin o doză suplimentară de ciment **COPAL®G+V** trebuie să fie disponibilă înainte de începerea operației. Fiecare doză se prepară separat. În practică, se utilizează numai rareori mai mult de patru unități predozate pentru o implantare. Și la aceste doze, nu este de așteptat decât un nivel minim de gentamicină și vancomicină în ser. Amestecarea trebuie să aibă loc în condiții sterile.

Învelișul de protecție nesteril din aluminiu, punga exterioră (nesteril în exterior) din hârtie cu polietilenă și blisterul de ambalare a fiolelor (de asemenea nesteril în exterior) trebuie deschise de un asistent cu menținerea sterilității componentelor interioare (sterile). Punga sterilă din hârtie cu polietilenă, precum și fiola trebuie așezate aseptice pe o masă sterilă. Punga din hârtie cu polietilenă și fiola trebuie deschise în condiții sterile.

Nu deschideți fiola deasupra dispozitivului de amestecare pentru a preveni contaminarea cimentului cu fragmente de sticlă.

Deschiderea în condiții sterile:



Marginile de deschidere aflate în partea superioară a pungii ajută la dezipirea foliei de polietilenă de pe hârtie.

Pentru a putea prinde cât mai bine marginile de deschidere, partea de hârtie / folie de polietilenă trebuie ținută între degetul mare, degetul arătător și degetul mijlociu.

Vă rugăm să utilizați toată suprafața degetului mare pentru a prinde partea de folie de polietilenă și partea de hârtie și a dezlipi fiecare parte în mod egal.

Aplicarea

Amestecarea se poate realiza manual sau cu un sistem de amestecare în vid. Amestecarea în vid este considerată a fi o componentă integrală a tehnicii moderne de cimentare. Timpii de amestecare, prelucrare și întărire ai cimentului **COPAL®G+V** pot fi consultați în diagramele de la sfârșitul instrucțiunilor de utilizare. Trebuie avut în vedere faptul că acestea pot fi considerate a fi numai valori orientative, deoarece timpul de prelucrare și cel de întărire depind de temperatură și umiditate, iar temperaturile ambiante directe sunt importante, ca de ex. cele ale pulberii de ciment, lichidului de monomer, sistemului de amestecare, mesei și mâinilor.

Amestecarea manuală

Fiola se sparge, lichidul de monomer se scurge într-un recipient de amestecare, iar apoi se adaugă întreaga pulbere de ciment. Se amestecă apoi cu grijă timp de 30 s. Se obține o masă omogenă, verde, de consistența unui aluat, care poate fi prelucrată atunci când nu se mai lipește de mânușile din cauciuc. Durata aplicării depinde de temperatura materialului și a încăperii. Pentru a asigura o fixare suficientă, proteza trebuie atașată și susținută în cadrul intervalului de timp de prelucrare, până când cimentul osos s-a întărit complet. Surplusul de ciment trebuie îndepărtat cât timp mai este încă moale.

Dacă în timpul operației este necesar ciment suplimentar, se poate amesteca încă o pungă de pulbere de ciment cu o fiolă de lichid de monomer, așa cum este descris mai sus. Masa plastică rezultată trebuie aplicată pe cimentul deja aplicat înainte ca acesta să se întărească. Trebuie să se amestece întotdeauna întregul conținut al unei pungi cu întregul conținut al unei fiole de lichid de monomer.

Amestecarea cu sistemul de amestecare în vid

Pentru a obține un ciment osos cu o porozitate redusă, pulberea de ciment și lichidul de monomer se amestecă în vid. Condiția pentru aceasta sunt utilizarea unui sistem închis etanș la aer și generarea rapidă a unui vid suficient în recipientul de amestecare (cca 200 mbari presiune absolută). La amestecarea în vid este valabil același timp de amestecare (30 s) ca la amestecarea fără vid. Detaliile privind tehnica de amestecare se consultă în instrucțiunile de utilizare ale sistemului de amestecare utilizat.

Depozitarea

A nu se depozita, respectiv păstra la peste 25°C (77°F).

Valabilitatea/sterilitatea

Data de expirare este indicată pe cutia de carton, pe punga de protecție din aluminiu și pe punga interioară. După depășirea datei specificate, cimentul **COPAL®G+V** nu mai trebuie utilizat. Monomerul a fost filtrat steril într-o fiolă care este ambalată într-un blister sterilizat cu gaz de oxid de etilenă. Pulberea de ciment **COPAL®G+V** a fost sterilizată cu radiație gama.

Conținuturile ambalajelor neutilizate, deschise sau deteriorate nu este permis a fi resterilizate și trebuie deci eliminate. În cazul unei colorații galbene a pulberii de ciment, produsul **COPAL®G+V** nu trebuie utilizat.

Eliminarea ca deșeu

Componentele individuale ale cimentului osos, cimentul osos întărit precum și materialul de ambalare (necurățat) se elimină în conformitate cu prevederile autorităților locale. Eliminarea componenteii polimerului la un centru autorizat de prelucrare a deșeurilor. Componentul lichidului de monomer trebuie evaporat într-o nișă bine ventilată sau absorbit de un material inert și transferat într-un recipient adecvat pentru eliminare.

Свойства и состав

Костный цемент COPAL® G+V является быстротвердеющим, цементирующим полимером на основе полиметилметакрилата для ортопедической хирургии, содержащим рентгеноконтрастную среду диоксида циркония. Добавление антибиотиков гентамицина и ванкомицина обеспечивает защиту от инфекции, вызванной контаминацией отвержденного цемента и прилегающих тканей патогенами, чувствительными к гентамицину и/или ванкомицину.

Комплект COPAL® G+V содержит один пакет цементного порошка с добавленными антибиотиками и одну ампулу жидкого мономера для приготовления полимера. Цементный порошок имеет стерильную упаковку. Наружный, нестерильный защитный пакет из алюминия содержит бумажно-полиэтиленовый пакет, стерильный внутри. В нём находится другой стерильный бумажно-полиэтиленовый пакет, содержащий цементный порошок. Оба бумажно-полиэтиленовых пакета стерилизованы гамма-излучением. Профильтрованная в стерильных условиях жидкость мономера находится в ампуле из коричневого стекла, которая стерильно упакована в отдельном блистере, стерилизованном посредством этиленоксида.

Микробиологические свойства

Гентамицин

Механизм действия

Гентамицин является аминогликозидным антибиотиком. Точный механизм действия полностью не выяснен, однако очевидно, что препарат подавляет синтез белка в восприимчивых к нему бактериях за счет связывания субъединицы 30S рибосомы бактерии.

Механизм возникновения резистентности

Естественное возникновение резистентности к гентамицину было продемонстрировано у грамотрицательных и грамположительных бактерий. Резистентность к гентамицину может быть вызвана снижением проницаемости клеточных стенок бактерий, изменением места связывания рибосомы или наличием плазмид-опосредованного фактора резистентности, который возникает при конъюгации. Плазмид-опосредованная резистентность позволяет устойчивым бактериям ферментативно изменять препарат путем ацетилирования, фосфорилирования или аденилирования и может передаваться между организмами одного или разных видов. Резистентность к другим аминогликозидам или некоторым другим противомикробным средствам (например, хлорамфениколу, сульфонамидам, тетрациклину) может передаваться на одних и тех же плазидах. Распространенность резистентности для определенных видов может варьироваться в зависимости от региона, поэтому желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Чувствительность

Ниже обобщен спектр чувствительности гентамицина

- Обычно восприимчивые виды
 - Аэробные грамположительные например, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)

- Аэробные грамотрицательные например, *Энтеробактерии*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus spp*, индолположительные (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Виды, которые в случае приобретённой резистентности могут представлять проблему
 - Аэробные грамположительные например, *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Аэробные грамотрицательные например, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, индолотрицательные (*P. mirabilis*)
 - Виды, резистентные виды по своей природе
 - Анаэробные грамположительные например, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*
 - Анаэробные например, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*
- 1 К настоящему времени опубликованные данные отсутствуют. Чувствительность спрогнозирована на основании ранее опубликованных источников, ссылок на литературу и рекомендаций по лечению.
 - 2 Степень резистентности более 50% хотя бы в одном регионе.
 - 3 Уровень резистентности госпитальной флоры ≥ 10%

Ванкомицин

Механизм действия

Ванкомицин – это трициклический гликопептидный антибиотик, выделенный из *Amucolatorpsis orientalis*. Основным способом действия ванкомицина является подавление синтеза стенок клеток. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость мембраны клетки и синтез РНК.

Механизм возникновения резистентности

Перекрестная резистентность между ванкомицином и другими классами антибиотиков отсутствует. Сообщалось о перекрестной резистентности с тейкоплатином. Резистентные к ванкомицину энтерококки (РВЭ) становятся все большей и большей проблемой. Все большей проблемой становится метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, в редких случаях могут быть выделены изоляты со сниженной восприимчивостью к ванкомицину. Распространенность резистентности для определенных видов может варьироваться в зависимости от региона, поэтому желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Чувствительность

Ниже обобщен спектр чувствительности ванкомицина

- Обычно восприимчивые виды
 - *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*
- Виды, которые в случае приобретённой резистентности могут представлять проблему
 - *Enterococcus faecium*
- Виды, резистентные виды по своей природе
 - Грамотрицательные микроорганизмы например, *Микобактерии*, *грибы*

Ингредиенты

43,0 г цементного порошка **COPAL® G+V** содержат:
0,5 г гентамицина (в форме сульфата гентамицина)
2,0 г ванкомицина (в форме гидрохлорида ванкомицина)
Другие ингредиенты: поли(метилметакрилат/метакрилат), циркония диоксид, пероксид бензоила и краситель E141.

20 мл жидкого мономера содержат:
метилметакрилат, диметил-р-толуидин, гидрохинон и краситель E141.

Состав	
Цементный порошок содержит:	
поли(метилметакрилат/метакрилат)	78 %
диоксид циркония	14 %
пероксид бензоила	1 %
сульфат гентамицина	2 %
гидрохлорид ванкомицина	5 %
Мономерная жидкость содержит:	
метилметакрилат	98 %
H ₁₁ -диметил-п-толуидин	2 %

Прочие ингредиенты:

В цементном порошке: хлорофилл VIII (краситель E141)
В мономерной жидкости: хлорофилл VIII (краситель E141) в масляном растворе, гидрохинон
Весовое соотношение мономерной жидкости и цементного порошка составляет 30:70 (в весовых процентах).

Целевое назначение

COPAL® G+V – это рентгенконтрастный, самоотверждаемый, центрирующий полимер, который предназначен для заполнения и/или стабилизации костных полостей и который позволяет долговечно фиксировать эндопротезы суставов. **COPAL® G+V** окрашен в зеленый цвет, чтобы сделать цемент хорошо видимым в хирургическом поле. После размещения в полости кости нагрузка, возникающая в результате движения, передается на кость через покрытие цемента на большую площадь.

Показания

COPAL® G+V предназначен для заполнения, стабилизации и длительной фиксации ревизий эндопротезов суставов в хирургически очищенных полостях костей, которые ранее были инфицированы патогенами, чувствительными к ванкомицину и в случаях, когда цемент, содержащий только гентамицин, считается недостаточным или нежелательным во время одностадийных и двухстадийных процедур замены сустава. **COPAL® G+V** – это цемент для проведения ревизионного лечения, применяемый только в тех случаях, если возбудители, которые вызвали инфекцию, обладают недостаточной чувствительностью по отношению к аминокликозидным антибиотикам или к комбинации из антибиотиков группы

аминогликозидов и группы линкозамидов, содержащихся в ПММА-цементах для проведения ревизионного лечения. Перед использованием **COPAL® G+V** следует установить, обладают ли возбудители инфекции чувствительностью к ванкомицину.

COPAL® G+V не следует применять в инфицированных костных полостях, не прошедших хирургическую чистку. При подозрениях на инфекцию или подтверждении инфекции следует рассмотреть необходимость дополнительной/сопутствующей системной терапии. Использование **COPAL® G+V** при операциях на позвоночнике не было изучено.

Противопоказания

COPAL® G+V не должен использоваться в случаях выявленной гиперчувствительности к гентамицину, другим аминокликозидным антибиотикам, ванкомицину или любым другим ингредиентам костного цемента. **COPAL® G+V** не должен использоваться в случае тяжелой почечной недостаточности. Поскольку не имеется опыта клинического применения **COPAL® G+V** у детей и подростков, его применение у пациентов этой возрастной категории не рекомендуется. **COPAL® G+V** противопоказан для применения на впервые протезируемых имплантах, поскольку в этом случае его применение может увеличить риск развития бактерий, резистентных к ванкомицину.

Целевая популяция

В связи с недостаточным опытом использования не рекомендуется применять **COPAL® G+V** у детей и подростков. Если альтернативные варианты отсутствуют, например при наличии хирургической травмы, ответственность за решение о применении **COPAL® G+V** несет лечащий хирург.

Целевая группа пользователей

Медицинские работники в клинических условиях.

Побочные эффекты

Всегда возможно возникновение типичных для гентамицина и ванкомицина побочных эффектов, поскольку эти вещества содержатся в **COPAL® G+V**.

Гентамицин

- Повреждение слуховых и вестибулярных нервов
- Нефротоксичность
- Редкие случаи парестезии, тетании и мышечной слабости
- Редкие случаи аллергических реакций (экзантема, уртикарная сыпь, анафилактические реакции)
-

Ванкомицин

- Временное или постоянное ухудшение слуха
- Нефротоксичность (редкие случаи нефрита)
- Реакции гиперчувствительности всех степеней тяжести (например, анафилактикоидная реакция, снижение артериального давления, дыхательный дистресс, уртикарная сыпь и зуд)
- Кожная сыпь в верхней части тела (синдром «красной шеи» или синдром «красного человека»)
- Боль и спазмы в мышцах спины и груди
- Редкие случаи изменения показателей крови (например, агранулоцитоз, нейтропения)

Возникновение этих побочных эффектов маловероятно вследствие очень низкого уровня препаратов в сыворотке крови. И гентамицин, и ванкомицин потенциально обладают нефротоксичностью и/или ототоксичностью. Несмотря на то, что риск накопления препаратов низок вследствие низких сывороточных уровней, следует соблюдать осторожность и контролировать уровни гентамицина и ванкомицина у пациентов с нарушенной функцией почек. Это предупреждение также относится к пациентам с ранее имевшимися нервно-мышечными патологиями (например, миастения гравис, болезнь Паркинсона), которых следует тщательно контролировать, особенно если в истории болезни также указана почечная недостаточность.

При применении полиметилметакрилатных костных цементов часто сообщалось о временном снижении артериального давления сразу после имплантации костного цемента и эндопротеза. Описаны редкие случаи, в которых гипотензия сопровождалась анафилаксией, включая анафилактический шок, остановку сердца и внезапную смерть. При использовании полиметилметакрилатных костных цементов наблюдались также следующие нежелательные эффекты: тромбоз, поверхностная инфекция раны, глубокая инфекция раны, легочная эмболия, кровотечения и гематомы, вертлужный бурсит, ослабление фиксации или смещение протеза, отрыв вертела. Другие наблюдаемые побочные эффекты: гетеротрофное образование новой кости, инфаркт миокарда, кратковременная сердечная аритмия, нарушение мозгового кровообращения.

Взаимодействия

В результате введения миорелаксантов и других нервно-мышечных блокаторов действие гентамицина и ванкомицина может усиливаться. Однако вследствие очень низких сывороточных концентраций препаратов это относительно маловероятно у пациентов со здоровыми почками. Вероятность межлекарственного взаимодействия увеличивается пропорционально сывороточным уровням гентамицина и ванкомицина, например, у пациентов с нарушенной функцией почек.

Пациенты, получающие одновременную терапию парентеральными аминогликозидами, в том числе ванкомицином, должны контролироваться в соответствии с клиническими показаниями на предмет кумулятивной токсичности. Следует рассмотреть необходимость измерения сывороточных уровней гентамицина и ванкомицина.

Одновременное применение гентамицина и сильных диуретиков, таких как этакриновая кислота или фуросемид, может усилить ототоксический эффект гентамицина и ванкомицина. Диуретики, вводимые внутривенно, могут усилить токсичность гентамицина и ванкомицина за счет изменения концентраций антибиотиков в сыворотке и тканях.

Предупреждения и меры предосторожности

Жидкий мономер является высокотоксичным и легко воспламеняющимся веществом. Отмечались случаи воспламенения паров мономера в связи с применением устройств для электрокаутеризации на операционном поле вблизи недавно имплантированных костных цементов. Мономер также является сильным растворителем липидов и не должен вступать в прямой контакт с телом.

При обращении с мономером или цементом **COPAL® G+V** необходимо надевать защитные перчатки, обеспечивающие

необходимую защиту от проникновения мономера метилметакрилата в кожу. Подтверждена хорошая защита в течение длительного времени у перчаток, изготовленных из трехслойного полиэтилена, сополимера этиленвинилового спирта, полиэтилена и Витона®/бутила. В целях безопасности рекомендуется надевать две пары перчаток, одну поверх другой, например, надеть стандартные латексные перчатки, контактирующие непосредственно с кожей, и поверх них полиэтиленовые хирургические перчатки. Использование только латексных или полистирол-бутадиеновых перчаток является недостаточным.

Получите подтверждение у своего поставщика перчаток, что перчатки пригодны для работы с **COPAL® G+V**. Пары мономера могут раздражать дыхательные пути и глаза, и могут вызвать поражение печени. Были описаны случаи раздражения кожи в результате контакта с мономером. Производители мягких контактных линз рекомендуют снимать линзы в присутствии повреждающих или раздражающих паров. Поскольку мягкие контактные линзы проницаемы для жидкостей и газов, их не следует надевать в операционном театре при использовании метилметакрилата. Перед использованием **COPAL® G+V** хирург должен быть хорошо осведомлен о его свойствах, обращении и применении во время ревизионной артропластики. Перед использованием хирургу рекомендуется потренироваться в процедуре смешивания, обращения и введения **COPAL® G+V**. Наличие подробных знаний необходимо даже в том случае, если для применения используются системы смешивания и шприцы.

Использование у пациента

Завершение полимеризации происходит в пациенте и является экзотермической реакцией со значительным выделением тепла. Температуры, возникающие во время полимеризации, могут быть выше физиологических температур и на короткое время могут превышать пределы тканевой совместимости. Насколько нам известно, долгосрочный эффект воздействия тепла, сопровождающийся повреждением ткани, не обнаружен.

Артериальное давление, частоту пульса и дыхания следует тщательно контролировать во время и сразу после введения костного цемента. Любые значимые изменения жизненно важных показателей должны быть незамедлительно устранены с применением надлежащих мер. Когда **COPAL® G+V** используется для фиксации в операции тотального эндопротезирования колена, проксимальная часть костно-мозговой полости бедренной кости и вертлужной впадины должны быть тщательно очищены, аспирированы и высушены непосредственно перед размещением костного цемента. Чтобы снизить чрезмерное повышение давления во внутритканевом пространстве во время имплантации протеза, желательно обеспечить сброс давления путем всасывающего дренажа для внутритканевого пространства. В случае легочных или сердечно-сосудистых осложнений необходимо контролировать объем крови и его возможное увеличение. В случае острой дыхательной недостаточности должны быть приняты анестезиологические меры.

Беременность и грудное вскармливание

Имеется недостаточно данных об использовании гентамицина и ванкомицина у беременных или кормящих грудью женщин, чтобы оценить возможный риск для здоровья.

Известно, что гентамицин и ванкомицин проникают через плаценту. У животных ни гентамицин, ни ванкомицин в высоких дозах не вызвали пороков развития несмотря на токсическое действие на беременных самок. Ограниченный опыт применения у человека не указывает на наличие повышенного риска пороков развития. Ототоксичность и нефротоксичность являются потенциальными опасностями для плода, однако они не были подтверждены клинически. Случаи необратимой, двусторонней, врожденной потери слуха были зарегистрированы у детей после пренатального контакта со стрептомицином. Гентамицин и ванкомицин в небольших количествах проникают в грудное молоко и попадают в организм ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Вследствие повышенной кишечной проницаемости у новорожденных нельзя исключать накопления и токсического воздействия этих препаратов. На основании представленных данных при использовании COPAL® G+V во время беременности и грудного вскармливания польза для матери должна быть взвешена относительно потенциального риска для ребенка.

Несовместимость

Водные растворы (например, содержащие антибиотики) не должны добавляться к костному цементу, поскольку это окажет значительное отрицательное воздействие на прочность цемента.

Дозировка и приготовление

После смешивания цементного порошка с жидким мономером образуется быстро затвердевающая пластичная паста, которую вводят в полости костей для целей фиксации и/или заполнения.

COPAL® G+V окрашен в зеленый цвет, чтобы сделать цемент хорошо видимым в хирургическом поле.

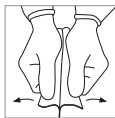
Дозу готовят путем смешивания всего содержимого пакета с цементным порошком и всего объема жидкого мономера в ампуле. Необходимое количество цементной пасты зависит от конкретного хирургического вмешательства и от применяемого метода.

Перед началом операции должна быть доступна хотя бы одна дополнительная доза COPAL® G+V. Каждую дозу готовят отдельно. На практике очень редко возникают случаи, когда для одной имплантации требуется более четырех предварительно подготовленных единиц дозы. Даже при этих дозах ожидается, что сывороточный уровень гентамицина будет минимальным. Производить замешивание в стерильных условиях.

Нестерильный защитный пакет из алюминиевой фольги, внешний пакет из полиэтилена и бумаги (снаружи нестерилизован) и блистерная упаковка ампулы (снаружи также нестерильна) должны быть удалены ассистентом, помогающим обеспечивать стерильность. Поместите стерильный пакет из полиэтилена и бумаги и ампулу на стерильный стол, сохраняя асептические условия. Откройте пакет из полиэтилена и бумаги и ампулу в стерильных условиях.

Для предотвращения контаминации цемента стеклянными фрагментами не следует открывать ампулу над смесительным устройством.

Открытие в условиях стерильности:



Клапаны для вскрытия в верхней части пакета помогают отделить пленку от бумаги.

Для того чтобы максимально захватить клапаны для вскрытия, бумагу/ пленку следует удерживать между большим, указательным и средним пальцами.

Для захвата пленки и бумаги использовать всю поверхность большого пальца. Отделять пленку от бумаги равномерно с каждой стороны.

Апликация

Смешивание может быть выполнено вручную или в вакуумной системе смешивания. Вакуумное смешивание является составной частью современной процедуры цементирования.

Время смешивания, обработки и отверждения COPAL® G+V указано в схеме в конце инструкции по применению. Обратите внимание, что эти данные приведены только в качестве справочных показателей, поскольку время работы и отверждения зависят от температуры и влажности. Таким образом, важна температура окружающей среды, например, цементного порошка, жидкого мономера, системы смешивания, стола и рук.

Смешивание вручную

Вскройте ампулу, вылейте жидкий мономер в сосуд для смешивания и добавьте весь цементный порошок. Затем тщательно перемешайте в течение 30 секунд. В результате должна получиться однородная паста зеленого цвета, с которой можно работать и которая больше не прилипает к резиновым перчаткам. Время нанесения зависит от температуры материала и от комнатной температуры. Чтобы обеспечить достаточную фиксацию, протез следует ввести и удерживать в течение временных рамок, допустимых для работы, до полного отверждения костного цемента. Пока цемент еще мягкий, удалите любые его излишки.

Если во время операции требуется дополнительное количество цемента, можно смешать другой пакет цементного порошка и ампулу с жидким мономером, как описано выше, и полученное, подпадающее формированию соединение следует нанести на уже нанесенный цемент до отверждения последнего. Всегда смешивайте полный объем содержимого пакета с полным объемом жидкого мономера в ампуле.

Вакуумная система смешивания

Чтобы получить костный цемент с пониженной пористостью, цементный порошок и жидкий мономер смешивают под вакуумом. Для этой цели должна быть использована герметичная система смешивания, обеспечивающая достаточно быстрое возникновение вакуума в сосуде для смешивания (абсолютное давление примерно 200 мбар). При вакуумном смешивании время перемешивания (30 секунд) такое же, как и при смешивании без использования вакуума. Подробнее о методике смешивания см. в инструкции по используемой системе смешивания.

Хранение

Хранить при температуре не выше 25 °C (77 °F).

Срок годности/стерильность

Срок годности указан на складной коробке, защитном пакете из алюминиевой фольги и внутреннем пакете. Запрещается использовать **COPAL® G+V** после истечения указанного срока годности. Мономер стерилизован в ампуле методом фильтрации. Ампула упакована в блистерную упаковку, стерилизованную газообразным этиленоксидом. Цементный порошок **COPAL® G+V** стерилизован гамма-излучением. Содержимое неиспользованного, открытого или поврежденного пакета не подлежит повторной стерилизации и должно быть утилизировано. Запрещается использовать **COPAL® G+V**, если цементный порошок имеет отчетливо различимый желтый цвет.

Утилизация

Отдельные компоненты костного цемента, затвердевший костный цемент, а также (неочищенный) упаковочный материал следует утилизировать в соответствии с местными ведомственными предписаниями. Утилизировать полимерный компонент в авторизованном центре утилизации отходов. Жидкий компонент подлежит выпариванию под вытяжным колпаком или абсорбции с помощью инертного материала с последующим перемещением в подходящий контейнер для утилизации.

Vlastnosti a zloženie

Kostný cement **COPAL® G+V** je rýchlotvrdnúca cementová živica na báze polymetylmakrylátu pre ortopedickú chirurgiu, obsahujúci oxid zirkoničitý ako kontrastné médium. Pridanie antibiotík gentamicínu a vancomycínu poskytuje ochranu pred infekciou v dôsledku kontaminácie vytvrdneného cementu a príslušného tkaniva s patogénnymi citlivými na gentamicín a/alebo vancomycín.

Balenie prípravku **COPAL® G+V** obsahuje jedno vrecko s cementovým práškom, do ktorého boli pridané antibiotiká, a jednu ampulu tekutého monoméru pre vytvorenie živice. Práškový cement je sterilne balený. Vonkajšie, nesterilné ochranné vrecko z hliníka obsahuje polyetylénové papierové vrecko, ktoré je zvnútra sterilné. V ňom sa nachádza ďalšie sterilné polyetylénové papierové vrecko obsahujúce práškový cement. Obe polyetylénové papierové vrecká boli sterilizované žiarením gama. Ampulka z hnedého skla so sterilne filtrovaným tekutým monomérom je takisto sterilne zabalená v samostatnom pretačovacom balení sterilizovanom etylénoxidom.

Mikrobiologické vlastnosti

Gentamicín

Mechanizmus účinku

Gentamicín je aminoglykozidové antibiotikum. Hoci presný mechanizmus účinku nie je zatiaľ celkom objasnený, zdá sa, že liek inhibuje syntézu proteínov u citlivých baktérií väzbou subjednotky 30S bakteriálneho ribozómu.

Mechanizmus rezistencie

Prirodzená a výsledná rezistencia proti gentamicínu bola preukázaná u gramnegatívnych aj grampozitívnych baktérií. Vzhľadom ku zníženej permeabilite bakteriálnej bunkovej steny, zmene v ribozomálnom väzobnom mieste alebo prítomnosti plazmidom sprostredkovanej rezistencie, môže byť rezistencia proti gentamicínu faktorom, ktorý sa získa konjugáciou. Plazmidom sprostredkovaná rezistencia umožňuje rezistentným baktériám enzymaticky pozmeniť liek acetyláciou, fosforyláciou alebo adenyláciou a tieto baktérie sa môžu prenášať medzi organizmami rovnakého alebo iného druhu. Rezistencia proti iným aminoglykozidom a niekoľkým ďalším antiinfektívom (napr. chloramfenikol, sulfónamidy, tetracyklín) sa môžu prenášať na rovnakom plazmide. Prevalencia rezistencie sa môže geograficky líšiť u vybraných druhov a najmä pri liečbe závažných infekcií sa požadujú lokálne informácie o rezistencii.

Spektrum účinkov

Nižšie je zosumarizované spektrum účinkov Gentamicínu.

- Bežne citlivé druhy
 - Aeróbné grampozitívne napr. *Staphylococcus aureus* (citlivé na meticilín)
 - Aeróbné gramnegatívne napr. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indolpozitívne (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Druhy, ktoré by mohli byť pri získanej rezistencii problémom
 - Aeróbné grampozitívne napr. *Staphylococcus aureus* (rezistentné voči meticilínu), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aeróbné gramnegatívne napr. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indolnegatívne (*P. mirabilis*)
- Prirodzene rezistentné druhy
 - Anaeróbné grampozitívne napr. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaeróbné napr. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ V publikáciách nie sú k dispozícii aktuálne údaje. Citlivosť možno nájsť v starších zdrojoch, referenciách a odporúčaniach pre liečbu.
- ² Stupeň rezistencie viac ako 50 % aspoň v jednom regióne.
- ³ Uroveň rezistencia na JIS $\geq 10\%$

Vancomycín

Mechanizmus účinku

Vancomycín je tricyklické glykopeptické antibiotikum odvodené z *Amiclatopsis orientalis*. Primárnym mechanizmom účinku vancomycínu je inhibícia syntézy bunkovej steny. Okrem toho môže vancomycín zmeniť permeabilitu bunkovej membrány a syntézu RNA.

Mechanizmus rezistencie

Medzi vancomycínom a inými triedami antibiotík nie je žiadna skřížená rezistencia. Bola hlásená skřížená rezistencia voči teicoplanínu. Stále väčší problém predstavujú enterokoky rezistentné voči vancomycínu (VREs). *Staphylococcus aureus* rezistentný voči meticilínu je stále väčším problémom a vzácné sa môžu vyskytnúť izoláty so zníženou citlivosťou na vancomycín. Prevalencia rezistencie sa môže geograficky líšiť u vybraných druhov a najmä pri liečbe závažných infekcií sa požadujú lokálne informácie o rezistencii.

Spektrum účinkov

Nižšie je zosumarizované spektrum účinkov Vancomycínu.

- Bežne citlivé druhy
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Druhy, ktoré by mohli byť pri získanej rezistencii problémom
 - *Enterococcus faecium*
- Prirodzene rezistentné druhy
 - Gramnegatívne mikroorganizmy napr. Mykobaktérie, plesne

Obsahové látky

43,0g cementového prášku **COPAL®G+V** obsahuje:
0,5g gentamicínu (vo forme gentamicínsulfátu)
2,0g vancomycínu (vo forme vancomycínhydrochloridu)
Ďalšie zložky: poly(metylmetakrylát/metakrylát), oxid zirkoničitý, benzoylperoxid a farbivo E141.

20ml tekutého monoméru obsahuje:
metylmetakrylát, dimetyl-p-toluidín, hydrochinón a farbivo E141.

Zloženie	
Cementový prášok obsahuje:	
poly- (metylakrylát, metylmetakrylát)	78 %
oxid zirkoničitý	14 %
benzoylperoxid	1 %
sulfát gentamicínu	2 %
hydrochlorid vancomycínu	5 %
Tekutý monomér obsahuje:	
metylmetakrylát	98 %
N,N-dimetyl-p-toluidín	2 %

Iné zložky:

V cementovom prášku: chlorofyl VIII (farbivo E141)
V tekutom monomére: Chlorofyl VIII (farbivo E141)
v olejnatom roztoku, hydrochinón
Hmotnostný pomer tekutého monoméru a cementového prášku predstavuje 30 až 70 hmotnostných percent.

Účel použitia

COPAL®G+V je röntgenpozitívna, samotvrdnúca cementová živica, ktorá je určená na plnenie a/alebo stabilizáciu kostných dutín a umožňuje permanentnú fixáciu kĺbových endoprotéz. **COPAL®G+V** je sfarbený nazeleno, aby bol v operačnom poli dobre viditeľný. Po vytvrdnutí v kostnej dutine sa zatažové sily vznikajúce pri pohybu prenesú cez cementovú vrstvu na okolitý povrch.

Indikácie

COPAL®G+V je indikovaný na vyplnenie, stabilizáciu alebo trvalú fixáciu revízných kĺbových endoprotéz v chirurgicky čistých kostných dutinách, ktoré boli predtým infikované patogénnymi citlivými na vancomycín, a kedy cement obsahujúci iba gentamicín je považovaný za nedostatočný alebo nevhodný pri procedúrach jednostupňovej či dvojestupňovej náhrady.

COPAL®G+V je revízny cement, ktorý by sa mal používať iba vtedy, keď pôvodcovia zapríčiňujúci infekciu nie sú dostatočne citliví voči aminoglykozidovým antibiotikám alebo kombináciám aminoglykozidových a lincosamidových antibiotík obsahujúcim v revíznych cementoch PMMA.

Pred použitím revízneho cementu **COPAL®G+V** treba zistiť, že pôvodcovia zapríčiňujúci infekciu sú citliví na Vancomycín. **COPAL®G+V** by sa nemal používať v infikovaných kostných kavitách, skôr než boli chirurgicky vyčistené. V prípade podozrenia na infekciu alebo v prípade dokázanej infekcie by sa mala zobrať do úvahy dodatočná/spríevodná systematická liečba.

COPAL®G+V nebol hodnotený s ohľadom na operácie chrčtbe.

Kontraindikácie

COPAL®G+V sa nesmie použiť v prípade známej precitlivenosti na gentamicín, iné aminoglykozidové antibiotiká, vancomycín alebo iné zložky kostného cementu.

COPAL®G+V sa nesmie použiť v prípade ťažkej obličkovej nedostatočnosti.

Vzhľadom k tomu, že neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním u detí a mladistvých, neodporúča sa

COPAL®G+V u nich používať.

COPAL®G+V je kontraindikovaný u pacientov s primárnymi protetickými implantátmi, pretože môže zvýšiť riziko vzniku baktérií rezistentných voči vancomycínu.

Cieľová populácia

Keďže existuje len málo dôkazov u detí a dospievajúcich, neodporúča sa použitie **COPAL®G+V**.

Ak nie je iná možnosť, napríklad pri chirurgickej traume, rozhodnutie o použití **COPAL®G+V** je na ošetrojúcom chirurgovi.

Cieľová skupina používateľov

Odborný zdravotnícky personál v klinickom prostredí.

Vedľajšie účinky

Gentamicín a vancomycín obsiahnuté v prípravku **COPAL®G+V** vždy môžu vyvolať vedľajšie účinky typické pre tieto látky.

Gentamicín

- Poškodenia auditórnych a vestibulárnych nervov
- Nefrotoxicita
- Zriedkavé prípady parestézie, tetanie a svalovej slabosti
- Zriedkavé prípady alergických reakcií (exantém, urtikária, anafylaktické reakcie)

Vancomycín

- Dočasné alebo trvalé poškodenie sluchu
- Nefrotoxicita (zriedkavé prípady nefritídy)
- Hypersenzitívne reakcie so všetkými stupňami závažnosti (napr. anafylaktoidná reakcia, vrátane poklesu krvného tlaku, dýchacích ťažkostí, urtikárie a svrbenia)
- Kožné vyrážky na hornej časti tela (syndróm "červeného krku" alebo "červeného muža")
- Bolesť a kŕče v svaloch chrčtba a hrudníka
- Zriedkavé prípady zmien krvného obrazu (napr. agranulocytóza, neutropénia)

Vzhľadom na dosiahnuté veľmi nízke sérové hladiny je výskyt týchto vedľajších účinkov nepravdepodobný.

Gentamicín aj vancomycín sú potenciálne nefrotoxicke a/alebo ototoxické. Hoci je vzhľadom k nízkym sérovým hladinám riziko kumulácie nízke, je potrebné dávať pozor a hladiny gentamicínu a vancomycínu by sa mali u pacientov s obmedzenou funkciou obličiek monitorovať. To isté platí u pacien-

tov s predchádzajúcimi neuromuskulárnymi poruchami (napr. myashtenia gravis, Parkinsonova choroba), ktorí by mali byť starostlivo sledovaní, najmä ak sa u nich v anamnéze tiež vyskytuje obličková nedostatočnosť.

V prípade polymetylmakrylátových kostných cementov sú pomerne časté správy o prechodnom poklese krvného tlaku bezprostredne po implantácii kostného cementu a endoprotézy. Boli popísané zriedkavé prípady hypotenzie spravidlanej anafylaxiou, vrátane anafylaktického šoku, vytláčením srdca a náhlej smrti. Pri použití polymetylmakrylátových kostných cementov boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky: tromboflebitída, povrchná infekcia rany, hlboká infekcia rany, pľúcna embólia, krvácanie a hematómy, trochanterická burzitída, uvoľnenie alebo posunutie protézy, vytlačenie trochantera. Ďalšie pozorované vedľajšie účinky: heterotopická tvorba novej kostnej hmoty, infarkt myokardu, krátke srdcové arytmie, cerebrovaskulárna príhoda.

Interakcie

Podaním svalových relaxancií a éteru sa môžu zintenzívniť neuromuskulárne blokacie vlastnosti gentamicínu a vancomycínu. Pravda, vzhľadom na veľmi nízke sérové hladiny je to relatívne nepravdepodobné, najmä u pacientov so zdravotnými obličkami. Pravdepodobnosť interakcií narastá v pomere k sérovým hladinám gentamicínu a vancomycínu, najmä u pacientov s obmedzenou funkciou obličiek.

U pacientov, ktorí sú súčasne liečení parenterálnymi aminoglykozidmi a vancomycínom, je potrebné sledovať kumulatívnu toxicitu podľa klinickej indikácie. Malo by sa zväziť sledovanie sérových hladín gentamicínu a vancomycínu. Súčasné podávanie gentamicínu a silných diuretik, ako je kyselina etakrynová alebo furosemid, môžu zosilniť ototoxický účinok gentamicínu a vancomycínu. Diuretiká podávané intravenózne môžu zmenou koncentrácie antibiotík v sére a tkanive zvýšiť toxicitu gentamicínu a vancomycínu.

Upozornenia a bezpečnostné opatrenia

Tekutý monomér je vysoko prchavý a horľavý. Bol nahlásený prípad vznietenia výparov monomérov v dôsledku elektrokauterizačných pomôcok v operačnom poli v blízkosti čerstvo implantovaných kostných cementov. Monomér je tiež silné rozpúšťadlo lipidov, a preto by sa nemal dostať do priameho kontaktu s telom.

Pri manipulácii s monomérom alebo cementom COPAL®G+V je v každom prípade nutné použiť ochranné rukavice, ktoré zabezpečujú potrebnú ochranu pred vniknutím metylmetakrylátu monomérom do kože. Dobrú ochranu po dlhšiu dobu poskytujú rukavice vyrobené z troch vrstiev – polyetylénu, kopolyméru etylén-vinylalkohol, polyetylénu – a rukavice Viton®butyl. Z bezpečnostných dôvodov sa odporúča používať dva páry rukavíc, t.j. navliecť si na spodný pár štandardných chirurgických rukavíc z latexu ďalší pár chirurgických rukavíc z polyetylénu. Použitie samotných latexových alebo polystyrén-butadiénových rukavíc nepostačuje.

Požiadajte, prosím, vášho dodávateľa rukavíc, aby vám potvrdil, že sa dané rukavice hodia k použitiu s cementom COPAL®G+V. Výpary monoméru môžu podráždiť dýchacie cesty a oči a môžu spôsobiť aj poškodenie pečene. Boli popísané podráždenia kože vyvolané jej stykom s monomérom. Výrobcovia mäkkých kontaktných šošoviek odporúčajú, aby ich používatelia odstránili z miesta, v ktorom sa nachádzajú

škodlivé alebo dráždivé výpary. Keďže kontaktné šošovky sú priepustné pre tekutiny a plyny, nemali by sa na operačnom sále používať pri manipulácii s metylmetakrylátom.

Pred použitím prípravku COPAL®G+V by sa mal chirurg dôkladne oboznámiť s jeho vlastnosťami, manipuláciou a aplikáciou počas revízie artroplastiky. Chirurgovi sa odporúča, aby si celú procedúru miešania, manipulácie a zavedenia prípravku COPAL®G+V pred použitím precvičil. Podrobné poznatky sú tiež potrebné u miešacích systémov a striekačiek používaných na aplikáciu cementu.

Použitie pri výkone na pacientovi

Polymerizácia prebieha v pacientovi vo forme exotermickej reakcie so značným uvoľňovaním tepla. Teploty vyskytujúce sa počas polymerizácie môžu byť vyššie než fyziologické teploty a krátkodobu sa môžu zvýšiť nad hodnotu zaručujúcu kompatibilitu s tkanivom. Vyššie našich poznatkov dlhodobý účinok vytváraného tepla spolu s následným poškodením tkaniva nie je známy.

Počas zavádzania kostného cementu a bezprostredne po ňom sa musí starostlivo sledovať krvný tlak, tep a dýchanie. Každá významná zmena týchto vitálnych funkcií sa musí neodkladne eliminovať vhodným opatrením. Pri použití cementu COPAL®G+V na fixáciu pri celkovej bedrovej endoprotéze je treba proximálnu časť medulárneho kanála femuru a acetabulu starostlivo vyčistiť, aspirovať a vysušiť tesne pred vložením kostného cementu. Za účelom zníženia zvýšeného tlaku vo vnútrokostnom priestore počas implantácie protézy je vhodné znížiť tlak pomocou odsávacej drenáže na vnútrokostný priestor. V prípade pulmonálnych alebo kardiovaskulárnych komplikácií je potrebný dohľad a prípadne zvýšenie krvného objemu. Pri akútnej respiračnej nedostatosti je nutné aplikovať anestéziologické opatrenia.

Tehtenstvo a dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne postačujúce údaje o použití gentamicínu a vancomycínu u tehotných žien, ktoré by umožnili vyhodnotiť možné ohrozenie zdravia. O gentamicínu a vancomycínu vieme, že prestupujú placentou. U zvierat nevytváral gentamicín ani vancomycín štrukturálne malformácie napriek materskej toxicite o vysokých dávkach.

Obmedzené skúsenosti u ľudí nepokazujú na zvýšené riziko štrukturálnych malformácií.

Otoxicita a nefrotoxicita u plodu sú potenciálnym rizikom, avšak toto nebolo klinicky potvrdené. U niektorých detí, ktoré boli prenátálne exponované streptomycínu, bola zaznamenaná ireverzibilná, obojstranná vrodená strata sluchu. Gentamicín a vancomycín sa v malých množstvách vylučujú materským mliekom a absorbujú dojčeným dieťaťom.

Vzhľadom na zvýšenú intestinálnu permeabilitu u novorodencov nemožno vylúčiť akumuláciu a toxicitu. Vzhľadom k týmto údajom by sa pred použitím prípravku COPAL®G+V počas tehotenstva a dojčenia mali zväziť výhody pre matku oproti potenciálnemu riziku pre dieťa.

Incompatibility

Do kostného cementu sa nesmú prmiešať vodné roztoky (obsahujúce napr. antibiotiká), nakoľko tieto podstatne zhoršujú pevnosť cementu.

Dávkovanie a príprava

Po zmiešaní cementového prášku s tekutým monomérom vznikne rýchlotvrdnúca cestovitá hmota, ktorá sa zavedie do kostných dutín za účelom ukotvenia a/alebo plnenia.

COPAL®G+V je sfarbený nazeleno, aby bol v operačnom poli dobre viditeľný.

Jedna dávka sa pripraví zmiešaním celého obsahu jedného vrecka s cementovým práškom so všetkou monomérovou tekutinou v ampule. Potrebné množstvo cementovej hmoty závisí od konkrétneho operačného zákroku a od použitej techniky.

Pred začiatkom operácie by malo byť k dispozícii aspoň jedno rezervné balenie prípravku **COPAL®G+V**. Každá dávka sa musí pripraviť oddelene. V praxi sa pre jednu implantáciu len veľmi zriedka vyžadujú viac ako štyri nadávkované jednotky. Aj pri týchto dávkach sa dajú očakávať len minimálne sérové hladiny gentamicínu a vancomycínu. Miešanie vykonávajte v sterilných podmienkach.

V sterilnom prostredí otvorte nesterilný hliníkový ochranný obal, vonkajšie vrecko z polyetylénu a papiera (vonkajšia strana je nesterilná) a blistrové balenie s ampulami (vonkajšia strana je nesterilná). Za aseptických podmienok položte sterilné vrecko z polyetylénu a papiera a ampulu na sterilný stôl. Za sterilných podmienok otvorte vrecko z polyetylénu a papiera a ampulu.

Neotvárajte ampulu nad miešacím systémom, aby sa zabránilo kontaminácii cementu kúskami skla.

Otváranie v sterilných podmienkach:



Otváracie uzávery v hornej časti vrecka umožňujú jednoducho odpojiť PE fóliu od papiera.

Aby ste dokázali uchopiť čo najväčšiu časť otváracích uzáverov, bočnú stranu papiera/PE fólie uchopte medzi palec, ukazovák a prostredník.

Na uchopenie PE fólievej a papierovej strany využite celý plochu palca a každú zo strán rovnomerne oddeľte.

Aplikácia

Miešanie je možné vykonávať ručne alebo vo vákuový miešací systém. Miešanie vo vákuu je považované za neoddeliteľnú súčasť modernej techniky cementovania.

Doby miešania, spracovania a vytvrdnutia cementu **COPAL®G+V** môžete odčítať zo zobrazenia uvedeného na konci návodu na použitie. Vezmite prosím na vedomie, že tieto hodnoty sú len orientačné, pretože čas spracovania a vytvrdenia závisí na teplote a vlhkosti, pričom je dôležitá aktuálna teplota okolia, napr. pre cementový prášok, tekutý monomér, miešací systém, pracovný stôl a ruky.

Miešanie rukou

Otvorte ampulu, nalejte tekutý monomér do miešacej nádoby a pridajte všetok cementový prášok. Potom riadne premiešajte po dobu 30 sekúnd. Výsledkom je homogénna, zelená cestovitá hmota, ktorú možno spracovať, keď sa už nelepi na gumové rukavice. Doba aplikácie závisí od teploty materiálu a izbovej teploty. Pre zabezpečenie dostatočnej fixácie protézy je treba dosiahnuť a držať sa v časovom rozmedzí pre spracovanie, dokiaľ kostný cement úplne nevytvrdne. Odstráňte všetok prebytočný cement, kým je ešte mäkký. Ak potrebujete ďalší cement počas operácie, môžete vziať ďalšie vrecko s cementovým práškom a zmiešať s ampulou tekutého monoméru ako je popísané vyššie a výslednú tvárnu zmes pridajte k už aplikovanému cementu pred tým, než dôjde k zatvrdnutiu dodatočne prídavaného cementového prášku. Vždy zmiešajte celý obsah vrecka s celým obsahom ampule tekutého monoméru.

Vákuový miešací systém

Pre získanie kostného cementu so zníženou pórovitosťou sa cementový prášok a tekutý monomér miešajú vo vákuu. Za týmto účelom sa musí použiť vzduchotesný miešací systém, aby sa v miešacej nádobe rýchlo vytvorilo dostatočné vákuum (absolútny tlak približne 200 mbar). Doba miešania vo vákuu (30 sekúnd) je rovnaká ako miešanie bez použitia vákuu. Podrobnosti o technike miešania nájdete v návode na použitie miešacieho systému.

Skladovanie

Neskladujte ani neuchovávajte pri teplotách vyšších ako 25°C (77°F).

Trvanlivosť/sterilita

Dátum expirácie je uvedený na skladačke, ochrannom hliníkovom vrecku a vnútornom vrecku.

COPAL®G+V nepoužívajte po uplynutí uvedeného dátumu. Monomér je sterilizovaný filtráciou v ampule, ktorá je zabalená do blistrového obalu sterilizovaného etylénoxidom. Cementový prášok **COPAL®G+V** je sterilizovaný gama žiarením. Obsah nepoužitých, ale otvorených alebo poškodených balení sa nesmie resterilizovať a musí sa preto zlikvidovať do odpadu. Ak je cementový prášok výrazne sfarbený dožltá, **COPAL®G+V** už nepoužívajte.

Likvidácia

Jednotlivé komponenty kostného cementu, vytvrdený kostný cement, ako aj (nevyčistený) obalový materiál musia byť zlikvidované podľa nariadení lokálnych úradov. Polymérový komponent zlikvidujte v autorizovanom zariadení na likvidáciu odpadu. Tekutý komponent je potrebné nechať odpariť pod dobre vetraným digestorom alebo nechať absorbovať inertným materiálom a potom ho prepraviť vo vhodnej nádobe na likvidáciu.

Lastnosti in sestava

Kostni cement **COPAL® G+V** je cementna smola za ortopedske posege na osnovi polimetilmetakrilata, ki se hitro strjuje, in vsebuje kontrastno sredstvo cirkonijev dioksid. Dodana antibiotika gentamicin in vankomicin zagotavljata zaščito pred okužbami zaradi kontaminacije strjenega cementa in okoliškega tkiva z mikrobi, občutljivimi na gentamicin in/ali vankomicin.

Pakiranje cementa **COPAL® G+V** vsebuje eno vrečko cementnega praška, ki sta mu bila dodana antibiotika, in eno ampulo monomernih tekočin za izdelavo smole.

Cementni prašek je pakiran sterilno. Zunanja nesterilna zaščitna ovojnina iz aluminija vsebuje vrečko iz polietilena in papirja, ki je znotraj sterilna. V njej je še ena sterilna vrečka iz polietilena in papirja, ki vsebuje cementni prašek. Obe vrečki iz polietilena in papirja sta sterilizirani z gama obsevanjem. Steklena ampula jantarne barve vsebuje monomerno tekočino, sterilizirano s filtracijo, in je posebej zapakirana v posamični pretisni omot, steriliziran z etilenoksidom.

Mikrobiološke lastnosti

Gentamicin

Mehanizem delovanja

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik. Čeprav natančnega mehanizma delovanja niso povsem pojasnili, kaže, da zdravilo zavira sintezo beljakovin pri občutljivih bakterijah, z vezavo pomenot 30S bakterijskega ribosoma.

Mehanizem odpornosti

Naravna in posledična odpornost na gentamicin je bila dokazana za gramnegativne in grampozitivne bakterije. Odpornost na gentamicin je lahko posledica zmanjšane prepustnosti sten bakterijskih celic, spremembe mesta ribosomne vezave ali prisotnosti dejavnikov odpornosti, pri kateri posreduje plazmid, ki je pridobljena s konjugacijo. Odpornost, pri kateri posreduje plazmid, omogoča odpornim bakterijam, da encimsko spremenijo zdravilo z acetilacijo, fosforilacijo ali adenilacijo in se lahko prenaša med organizmi iste ali drugačne vrste. Odpornost na druge aminoglikozide in številna druga antiinfekcijska sredstva (npr. kloramfenikol, sulfonamidi, tetraciklin) se lahko prenese na enak plazmid. Prevalenca odpornosti se lahko za izbrane vrste geografsko razlikuje, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb.

Spekter učinkovitosti

Spodaj je povzet spekter učinkovitosti gentamicina.

- Pogosto dovzetne vrste
 - Aerobne grampozitivne npr. *Staphylococcus aureus* (občutljiv na meticilin)
 - Aerobne gramnegativne npr. *Enterobacter*, *Escherichia coli*², *Klebsiella*, *Proteus* spp., indol-pozitiven (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Vrste, ki bi lahko predstavljale težavo pri povečanem upor
 - Aerobne grampozitivne npr. *Staphylococcus aureus* (odporen na meticilin), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobne gramnegativne npr. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indol-negativen (*P. mirabilis*)
 - Inherentno odporne vrste
 - Aerobne grampozitivne, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobne npr. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ V literaturi ni na voljo posodobljenih podatkov. Preobčutljivost je pričakovana glede na starejše vire, reference in priporočila za zdravljenje.
- ² Stopnja odpornosti več kot 50% v vsaj eni regiji.
- ³ Raven odpornosti ICU $\geq 10\%$

Vankomicin

Mehanizem delovanja

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik, pridobljen iz organizma *Amycolatopsis orientalis*. Primarni način delovanja vankomicina je zaviranje sinteze celične stene. Vankomicin lahko poleg tega spremeni propustnost celične membrane in sintezo RNA.

Mehanizem odpornosti

Med vankomicinom in drugimi razredi antibiotikov ni križe odpornosti. Poročali so o križni odpornosti na teikoplanin. Na vankomicin odporni enterokoki (VRE) postajajo vedno večji problem. Na meticilin odporna bakterija *Staphylococcus aureus* postaja vedno večji problem, pojavijo pa se lahko redki izolati z zmanjšano dovzetnostjo na vankomicin. Prevalenca odpornosti se lahko za izbrane vrste geografsko razlikuje, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb.

Spekter učinkovitosti

Spodaj je povzet spekter učinkovitosti vankomicina.

- Pogosto dovzetne vrste
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Vrste, ki bi lahko predstavljale težavo pri povečanem upor
 - *Enterococcus faecium*
- Inherentno odporne vrste
 - Gramnegativni mikroorganizmi npr. Mikobakterija, glivice

Sestavine

43,0g cementnega praška **COPAL®G+V** vsebuje:
0,5g gentamicina (v obliki gentamicinijevega sulfata)
2,0g vankomicina (v obliki vankomicin hidroklorida)
Druge sestavine: poli(metil metakrilat/metakrilat), cirkonijev dioksid, benzoil peroksid in barvilo E141.

20ml tekočega monomerja vsebuje:
metilmetakrilata, dimetil-p-toluidin, hidrokinon in barvilo E141.

Sestava	
Cementni prašek vsebuje:	
poli(metilakrilat, metilmetakrilat)	78 %
cirkonijev dioksid	14 %
benzoilperoksid	1 %
gentamicinijev sulfat	2 %
vankomicinijev hidroklorid	5 %
Tečki monomer vsebuje:	
metilmetakrilat	98 %
N,N-dimetil-p-toluidin	2 %

Druge sestavine:

V cementnem prašku: klorofil VIII (barvilo E141)
V tekočem monomeru: klorofil VIII (barvilo E141)
v oljni raztopini, hidrokinon
Masno razmerje med tekočim monomerom in cementnim praškom je od 30 do 70 masnih odstotkov.

Namenska uporaba

Cement **COPAL®G+V** je radiopacna, samostrjujoča, cementna smola, ki se uporablja za polnjenje in/ali stabilizacijo kostnih votlin in omogoča trajno pritrditve sklepnih endoprotez.
Cement **COPAL®G+V** je obarvan zeleno, da je cement jasno prepoznaven na kirurškem polju. Po vnosu v kostno votlino se polnilne sile, ki nastanejo zaradi gibanja, prenesejo na kost v obliki velikopovršinskega cementnega premaza.

Indikacija

Cement **COPAL®G+V** je indiciran za polnjenje, stabilizacijo ali trajno pritrditve revizijske sklepne endoproteze v kirurško očiščenih kostnih votlinah, ki so bile predhodno okužene z mikrobi, občutljivimi na vankomicin, vendar le, če je cement, ki vsebuje gentamicin, nezadosten ali nezaželen v nadomestitvenih enostopenjskih ali dvostopenjskih postopkih.
COPAL®G+V je cement za revizijo, ki se ga uporablja le, če običajni povzročitelji infekcij niso dovolj občutljivi za aminoglikozidne antibiotike ali kombinacije aminoglikozidnih in linkozamidnih antibiotikov v cementih za revizijo PMMA. Pred uporabo cementa **COPAL®G+V** morate zagotoviti, da so običajni povzročitelji infekcij občutljivi proti vankomicinu. **COPAL®G+V** se ne sme uporabljati v okuženih kavitetah v

kosteh, ki pred tem niso bile kirurško očiščene. V primeru suma na okužbo ali v primeru očitne okužbe je treba razmisliti o uporabi dodatnega/spremljevalnega systemskega zdravljenja. Cementa **COPAL®G+V** niso ocenili glede delovanja na hrbtnico.

Kontraindikacije

Cementa **COPAL®G+V** ni dovoljeno uporabljati v primeru znane preobčutljivosti na gentamicin, druge aminoglikozidne antibiotike, vankomicin ali druge sestavine kostnega cementa. Cementa **COPAL®G+V** ni dovoljeno uporabljati v primeru hude ledvične insuficience.
Ker kliničnih izkušenj pri otrocih ali mladostnikih ni, se uporaba cementa **COPAL®G+V** ne priporoča.
Cement **COPAL®G+V** je kontraindiciran pri primarnih protektičnih vsadkih, saj lahko poveča tveganje za razvoj bakterij, odpornih na vankomicin.

Ciljna populacija

Pri otrocih in mladostnikih je dokazov le malo, zato uporaba materiala **COPAL®G+V** ni priporočljiva.
Če ni na voljo druge možnosti, na primer pri prisotni kirurški travmi, odločitev o uporabi materiala **COPAL®G+V** sprejme kirurg.

Ciljna skupina uporabnikov

Zdravstveni delavci v kliničnih okoljih.

Neželeni učinki

Zaradi gentamicina ni vankomicina v cementu **COPAL®G+V** se lahko vedno pojavijo neželeni učinki, običajni za te snovi.

Gentamicin

- poškodovanje slušnega in vestibularnega živca
- nefrotoksičnost
- redki primeri parestezije, tetanije in mišične oslabilosti
- redki primeri alergijskih reakcij (eksantem, urtikarija, anafilaktične reakcije)

Vankomicin

- začasno ali trajno poslabšanje sluha
- nefrotoksičnost (redki primeri nefritisa)
- preobčutljivostne reakcije vseh stopenj resnosti (npr. anafilaktoidne reakcije, vključno s padcem krvnega tlaka, respiratorno stisko, urtikarijo in srbenjem)
- Kožni izpuščaji na zgornjem delu trupa (sindrom "rdečega vratu" ali "rdečega človeka")
- bolečine in spazmi v hrbtnih in prsnih mišicah
- redki primeri spremembe števila krvnih celic (npr. agranulocitoza, neutropenija)

Pojav teh neželenih učinkov ni verjeten, saj so dosežene ravni v serumu nizke.

Gentamicin in vankomicin sta potencialno nefrotoksična in/ali ototoksična. Čeprav je tveganje kopičenja zaradi nizkih ravni v serumu majhno, sta potrebna previdnost in nadziranje ravni gentamicina ni vankomicina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Enako velja za bolnike s predhodnimi živčnomišičnimi motnjami (npr. miastenija gravis, Parkinsonova bolezen), ki jih je treba skrbno nadzirati, zlasti, če imajo v anamnezi tudi ledvično insuficenco.

Pri polimetilmetakrilatnih kostnih cementih obstaja veliko poročil o začasnem padcu krvnega tlaka takoj po vsaditvi kostnega cementa in endoproteze. Poročila so o redkih primerih, kjer je hipotenzijo spremljala anafilaksija, vključno z anafilaktičnim šokom, srčnim zastojem in nenadno smrtjo. Pri uporabi polimetilmetakrilatnih kostnih cementov so opazili naslednje dodatne neželene učinke: tromboflebitis, okužba površinske rane, okužba globoke rane, pljučna embolija, krvavitev in hematomi, trohanterična burza, zhranjenost ali premik proteze, odpustitev trohantera. Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili: heterotopično nastajanje nove kosti, miokardni infarkt, kratka srčna aritmija, cerebrovaskularni dogodek.

Medsebojno delovanje

Zaradi dajanja mišičnih relaksantov in etra se lahko sposobnosti živčnomišične blokade gentamicina in vankomicina okrepijo. Vendar pa je zaradi zelo nizkih ravni v serumu to pri bolnikih z zdravimi ledvicami dokaj neverjetno. Verjetnost pojava medsebojnega delovanja se veča sorazmerno z ravnimi gentamicina in vankomicina v serumu, tj. pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Bolnike, ki se hkrati zdravijo s parenteralnimi aminoglikozidi in vankomicinom, je treba nadzirati zaradi kopičenja toksičnosti v skladu s klinično indikacijo. Razmisliti je treba o merjenju ravni gentamicina in vankomicina v serumu.

Sočasna uporaba gentamicina in močnih diuretikov, kot sta etakrinska kislina ali furosemid, lahko okrepi otoksični učinek gentamicina in vankomicina. Intravensko dani diuretiki lahko povečajo toksičnost gentamicina in vankomicina s spremembo koncentracij antibiotika v serumu in tkivu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tekoči monomer je zelo hlapen in vnetljiv. Posredovana so bila poročila o vžigu hlapov monomera, ki ga povzroči uporaba elektrokavertizatorjev v kirurških ustanovah v bližini sveže vsajenih kostnih cementov. Monomer je tudi močno topilo za maščobe, zato ne sme priti v neposreden stik s telesom.

Pri uporabi monomera ali cementa **COPAL®G+V** nosite rokavice, ki zagotavljajo ustrezno zaščito pred prebojem monomera metilmetakrilata v kožo. Triplastne rokavice iz polietilena, etilen-vinil alkohol kopolimera, polietilena in Viton®/butila dokazano zagotavljajo zanesljivo zaščito za daljše časovno obdobje. Zaradi varnosti se priporoča nošenje dvojnih rokavic ene čez druge, npr. ene kirurške rokavice iz polietilena čez notranji par standardnih kirurških rokavic iz lateksa. Uporaba samo rokavic iz lateksa ali polistiren-butadiena ne zadošča.

Vaš dobavitelj rokavic naj potrdi, ali so rokavice primerne za uporabo s cementom **COPAL®G+V**.

Hlapi monomera lahko dražijo dihalne poti in oči, lahko pa poškodujejo tudi jetra. Pri stiku z monomerom so opisali tudi draženje kože.

Izdelovatelji mehkih kontaktnih leč priporočajo odstranitev leč v prisotnosti škodljivih ali dražljivih hlapov. Ker so mehke kontaktne leče prepustne za tekočine in pline, jih ne nosite v operacijski dvorani, če uporabljate metilmetakrilat. Pred uporabo cementa **COPAL®G+V** se mora kirurg ustrezno seznaniti z njegovimi lastnostmi, ravnanjem z njim in vnosom med revizijsko artroplastiko. Kirurgu svetujemo, da postopek mešanja, ravnanja in uvajanja cementa **COPAL®G+V** pred uporabo vadi. Potrebno je temeljito znanje, tudi če se za vnašanje cementa uporabljajo mešalni sistemi in brizge.

Uporaba pri bolnikih

Polimerizacija se zaključuje v bolniku in je eksotermna reakcija, pri kateri se sprosti veliko toplote. Temperature so med polimerizacijo lahko višje od fizioloških temperatur ter se za kratek čas lahko zvišajo nad vrednosti, primerne za tkivo. Ni nam znano, ali dolgotrajni učinki proizvedene toplote povzročajo poškodbe tkiva.

Po vnosu kostnega cementa je potrebno skrbno nadziranje krvnega tlaka, utripa in dihanja. Vsako večjo spremembo teh vitalnih znakov je treba takoj izločiti z ustreznimi ukrepi. Pri uporabi cementa **COPAL®G+V** za fiksiranje cele kolčne endoproteze je treba proksimalni del medularnega kanala stegenice in sklepne jamicе kolčnice pred vnosom kostnega cementa previdno očistiti, aspirirati in osušiti. Za zmanjšanje velikega povečanja tlaka v intraosalnem prostoru med vsaditvijo proteze se priporoča sproščanje tlaka s sukcijsko drenažo intraosalnega prostora. Pri pljučnih ali srčnožilnih zapletih morate nadzirati krvni volumen in ga po potrebi povečati. V primeru akutne dihalne insuficience so potrebni anestetični ukrepi.

Nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi gentamicina in vankomicina pri nosečnicah in doječih ženskah niso zadostni za ocenitev možnega tveganja za zdravje. Znano je, da gentamicin in vankomicin prehajata skozi posteljico. Pri živalih nista niti gentamicin niti vankomicin povzročila strukturnih deformacij, kljub toksičnosti za mater pri visokih odmerkih.

Omejene izkušnje pri ljudeh ne kažejo na povečano tveganje za strukturne deformacije.

Otoksičnost in nefrotoksičnost za zarodek je možno tveganje, ki pa klinično ni bilo potrjeno. Po prenatalni izpostavljenosti otrok streptomocinu so poročali o primerih irreverzibilne, bilateralne, prirojene izgube sluha. Gentamicin in vankomicin se v majhnih količinah izločata v materino mleko in absorbirata pri dojenem otroku.

Zaradi večje intestinalne prepustnosti pri novorojencih kopičenja in toksičnosti ni mogoče izključiti. Ob upoštevanju tega je treba pred uporabo cementa **COPAL®G+V** med nosečnostjo in dojenjem oceniti koristi za mater in možna tveganja za otroka.

Inkompatibilnosti

Kostnemu cementu ni dovoljeno dodajati vodnih raztopin (npr. takih, ki vsebujejo antibiotike), saj močno negativno vplivajo na trdnost cementa.

Odmerjanje in priprava

Po mešanju cementnega praška z monomerno tekočino nastane gnetljivo hitrostrjujoče testo, ki se vnese v kostno votlino za sidranje in/ali napolnitev.

Cement **COPAL®G+V** je obarvan zeleno, da je cement jasno prepoznaven na kirurškem polju.

Odmerek se pripravi z mešanjem celotne vsebine vrečke cementnega praška s celotno količino monomerne tekočine v ampuli. Količina potrebnega cementnega testa je odvisna od specifičnega kirurškega posega in uporabljene tehnike.

Pred začetkom operacije mora biti na voljo vsaj en dodatni odmerek cementa **COPAL®G+V**. Vsak odmerek se pripravi ločeno. V praksi je zelo redko, da je za en poseg potrebnih več kot štiri odmerjene enote. Tudi pri teh odmerkih so pričakovane ravni gentamicina in vankomicina v serumu minimalne. Maso umešajte pod sterilnimi pogoji.

Asistent naj odpre nesterilno aluminijasto zaščitno vrečko, zunanjo polietilensko-papirnatno vrečko (zunanost ni sterilna) in pretisni omot z ampulami (zunanost ni sterilna) tako, da ohrani sterilnost. Sterilno polietilensko-papirnatno vrečko in ampulo položite na sterilno mizo in ohranjajte aseptičnost. Odprite polietilensko-papirnatno vrečko in ampulo pod sterilnimi pogoji.

Ampule ne odpirajte nad mešalnikom, da preprečite kontaminacijo cementa z delci stekla.

Odpiranje pod sterilnimi pogoji:



Zavihki na vrhu vrečke so namenjeni za odpiranje in so v pomoč pri ločevanju PE folije in papirja.

Da bi pri odpiranju vrečke prijeli čim več površine zavihka, morate stran s papirjem in PE folijo držati med palcem, kazalcem in sredincem.

Prosimo, da s celotno površino palca primete stran s PE folijo in papirjem ter ju enakomerno odstranite.

Vnos

Mešate lahko ročno ali vakuumski mešalni sistem. Vakuumsko mešanje je sestavni del sodobne tehnike mešanja cementa. Časi mešanja, obdelave in strditve cementa **COPAL® G+V** so razvidni iz slike ob koncu navodil za uporabo. Te so navedene zgolj kot smernice, saj so časi obdelave in strjevanja odvisni od temperature in vlažnosti, zato so neposredne okoliške temperature pomembne, npr. za cementni prašek, monomerno tekočino, mešalni sistem, mizo in roke.

Ročno mešanje

Odlomite ampulo, vlijte monomerno tekočino v mešalno posodo in dodajte ves cementni prašek. Nato previdno mešajte 30 s. Rezultat je homogena, zelena, testu podobna snov, ki se jo da oblikovati, ki se več ne sprijema z gumijastimi rokavicami. Čas vnosa je odvisen od temperature materiala in sobne temperature. Za zagotovitev ustreznice utrditve protezo postavite in v položaju držite teko dolgo, dokler se kostni cement povsem ne strdi. Odvečni cement odstranite, dokler je mehek.

Če med operacijo potrebujete dodatni cement, lahko z ampulo monomerno tekočino premešate še eno vrečko cementnega praška, kot je opisano zgoraj, gnetljivo snov, ki nastane, pa nanesite na že vnesen cement, preden se ta strdi. Vedno premešajte celotno vsebino vrečke s celotno vsebino ampule z monomerno tekočino.

Vakuumski mešalni sistem

Za kostni cement z manjšo poroznostjo se cementni prašek in monomerna tekočina premešata v vakuumu. Za ta namen uporabite nepredušen mešalni sistem, ki zagotavlja hitri nastanek zadostnega vakuuma v mešalni posodi (absolutni tlak pribl. 200 mbar). Mešalni čas v vakuumu (30 sek) je enak kot pri mešanju brez vakuuma. Za podrobnosti mešalne tehnike glejte navodila za mešalni sistem, ki ga uporabljate.

Shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C (77 °F).

Rok uporabnosti/sterilnost

Datum roka uporabnosti je zabeležen na škatli, zaščitni aluminijasti vrečki in notranji vrečki.

Cementa **COPAL® G+V** ne uporabljajte po poteku roka uporabnosti. Monomer je steriliziran s filtracijo v ampuli, ki je znotraj pretisnega omota, sterilizirana z etilenoksidnim plinom. Cementni prašek **COPAL® G+V** je bil steriliziran z gama žarki. Vsebine neuporabljenega, odprtega ali poškodovanega pakiranja ne smete ponovno sterilizirati in jo morate zavreči. Če je postal cementni prašek značilno rumen, ne uporabljajte cementa **COPAL® G+V**.

Odlaganje med odpadke

Posamezne sestavine kostnega cementa, strjen kostni cement in (neočiščeno) embalažo odstranite v skladu z lokalnimi uradnimi predpisi. Polimerno sestavino odstranite v odobreni objekt za ravnanje z odpadki. Tekočo sestavino je treba izpariti pod dobro prezračevanim pokrovom ali pa jo mora absorbirati inertni material, kar je treba nato odstraniti v ustreznih vsebnikih.

Svojstva i sastav

COPAL® G+V koštani cement je cementni plastični materijal sa brzim stvrdnjavanjem na bazi polimetilmetakrilata za ortopedsku hirurgiju, koji sadrži cirkonijum dioksidi kao rendgensko kontrastno sredstvo. Dodatak antibiotika gentamicina i vankomicina garantuje zaštitu od infekcije usled širenja klica na stvrdnutom cementu i okolnom tkivu sa uzročnicima osetljivim na gentamicin i/ili vankomicin. Pakovanje **COPAL® G+V** sadrži kesicu cementnog praha kojem su dodati antibiotici i ampulu sa monomernom tečnošću za proizvodnju plastičnog materijala. Cementni prah je sterilno zapakovan. Spoljašnja, nesterilna zaštitna kesica od aluminijuma sadrži polietilensku papirnu kesicu koja je sterilna sa unutrašnje strane. U njoj se nalazi još jedna polietilenska papirna kesica koja sadrži cementni prah. Obe polietilenske papirne kesice sterilizovane su gama zračenjem. Ampula od smeđeg stakla sa sterilno filtriranom monomernom tečnošću sterilno je zapakovana u pojedinačni blister koji je sterilizovan etilen oksidom.

Mikrobiološka svojstva

Gentamicin

Mehanizam delovanja

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik. Iako tačan mehanizam delovanja još uvek nije potpuno razjašnjen, izgleda da ovaj lek sprečava sintezu proteina osetljivih bakterija tako što se veže za 30S podjedinicu bakterijskog ribozoma.

Mehanizam rezistentnosti

Urođena i stečena rezistentnost na gentamicin dokazana je i kod Gram-negativnih kao i kod Gram-pozitivnih bakterija. Rezistentnost na gentamicin može da se pripíše smanjenoj propusnosti zidova bakterijskih ćelija, promeni mesta ribozomskog vezivanja ili prisutnosti faktora otpornosti kojeg prenosi plazmid dobijen konjugacijom. Plazmidom posredovana rezistentnost koja omogućava rezistentnim bakterijama da enzimski promene lek acetilacijom, fosforilacijom ili adenilacijom, može da se prenosi između organizama iste vrste ili pak različitih vrsta. Rezistentnost na druge aminoglikozide i mnoga druga sredstva protiv infekcija (npr. hloramfenikol, sulfonamid, tetraciklin) može da se prenese istim plazmidom. Učestalost rezistentnosti može regionalno da se razlikuje za različite vrste. Zbog toga su – posebno za lečenje teških infekcija – neophodne lokalne informacije o slučajevima rezistentnosti.

Spektar delovanja

U nastavku je prikazan pregled spektra delovanja gentamicina.

- Uobičajeno osetljive vrste
 - Aerobne Gram-pozitivne bakterije npr. *Staphylococcus aureus* (osetljiva na metilicin)
 - Aerobne Gram-negativne bakterije npr. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol-pozitivan (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹

- Vrste koje bi mogle da predstavljaju problem kod stečene rezistentnosti
 - Aerobne Gram-pozitivne bakterije npr. *Staphylococcus aureus* (metilicin-rezistentna), *Staphylococcus epidermidis*²
 - Aerobne Gram-negativne bakterije npr. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol-negativan (*P. mirabilis*)
- Vrste koje su po prirodi rezistentne
 - Anaerobne Gram-pozitivne bakterije npr. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerobne bakterije npr. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Aktuelni podaci nisu dostupni u objavljenoj literaturi. Osetljivost je očekivana s obzirom na ranije izvore, reference i preporuke za lečenje.
- ² Step rezistentnosti od više od 50% u najmanje jednom regionu.
- ³ ICU nivo rezistentnosti $\geq 10\%$

Vankomicin

Mehanizam delovanja

Vankomicin je triciklički glikopeptidni antibiotik koji se dobija iz kultura *Amycolatopsis orientalis*. Primarni mehanizam delovanja vankomicina zasniava se na sprečavanju sinteze ćelijskog zida. Osim toga, vankomicin može promeniti propusnost ćelijske membrane i sintezu RNA.

Mehanizam rezistentnosti

Ne postoji unakrsna rezistentnost između vankomicina i drugih klasa antibiotika. Zabeleženi su slučajevi unakrsne rezistentnost sa teikoplaninom. Vankomicin-rezistentne enterokoke (VRE) sve više postaju problem. Metilicin-rezistentni *Staphylococcus aureus* sve više je problem i mogu se pojaviti retki izolati sa smanjenom osetljivošću na vankomicin. Učestalost rezistentnosti može regionalno da se razlikuje za različite vrste. Zbog toga su – posebno za lečenje teških infekcija – neophodne lokalne informacije o slučajevima rezistentnosti.

Spektar delovanja

U nastavku je prikazan pregled spektra delovanja vankomicina.

- Uobičajeno osetljive vrste
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Vrste koje bi mogle da predstavljaju problem kod stečene rezistentnosti
 - *Enterococcus faecium*
- Vrste koje su po prirodi rezistentne
 - Gram-negativni mikroorganizmi npr. Mikobakterije, gljive

Sastojci

43,0g **COPAL®G+V** cementnog praha sadrži:
0,5g gentamicina (u obliku gentamicin-sulfata)
2,0g vankomicina (u obliku vankomicin-hidrohlorida)
Ostali sastojci: polimetilmetakrilat/polimetakrilat, cirkonijum dioksid, benzoil peroksid i boja E141.

20ml monomerne tečnosti sadrži:
metilmetakrilat, dimetil-p-toluidin, hidrohinon i boju E141.

Sastav	
Cementni prah sadrži:	
poli-(metilakrilat, metilmetakrilat)	78 %
cirkonijum dioksid	14 %
benzoil peroksid	1 %
gentamicin-sulfat	2 %
vankomicin-hidrohlord	5 %
Monomerna tečnost sadrži:	
metilmetakrilat	98 %
N,N-dimetil-p-toluidin	2 %

Ostali sastojci:

U cementnom prahu: hlorofil VIII (boja E141)
U monomernoj tečnosti: hlorofil VIII (boja E141)
u uljnom rastvoru, hidrohinon
Maseni odnos monomerne tečnosti u odnosu na cementni prah iznosi 30 prema 70 masenih procenata.

Svrha upotrebe

COPAL®G+V je rendgenski pozitivan, samostvrđnjavajući, cementni plastični materijal koji je namenjen za punjenje i/ili stabilizovanje koštanih kaviteta i koji omogućava trajno fiksiranje endoproteza zglobova. **COPAL®G+V** je obojen zelenom bojom kako bi se cement učinio znatno vidljivijim u operacionom polju. Nakon stvrđnjavanja u koštanom kavitetu sile opterećenja koje nastaju tokom kretanja na velikoj površini preko cementnog sloja prenose se na kost.

Indikacija

COPAL®G+V je indikovano za punjenje, stabilizovanje ili trajno fiksiranje revizionih endoproteza u hirurški očišćenim kaviteta kosti koji su prethodno inficirani uzročnicima osetljivim na vankomicin i ako se cement koji sadrži čisti gentamicin smatra neodgovarajućim ili nepoželjnim u jednofaznim ili dvofaznim procedurama zamene.

COPAL®G+V je revizionni cement koji treba da se koristi samo ako uzročnici koji su uzrokovali infekciju nisu dovoljno osetljivi na aminoglikozidne antibiotike koji se nalaze u PMMA revizionim cementima ili kombinacije aminoglikozidnih i lincosamidnih antibiotika.

Pre primene **COPAL®G+V** obavezno morate da se uverite da su uzročnici koji uzrokuju infekciju osetljivi na vankomicin.

COPAL®G+V ne sme da se primenjuje u inficiranim kaviteta kosti koji nisu prethodno hirurški očišćeni. U slučaju sumnje na infekciju ili dokazane infekcije u obzir treba da se uzme dodatno/prateće sistematско lečenje.

COPAL®G+V nije procenjen za upotrebu u zahvatima na kičmi.

Kontraindikacije

COPAL®G+V ne sme da se primenjuje kod poznate preosetljivosti na gentamicin, druge aminoglikozidne antibiotike, vankomicin ili druge sastavne delove koštanog cementsa. **COPAL®G+V** ne sme da se primenjuje kod teške bubrežne insuficijencije.

S obzirom da ne postoji kliničko iskustvo sa decom ili mladima, primena **COPAL®G+V** kod dece i mladih osoba nije preporučljiva.

COPAL®G+V je kontraindikovano kod primarnih proteza jer povećava rizik od razvijanja vankomicin-rezistentnih bakterija.

Ciljna populacija

Pošto nema dovoljno podataka za decu i adolescente, primena proizvoda **COPAL®G+V** pro se ne preporučuje.

Ukoliko nije raspoloživa nijedna druga opcija, na primer u slučaju hirurške traume, odluku o primeni proizvoda **COPAL®G+V** donosi nadležni hirurg.

Ciljna grupa korisnika

Zdravstveni radnici u kliničkim uslovima.

Neželjeni efekti

Zbog gentamicina i vankomicina koji su sadržani u **COPAL®G+V** uvek može da dođe do neželjenih efekata koji su tipični za ove materije.

Gentamicin

- Oštećenja vestibulokohlearnog nerva
- Nefrotoksičnost
- Retko parestezija, tetanija i mišićna slabost
- Retko alergijske reakcije (egzantema, urtikarija, anafilaktičke reakcije)

Vankomicin

- Privremeno ili trajno pogoršanje sluha
- Nefrotoksičnost (retko nefritis)
- Reakcije preosetljivosti sa svim stepenima težine (npr. anafilaktoidna reakcija, uključujući snižavanje krvnog pritiska, otežano disanje, urtikariju i svrab)
- Osip na koži na gornjoj polovini tela („red-neck“ sindrom ili „red-man“ sindrom)
- Bolovi i spazmi u leđnim i grudnim mišićima
- Retko promene krvne slike (npr. agranulocitoza, neutropenija)

Pojava ovih neželjenih efekata malo je verovatna zbog toga što je postignut veoma nizak nivo seruma. I gentamicin i vankomicin su potencijalno nefrotoksični i/ili ototoksični. Iako je rizik od kumulacije mali zbog niskog nivoa seruma, obavezno je postupati oprezno i kod pacijenata sa ugroženom bubrežnom funkcijom treba kontrolisati nivo gentamicina i vankomicina. To važi i za pacijente sa prethodnim neuro-mišićnim oboljenjima (npr. myasthenia gravis, Parkin-

sonova bolest), koje treba detaljno pratiti, pre svega, ako u anamnezi imaju poznatu bubrežnu insuficijenciju.

U slučaju polimetilmetakrilatnih koštanih cementa često postoje izveštaji o prolaznom snižavanju krvnog pritiska odmah nakon implantacije koštanog cementa i endoproteze. Opisani su retki slučajevi hipotenzije praćeni anafilaksom, uključujući anafilaktički šok, zatajenje srca i iznenadnu smrt.

Zabeleženi su sledeći neželjeni efekti kod primene polimetilmetakrilatnog koštanog cementa: tromboflebitis, površinske infekcije rana, duboke infekcije rana, plućna embolija, krvarenja i hematomi, trohanterni bursitis, labavljenje ili dislokacija proteze, odvajanje trohantera. Ostali zabeleženi neželjeni efekti: heterotopična koštana formacija, infarkt miokarda, kratkotrajne smetnje srčanog ritma, moždani udar.

Međusobna delovanja

Davanje sredstava za opuštanje mišića i etera svojstva gentamicina i vankomicina koja blokiraju nerвне i mišićne funkcije mogu da se intenziviraju, međutim to je malo verovatno kod pacijenata sa zdravim bubrežima zbog veoma niskog nivoa seruma. Verovatnoća da se pojave međusobna delovanja proporcionalno se povećava sa povećanjem nivoa gentamicina i vankomicina u serumu, npr. kod pacijenata sa narušenom bubrežnom funkcijom.

Pacijenti koji se leče istovremeno parenteralnom terapijom aminoglikozidima i vankomicinom moraju da se prate uz uzimanje u obzir eventualnog rizika od kumulativne toksičnosti kao što je klinički prikazano. Merenje nivoa seruma gentamicina i vankomicina treba da se uzme u obzir. Istovremena upotreba gentamicina i diuretika sa jakim delovanjem kao što su etakrinska kiselina ili furosemid može da pojača ototoksično delovanje gentamicina i vankomicina. Kod diuretika koji se daju intravenozno usled promene koncentracije antibiotika u serumu i tkivu može da se poveća toksičnost gentamicina i vankomicina.

Napomene upozorenja i mere opreza

Tečni monomer je veoma lako isparljiv i zapaljiv. Prijavljeno je zapaljenje isparenja monomera zbog upotrebe elektroka-utera na operativnim mestima u blizini sveže implantiranih koštanih cementa. Monomer je i jak rastvarač lipida i ne sme da dođe u direktan kontakt sa telom.

Pri rukovanju monomerom ili cementom **COPAL®G+V** moraju da se koriste rukavice koje garantuju neopodnu zaštitu od prodiranja monomera metilmetakrilata u kožu. Rukavice od troslojnog polietilena, etilen-vinilalkoholnog kopolimera, polietilena i Viton®/butilne rukavice pokazale su se tokom dužeg vremena kao rukavice sa dobrom zaštitom. Radi bezbednosti se preporučuje da navučete dva para rukavica jedne preko drugih, npr. jedne polietilenske hirurške rukavice preko unutrašnjeg para standardnih lateksnih hirurških rukavica. Upotreba samo lateksnih rukavica ili rukavica od polistiren butadiena nije dovoljna. Podesnost zaštitnih rukavica u kombinaciji sa pripremom i primenom **COPAL®G+V** treba da potvrdi isporučilac/proizvođač.

Monomerne pare mogu da nadražuje disajne puteve i oči i eventualno oštete jetru. Opisane su iritacije kože koje su prouzrokovane kontaktom sa monomerima.

Proizvođači mekanih kontaktnih sočiva preporučuju da se sočiva odstrane u blizini štetnih ili nadražujućih para. S obzirom da su mekana kontaktna sočiva propustljiva za tečnosti i gasove, ne treba da se nose u operacionoj sali ako se primenjuje metilmetakrilat.

Pre upotrebe **COPAL®G+V** rukovalac treba da bude dobro upoznat sa njegovim svojstvima, rukovanjem i primenom tokom revizije arthroplastike. Rukovaocu se preporučuje da pre upotrebe vežba postupak mešanja, rukovanja i primene **COPAL®G+V**. Neophodno je i tačno poznavati radni postupak ako se za nanošenje cementa koriste sistemi za mešanje i špricevi.

Primena kod pacijenta

Završavanje polimerizacije dešava se u ustima pacijenta i to je egzotermna reakcija sa značajnim oslobađanjem toplote. Temperature koje se javljaju tokom polimerizacije mogu biti više od fizioloških temperatura i za kratko vreme mogu porasti iznad vrednosti za kompatibilnost tkiva. Prema našem znanju, dugotrajni efekat toplote koja se proizvodi uz rezultujuće oštećenje tkiva nije poznat. Krvni pritisak, otkucaji srca i disanje moraju pažljivo da se prate tokom i direktno nakon nanošenja cementa. Svaka značajna promena ovih vitalnih znakova mora da se odmah ispravi preduzimanjem odgovarajućih mera. Kod primene **COPAL®G+V** kod totalne endoproteze kukova proksimalni deo medularnog kanala femura i acetabuluma kratko pre nanošenja koštanog cementa treba pažljivo da se očisti, aspirira i osuši. Da bi se smanji veliki porast pritiska u intraossealnom prostoru tokom implantacije proteze preporučuje se rasterećenje pritiska sprovođenjem usisne drenaže intraossealnog prostora. U slučaju plućnih ili kardiovaskularnih komplikacija neophodno je praćenje i eventualno povećavanje krvnog volumena. Kod akutne respiratorne insuficijencije treba da se preduzmu anesteziološke mere.

Trudnoća i dojenje

Ne postoji dovoljno podataka o upotrebi gentamicina i vankomicina kod trudnica i dojilja da bi se procenili mogući rizici po zdravlje. Poznato je da gentamicin i vankomicin prodiru u posteljicu. Uprkos maternalnoj toksičnosti kod primene velikih doza ni gentamicin ni vankomicin ne izazivaju strukturalne anomalije kod životinja.

Ograničeno iskustvo na ljudima ne ukazuje na povećan rizik od strukturalnih anomalija.

Ototoksičnost i nefrotoksičnost u fetusu predstavljaju potencijalnu opasnost, međutim to nije klinički potvrđeno. Kod dece su zabeleženi slučajevi nepovratnog, bilateralnog, urođenog gubitka sluha nakon prenatalnog izlaganja streptomycinu. Gentamicin i vankomicin se u malim količinama izlučuju u majčinom mleku i dospavaju u organizam dođeta. Zbog povećane crevne permeabilnosti novorođenčadi ne mogu da se isključe kumulacija i toksičnost. Uz uzimanje u obzir ovih podataka, pre primene **COPAL®G+V** tokom trudnoće i dojenja neophodno je proceniti koristi za majku u odnosu na potencijalni rizik za dete.

Nekompatibilnosti

Vodenasti rastvori (npr. oni koji sadrže antibiotike) ne smeju da se dodaju u koštani cement jer oni znatno umanjuju čvrstoću cementa.

Doziranje i pripremanje

Nakon mešanja cementnog praha sa monomernom tečnošću nastaje brzo stvrdnjavajuće testo koje liči na plastelin i koje se nanosi u kavitete kosti kao sredstvo za učvršćivanje i/ili sredstvo za punjenje.

COPAL®G+V je obojen zelenom bojom kako bi se cement učinio znatno vidljivijim u operacionom polju.

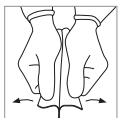
Jedna doza se priprema mešanjem celokupnog sadržaja jedne kesice cementnog praha sa celom količinom monomerne tečnosti iz jedne ampule. Količina nastalog cementnog testa koji treba naneti zavisi od specifičnog hirurškog zahvata i od primenjene tehnike.

Najmanje jedna dodatna doza **COPAL®G+V** treba da bude na raspolaganju pre početka operacije. Svaka doza se priprema odvojeno. U praksi se samo veoma retko koriste više od četiri prethodno dozirane jedinice za jednu implantaciju. Čak i kod ovih doziranja treba da se očekuju samo minimalni nivoi seruma gentamicina i vankomicina. Mešanje se vrši pod sterilnim uslovima.

Nesterilnu aluminijumsku zaštitnu ovojnicu, spoljašnju (takođe nesterilnu) polietilensku papirnu kesicu i (sa spoljašnje strane takođe nesterilno) blister pakovanje ampula treba da otvori asistent uz održavanje sterilnosti unutrašnjih (sterilnih) komponenta. Sterilna polietilenska papirna kesica kao i ampula moraju da se aseptički postave na sterilan sto. Polietilenska papirna kesica i ampula moraju da se otvore pod sterilnim uslovima.

Nemojte otvarati ampulu iznad uređaja za mešanje kako bi se izbegla kontaminacija cementa komadićima stakla.

Otvaranje pod sterilnim uslovima:



Krilca za otvaranje na vrhu kesice pomažu da se PE folija odvoji od papira.

Kako bi se uhvatio što je moguće veći deo krilaca, papir/PE foliju treba držati između palca, kažiprsta i srednjeg prsta. PE foliju i papir uhvatite celom površinom palca i držite ih ravnomerno na obe strane.

Nanošenje

Mešanje može da se obavi rukom ili u vakuumskom sistemu za mešanje. Vakuumsko mešanje smatra se integralnim sastavnim delom moderne tehnike cementiranja.

Vremena neophodna za mešanje, obradu i stvrdnjavanje **COPAL®G+V** možete da vidite na ilustrovanim prikazima na kraju uputstva za upotrebu. Pri tome treba voditi računa o tome da ta vremena treba da se uzmu samo kao orijentaciona tačka jer vreme neophodno za obradu i stvrdnjavanje zavisi od temperature i vlažnosti i pri tome značajnu ulogu igraju i neposredne temperature okoline, npr. cementnog praha, monomerne tečnosti, sistema za mešanje, stola i ruku.

Mešanje rukom

Neophodno je prelomiti ampulu, napuniti monomernu tečnost u sud za mešanje i zatim dodati celokupnu količinu cementnog praha. Mešavina se potom pažljivo meša 30s. Nastaje homogena, zelena testasta masa koja se može obrađivati kada se prestane lepiti za gumene rukavice. Trajanje nanošenja zavisi od temperature materijala i prostorije. Da bi se obezbedilo dovoljno fiksiranje, proteza mora da se postavi u okviru vremena koje je na raspolaganju za obradu i mora čvrsto da se drži dok se koštani cement potpuno ne stvrdne. Višak cementa mora da se odstrani dok je još mekan. Ako je tokom operacije neophodna dodatna količina cementa, može da se izmeša još jedna kesica cementnog praha sa jednom ampulom monomerne tečnosti kao što je gore opisano. Nastala masa koja može da se mesi mora se naneti na već nanoseni cement pre nego što se on stvrdne. Uvek mora da se izmeša celokupni sadržaj jedne kesice sa celokupnim sadržajem ampule monomerne tečnosti.

Mešanje u vakuumskom sistemu za mešanje

Da bi se dobio koštani cement sa smanjenom poroznošću, cementni prah i monomerna tečnost se mešaju pod vakuumom. Preduslov za to je upotreba hermetički zatvorenog sistema i brzo stvaranje dovoljnog vakuuma u sudu za mešanje (oko 200 mbara apsolutnog pritiska). Za vakuumsko mešanje neophodno je isto vreme mešanja (30s) kao i za mešanje bez vakuuma. Detaljne informacije o tehnici mešanja pronaći ćete u uputstvu za upotrebu sistema za mešanje koji koristite.

Sklađištenje

Ne skladištite odn. ne držite na temperaturi iznad 25°C (77°F).

Rok upotrebe/sterilnost

Rok upotrebe naveden je na preklapivoj kutiji, aluminijumskoj zaštitnoj kesici i unutrašnjoj kesici. Nakon isteka navedenog datuma **COPAL®G+V** više ne sme da se koristi. Monomer je sterilno filtriran u ampuli koja se nalazi u blister pakovanju koje je sterilizovano gasom etilen oksida. **COPAL®G+V** cementni prah je sterilizovan gama zračenjem. Sadržaji neupotrebljenih, otvorenih ili oštećenih pakovanja ne smeju da se ponovo sterilizuju i zbog toga moraju da se bace. U slučaju da cementni prah poprimi žutu boju, **COPAL®G+V** ne sme da se koristi.

Odlaganje na otpad

Pojedinačne komponente koštanog cementa, stvrdnuti čvrsti materijal kao i (neočišćeni) materijal za pakovanje treba odložiti na otpad sledeći lokalne zakonske propise. Polimerna komponenta sme da se odlaže samo na zvaničnim odlagalištima za tu vrstu otpada.

Tečna komponenta treba da ispari pod dobro ventiliranom haubom ili da se apsorbuje u inertnom materijalu i prebaci u odgovarajući kontejner radi odlaganja na otpad.

Egenskaper och sammansättning

COPAL® G+V bencement är ett snabbhårdande, cementliknande, polymetylmetakrylatbaserat resin som innehåller kontrastmedlet zirkoniumdioxid och är avsett för ortopedisk kirurgi. Tillsats av antibiotikapreparaten gentamicin och vankomycin skyddar mot infektion när den härdade cementen och intilliggande vävnaden är kontaminerad med patogener känsliga för gentamicin och/eller vankomycin.

En förpackning av **COPAL® G+V** innehåller en påse cementpulver, till vilken antibiotikan har tillsats, och en ampull med monomervätska för att tillverka resin.

Cementpulvret är sterilt förpackat. Den yttre, osterila skyddspåsen av aluminium innehåller en polyetylen-papperspåse som är steril på insidan. Inuti denna finns ytterligare en steril polyetylen-papperspåse som innehåller cementpulvret. Båda polyetylen-papperspåsar är steriliserade med gammastrålning. Den bruna glasampullen med den sterilfiltrerade monomervätskan är sterilt förpackad i en separat blister som steriliserats med etylenoxid.

Mikrobiologiska egenskaper

Gentamicin

Verkningsmekanism

Gentamicin är ett aminoglykosidantibiotikum. Även om den exakta verkningsmekanismen inte är helt klarlagd, tycks läkemedlet hämma proteinsyntesen hos känsliga bakterier genom att binda till 30S-underenheten på den bakteriella ribosomen.

Resistensmekanism

Naturlig resistens mot gentamicin har påvisats i både gramnegativa och grampositiva bakterier. Gentamicinresistens kan bero på nedsatt permeabilitet i bakteriens cellvägg, förändring av det ribosomala bindningsstället, eller förekomst av plasmidmediert resistensfaktor som erhålls vid konjugering. Plasmidmediert resistens innebär att resistent bakterier kan modifiera läkemedlet enzymatiskt genom acetylering, fosforylering eller adenylering och överförs mellan organismer av samma eller olika art. Resistens mot övriga aminoglykosider och flera andra antiinfektiva (t.ex. kloramfenikol, sulfonamider, tetracyklin) kan överföras på samma plasmid. Resistensprevalensen kan variera geografiskt för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner.

Verkningspektrum

I det följande sammanfattas gentamicinetns verkningspektrum.

- Vanliga känsliga arter
 - Aeroba grampositiva t.ex. *Staphylococcus aureus* (meticillinkänslig)
 - Aeroba gramnegativa t.ex. *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus* spp., indolpositiv (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia*¹
- Arter som kan utgöra ett problem vid förvärd resistens
 - Aeroba grampositiva t.ex. *Staphylococcus aureus* (meticillinresistent), *Staphylococcus epidermidis*²

- Aeroba gramnegativa t.ex. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., indolnegativ (*P. vulgaris*)
- Arter med inneboende resistens
 - Anaeroba grampositiva t.ex. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaeroba t.ex. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Aktuella data är inte tillgängliga i publikationer. Sensitivitet förväntas med tanke på tidigare källor, referenser och rekommendationer för behandling.
- ² Resistens på mer än 50 % i åtminstone en region.
- ³ ICU-nivå för resistens $\geq 10\%$

Vankomycin

Verkningsmekanism

Vankomycin är ett trycklyckigt glykopeptidantibiotikum som härstammar från *Amicycolatopsis orientalis*. Den primära verkningsmekanismen för vankomycin är hämning av cellväggsyntes. Dessutom kan vankomycin förändra cellmembranets permeabilitet och RNA-syntes.

Resistensmekanism

Det finns ingen korsresistens mellan vankomycin och andra antibiotikaklasser. Korsresistens mot teikoplanin har rapporterats. Vankomycinresistenta enterokocker (VRE) är ett allt större problem. Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* är ett växande problem, och sällsynta isolat med nedsatt känslighet mot vankomycin kan uppkomma. Resistensprevalensen kan variera geografiskt för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner.

Verkningspektrum

I det följande sammanfattas vankomycinets verkningspektrum.

- Vanliga känsliga arter
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Arter som kan utgöra ett problem vid förvärd resistens
 - *Enterococcus faecium*
- Arter med inneboende resistens
 - Gramnegativa mikroorganismer t.ex. Mykobakterier, svamp

Innehållsämen

43,0g **COPAL® G+V** cementpulver innehåller: 0,5g gentamicin (som gentamicinsulfat) 2,0g vankomycin (som vankomycinhydroklorid) Övriga innehållsämen: poly(metylmetakrylat/metakrylat), zirkoniumdioxid, bensoylperoxid och färgämnet E141.

20 ml monomervätska innehåller: metylmetakrylat, dimetyl-p-toluidin, hydrokinon och färgämnet E141.

Sammansättning	
Cementpulvret innehåller:	
poly-(metylakrylat, metylmetakrylat)	78 %
zirkoniumdioxid	14 %
benzoylperoxid	1 %
gentamicinsulfat	2 %
vankomycinhydroklorid	5 %
Monomervätskan innehåller:	
metylmetakrylat	98 %
N,N-dimetyl-p-toluidin	2 %

Övriga ingredienser:

I cementpulvret: Klorofyllkopparkomplex (färgämne E141)
I monomervätskan: klorofyllkopparkomplex (färgämne E141)
i en oljelösning, hydrokinon
Masskvoten mellan monomervätska/cementpulver är 30/70 viktprocent.

Användningsområde

COPAL®G+V är ett radiopakt självhårdande, cementliknande resin avsett för fyllnad och/eller stabilisering av benkaviteter och permanent fixering av ledendoprotoser. **COPAL®G+V** är gröntfärgat för att göra cementen helt synlig i det kirurgiska området. Efter härdning i benkaviteten överförs belastningskrafterna vid rörelse till benet över ett stort område via cementskiktet.

Indikation

COPAL®G+V är indicerat för fyllning, stabilisering eller permanent fixering av revision av ledendoprotoser i kirurgiskt rengjorda benkaviteter som tidigare varit infekterade med patogener känsliga för vankomycin och i vilka cement som bara innehåller gentamicin inte anses tillräckligt eller inte önskvärt under revisionsingrepp i ett eller två steg.

COPAL®G+V är ett revisionscement, som endast ska användas när smittämnen orsakar infektion i PMMA-revisionscement, innehållande aminoglykosidantibiotika eller kombinationer av aminoglykosid- och linkosamidantibiotika, inte är tillräckligt känsliga.

Innan insättning av **COPAL®G+V** måste säkerställas att det smittämne som orsakade infektionen, är känsligt för Vankomycin.

COPAL®G+V bör inte användas i infekterade benkaviteter som inte rengjorts på kirurgisk väg. Vid misstänkt eller påvisad infektion bör en ytterligare/kompletterande systemisk behandling övervägas.

COPAL®G+V har inte utvärderats avseende ryggradsoperationer.

Kontraindikationer

COPAL®G+V får inte användas vid känd överkänslighet mot gentamicin, andra aminoglykosidantibiotika, vankomycin eller övriga innehållsämnen i bencementen.

COPAL®G+V får inte användas vid grav njursvikt. Eftersom det saknas klinisk erfarenhet med barn eller ungdomar, bör **COPAL®G+V** inte användas.

COPAL®G+V är kontraindicerat vid primära protetiska implantat eftersom det kan öka risken för utveckling av vankomycinresistenta bakterier.

Målgrupp

Användning av **COPAL®G+V** på barn och ungdomar rekommenderas inte då det enbart finns lite evidens. Om det inte finns några andra möjliga alternativ, som till exempel vid befintligt kirurgiskt trauma, är det den behandlande kirurgen som avgör om **COPAL®G+V** ska användas eller inte.

Användarmålgrupp

Sjukvårdspersonal i en klinisk kontext.

Biverkningar

Eftersom **COPAL®G+V** innehåller gentamicin och vankomycin kan alltid biverkningar som är typiska för dessa substanser uppkomma.

Gentamicin

- Skada på hörsel- och balansnerven
- Nefrotoxitet
- Sällsynta fall av parestesi, tetani och muskelsvaghet
- Sällsynta fall av allergiska reaktioner (exantem, urtikaria, anafylaktiska reaktioner)

Vankomycin

- Tillfällig eller permanent hörselnedsättning
- Nefrotoxicitet (sällsynta fall av nefrit)
- Överkänslighetsreaktioner med olika svårighetsgrad (t.ex. anafylaktoid reaktion, inklusive blodtrycksfall, andnöd, urtikaria och klåda)
- Hudutslag på överkroppen („röd Hals“ eller „röd mansyndrom“)
- Smärta och spasmer i rygg- och bröstmuskulatur
- Sällsynta fall av förändringar av blodstatus (t.ex. agranulocytos, neutropeni)

Det är inte troligt att dessa biverkningar uppkommer eftersom serumnivåerna är mycket låga.

Både gentamicin och vankomycin är eventuellt nefrotoxiska och/eller ototoxiska. Även om risken för ackumulering är liten på grund av de låga serumnivåerna, ska försiktighet iakttas och nivåerna av gentamicin och vankomycin ska kontrolleras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det samma gäller patienter med tidigare neuromuskulära sjukdomar (t.ex. myasthenia gravis, Parkinsons sjukdom) som ska kontrolleras noggrant, framför allt om de också har njursvikt i anamnesen. När det gäller bencement av polymetylmetakrylat har tillfälligt blodtrycksfall ofta rapporterats direkt efter implantation av bencement och endoprotos. Sällsynta fall av hypotension med åtföljande anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock, hjärtstillstånd och plötslig död har rapporterats. Följande ytterligare biverkningar har observerats vid användning av bencement av polymetylmetakrylat: tromboflebit, yttlig sårinfektion, djup sårinfektion, lungemboli, blödning och hematom, trokanterbursit, lossning eller förflyttning av protesen, trokanterlossning. Andra observerade biverkningar: heterotopisk benbildning, myokardinfarkt, kortvarigt hjärtstillstånd, cerebrovaskulär händelse.

Interaktioner

På grund av administreringen av muskelavslappande och eter kan de neuromuskulärblockerande egenskaperna hos gentamicin och vankomycin intensifieras. Men tanke på de mycket låga serumnivåerna är detta relativt osannolikt hos patienter med friska njurar. Sannolikheten för interaktioner ökar i förhållande till serumnivåerna av gentamicin och vankomycin, t.ex. hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter som får samtidig behandling med parenterala aminoglykosider och vankomycin ska kontrolleras för kumulativ toxicitet enligt klinisk indikation. Man bör överväga att mäta serumnivåerna av gentamicin och vankomycin. Samtidig användning av gentamicin och starka diuretika som etakrynsyra eller furosemid kan öka den ototoxiska effekten av gentamicin och vankomycin. Diuretika som administreras intravenöst kan öka toxiciteten för gentamicin och vankomycin genom att ändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnad.

Varningar och försiktighetsåtgärder

Den flytande monomeren är mycket flyktig och lättantändlig. Antändning av monomerånga vilken orsakar genom användning av enheter för elektrokoagulering i operationsområden nära nyligen implanterad bencement har rapporterats. Monomeren är också en stark fettlösare och ska inte komma i direktkontakt med kroppen.

Vid hantering av monomeren eller cementen **COPAL®G+V** måste handskar användas som ger nödvändigt skydd mot penetrering av monomermetylmetakrylat i huden. Handskar tillverkade av tre lager polyetylen, etylenvinylalkohol copolymer, polyetylen och Viton®/butylhandskar har dokumenterat bra skydd under en längre period. För säkerhets skull bör dubbla handskar användas, t.ex. ett par kirurghandskar av polyetylen över ett par vanliga kirurgiska latexhandskar. Det är inte tillräckligt att bara använda handskar av latex eller polystyrenbutadien.

Be leveratören av handskar att bekräfta om handskarna är lämpliga att använda med **COPAL®G+V**.

Monomerånga kan irritera andningsvägar och ögon och eventuellt skada levern. Hudirritation efter kontakt med monomeren har beskrivits.

Tillverkare av mjuka kontaktlinser rekommenderar att linserna tas ut om det finns ånga som är skadlig eller irriterande.

Eftersom mjuka kontaktlinser släpper igenom vätskor och gaser ska de inte användas i operationssalen om metylmetakrylat används.

Innan **COPAL®G+V** används ska kirurgen vara välbekant med dess egenskaper, hantering och applicering vid revisionsartroplastik. Läkaren bör träna på att blanda, hantera och applicera **COPAL®G+V** före användning. Detaljerad kunskap om de blandningssystem och sprutor som används vid applicering av cement är nödvändig.

Användning hos patienter

Polymeriseringen fullföljs i patienten och är en exoterm process där betydande värme avges under reaktionen. Temperaturen som uppstår under polymerisering kan bli högre än fysiologiska temperaturer och skulle kunna bli högre än värdet för vävnadskompatibilitet under en kort tid. Så vitt vi vet är den långsiktiga effekten av den värme som produceras samt den resulterande vävnadsskadan ej kända.

Blodtryck, puls och andning måste kontrolleras noggrant under och direkt efter att bencementen applicerats. Alla signifikanta förändringar av dessa vitala tecken måste

omedelbart åtgärdas på lämpligt sätt. Vid användning av **COPAL®G+V** för fixering av en total höftendoprotes ska den proximala delen av den medullära kanalen i femur och acetabulum rengöras noggrant, aspireras och torkas precis före bencementen appliceras. För att minska den stora tryckökningen i det intraösa utrymmet vid implantation av protesen bör tryckindring ges med sugdrängage i det intraösa utrymmet. Vid pulmonella eller kardiovaskulära komplikationer måste blodvolymen kontrolleras och vid behov eventuellt ökas. Vid akut andningssvikt ska anestesilogiska åtgärder vidtas.

Graviditet och amning

Det finns inte tillräckliga data om användningen av gentamicin och vankomycin hos gravida och ammande kvinnor för att bedöma en eventuell hälsorisk. Man vet att gentamicin och vankomycin passerar placentan. Hos djur orsakade varken gentamicin eller vankomycin strukturella missbildningar trots maternell toxicitet i höga doser.

Begränsad human erfarenhet tyder inte på en ökad risk för strukturella missbildningar.

Ototoxicitet och nefrotoxicitet hos fostret är en eventuell risk, men den har inte bekräftats kliniskt. Fall av irreversibel, bilateral, medfödd hörselnedsättning har rapporterats hos barn efter prenatal exponering för streptomycin. Gentamicin och vankomycin utsöndras i små mängder i human bröstmjölk och absorberas av det ammande barnet.

På grund av en ökad intestinal permeabilitet hos nyfödda, kan ackumulering och toxicitet inte uteslutas. Baserat på dessa data bör fördelarna för mamman vägas mot den eventuella risken för barnet innan **COPAL®G+V** används under graviditet och amning.

Inkompatibiliteter

Vattenlösningar (t.ex. sådana som innehåller antibiotika) får inte tillsättas till bencementen eftersom de har en betydande skadlig effekt på styrkan hos cementen.

Dosering och preparering

Efter att cementpulver blandats med monomervätskan utvecklas en snabbhårdande smidig deg som appliceras i benkaviteter för fixering och/eller fyllnad.

COPAL®G+V är grönfärgat för att göra cementen helt synlig i det kirurgiska området.

En dos iordningsställs genom att hela innehållet i påsen med cementpulver blandas med all monomervätska i en ampull. Den mängd cementdeg som krävs beror på det specifika kirurgiska ingreppet och på den teknik som används.

Minst en ytterligare dos av **COPAL®G+V** ska finnas tillgänglig innan operationen påbörjas. Varje dos iordningsställs separat. I praktiken är det mycket sällsynt att det krävs mer fyra fördoserade enheter för en implantation. Även vid dessa doser förväntas bara minimala serumnivåer av gentamicin och vankomycin. Blandningen måste göras under sterila förhållanden.

Den icke-sterila skyddande aluminiumpåsen, den yttre polyetylenpapperspåsen (vars yttre inte är steril) och blisterförpackningen med ampuller (vars yttre inte heller är steril) ska öppnas av en assistent och steriliteten ska bevaras. Placera den sterila polyetylenpapperspåsen och ampullen på ett sterilt bord med bevarad aseptis. Öppna polyetylenpapperspåsen och ampullen under sterila förhållanden. Öppna inte ampullen över mixningssetet och cementen då kontaminering med glasfragment kan ske.

Öppnande under sterila betingelser:



Öppningsflikarna i påsens överkant är avsedda att underlätta separeringen av PE-folien från pappret.

För att få tag i så mycket av öppningsflikarna som möjligt ska pappers- respektive PE-foliesidan greppas mellan tummen, pekfingeret och långfingeret.

Försök att använda så mycket av tummens yta för att få ett bra grepp och dra av varje sida jämnt.

Applicering

Blandningen kan ske för hand eller i ett vakuumblandningssystem. Vakuumblandning anses vara en integrerad del av den toppmoderna cementeringstekniken.

Blandnings-, bearbetnings- och härdningstiderna som gäller för **COPAL®G+V** finns i diagrammet i slutet av bruksanvisningen. Observera att dessa endast är angivna som riktlinjer eftersom arbets- och härdningstider beror på temperatur och luftfuktighet, och att den direkta omgivningstemperaturen är viktig, t.ex på cementpulver, monomervätska, blandningssystem, bänk och händer.

Blandning för hand

Öppna ampullen, håll ut monomervätskan i blandningskärlet och tillsätt cementpulvret. Blanda noga i cirka 30 sekunder. Resultatet blir en homogen, grön degig massa som kan användas när den inte längre fastnar på gummihandskarna. Appliceringstider beror på temperaturen på materialet och på rumstemperaturen. Garanterar adekvat fixering genom att föra in protesens och hålla kvar den inom den tidsram som är tillåten för arbete, tills bencementen har stelnat helt. Ta bort allt överskott av cement medan det fortfarande är mjukt. Om det krävs ytterligare cement under en operation kan ytterligare en påse med cementpulver blandas med en ampull med monomervätska enligt ovan. Den formbara blandningen måste appliceras på den cement som redan applicerats innan den senare har stelnat. Blanda alltid hela innehållet i påsen med hela innehållet i en ampull monomervätska.

Vakuumblandningssystem

Cementpulvret och monomervätskan blandas i vakuumblandningskärlet för att erhålla en bencement med nedsatt porositet. Av detta skäl måste ett lufttätt blandningssystem användas, som garanterar att ett tillräckligt vakuumblandningskärlet snabbt (cirka 200 mbar absolut tryck). Vid vakuumblandning är blandningstiden (30 sekunder) densamma som vid blandning utan ett vakuumblandningskärlet. Mer information om blandningstekniker finns i bruksanvisningen för det blandningssystem som används.

Förvaring

Förvaras vid högst 25 °C (77 °F).

Hållbarhet/sterilitet

Utgångsdatum anges på kartongen, den skyddande aluminiumpåsen och innerpåsen.

Använd inte **COPAL®G+V** om utgångsdatum passerat. Monomeren är steriliserad genom filtrering i en ampull i en blisterförpackning som steriliserats med etylenoxid. **COPAL®G+V** cementpulver har steriliserats med gammastrålning. Innehållet i oanvända, öppnade eller skadade förpackningar får inte omsteriliseras och ska kasseras. Om cementpulvret har utvecklats en distinkt gul färg ska du inte använda **COPAL®G+V**.

Avfallshantering

Enstaka bencementkomponenter, härdat fast material samt (icke rengjort) förpackningsmaterial måste omhändertas i enlighet med gällande direktiv från lokala myndigheter. Polymerkomponenten ska lämnas till en auktoriserad avfallsanläggning för omhändertagande. Vätskekomponenten ska förångas under en välventilerad draghuva/ett välventilerat dragskåp, alternativt absorberas av ett inert material och överförs i lämplig behållare för omhändertagande.

คุณสมบัติและองค์ประกอบ

ซีเมนต์กระดูก **COPAL® G+V** เป็นเซรามิกไฮดรอกซีอะพาทิตที่มีลักษณะเป็นซีเมนต์แข็งตัวเร็ว โดยมีส่วนผสมของเซอร์โคเนียมไดออกไซด์เป็นสารที่ให้ความแข็งแรงเมื่อฉายรังสี สำหรับใช้ในกรณีผ่าตัดกระดูก ยังมีส่วนผสมของยาปฏิชีวนะ เจนตาไมซินและแวนโคไมซิน ช่วยป้องกันเชื้อโรคที่ไวต่อยาทั้งสองซึ่งอาจติดเชื้อเนื่องจากการปนเปื้อนของเชื้อโรคในซีเมนต์ที่แข็งตัวและในเนื้อเยื่อ

แพ็คเกจ **COPAL® G+V** ประกอบด้วยถุงผงซีเมนต์ที่เติมยาปฏิชีวนะหนึ่งถุงและหลอดบรรจุของเหลวโมโนเมออร์หนึ่งหลอดซึ่งใช้ผสมทำเรซินบรรจุภัณฑ์ของมซีเมนต์ผ่านการฆ่าเชื้อ ถุงอุดมด้วยฉนวนนอกไมฟัน การฆ่าเชื้อ ภายในบรรจุกระดูกปะติยาโพลิเอธิลีน ซึ่งผ่านการฆ่าเชื้อที่ด้านในภายในถุงใส่ถุงกระดูกปะติยา PE อีกชั้นหนึ่งที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว ซึ่งบรรจุผงซีเมนต์ ถุงกระดูกปะติยา PE ทั้งสองผ่านการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมา หลอดแก้วสีน้ำตาลภายในบรรจุของเหลวโมโนเมออร์ซึ่งผ่านการกรองและฆ่าเชื้อไว้ในช่องกั้นกระแทกที่ผ่านการฆ่าเชื้อด้วยเอธิลีนออกไซด์

คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา

เจนนตาไมซิน

กลไกการทำงาน

เจนนตาไมซินคือยาปฏิชีวนะกลุ่มเอรมิโนไกลโคไซด์ แม้ว่ากลไกการทำงานที่แน่ชัดยังไม่เป็นที่ทราบ แต่ยานี้ดูเหมือนจะยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในแบคทีเรียที่เป็นเป้าหมายของยา โดยการเข้าเกาะกับหน่วยย่อย 30S ในไรโบโซมของแบคทีเรีย

กลไกการต้านทานต่อยา

ความต้านทานต่อยาเจนนตาไมซินตามธรรมชาติและการดื้อยาเจนนตาไมซินพบได้ทั้งในแบคทีเรียชนิดแกรมเนกาทีฟและชนิดแกรมโพสิทีฟ ความต้านทานหรือการดื้อยาเจนนตาไมซินอาจเป็นผลจากความสามารถในการซึมผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรียลดลง การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งยึดเกาะในไรโบโซม หรือการมีปัจจัยซึ่งควบคุมโดยพลาสมิด (วงสารพันธุกรรมในแบคทีเรีย) ที่ทำให้เกิดการดื้อยา โดยปัจจัยนี้ได้รับมาจากการถ่ายทอดสารพันธุกรรมกันระหว่างแบคทีเรีย แบคทีเรียที่มีความต้านทานต่อยาผ่านกลไกซึ่งควบคุมโดยพลาสมิด จะสามารถปรับเปลี่ยนด้วยยาไซโคลซอไมด์ โดยทำปฏิกิริยาอะซิติเลชัน ฟอสโฟรีเลชัน หรืออะดีนิเลชัน และสามารถถ่ายโอนความต้านทานนี้ไปมาระหว่างแบคทีเรียชนิดเดียวกันหรือข้ามชนิดกันได้ ความต้านทานต่อยาอื่น ๆ ในกลุ่มเอรมิโนไกลโคไซด์และยาต้านการติดเชื้อหลายชนิด (เช่น คลอแรมเฟนิโคลด์ ซัลโฟนาไมด์ เตตราไซคลิน) สามารถถ่ายโอนกันโดยผ่านพลาสมิดเดียวกันนี้ ความแพร่หลายของความต้านทานนี้อาจแตกต่างกันไปตามตำแหน่งทางภูมิศาสตร์สำหรับแต่ละชนิด และจำเป็นต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับความต้านทานในท้องถิ่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อทำการรักษาการติดเชื้อรุนแรง

ขอบเขตการออกฤทธิ์

ต่อไปนี้จะสรุปขอบเขตการออกฤทธิ์ของ Gentamicin (เจนนตาไมซิน)

- แบคทีเรียชนิดที่โดยทั่วไปกำจัดได้ด้วยยานี้
 - แอโรบิคแกรมโพสิทีฟ เช่น *Staphylococcus aureus* (methicillin-sensitive)

- แอโรบิคแกรมเนกาทีฟ เช่น *Enterobacter*, *Escherichia coli*³, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, indol-positive (*P. vulgaris*), *Salmonella enterica*, *Serratia*¹

- แบคทีเรียชนิดที่มีโอกาสพัฒนาความต้านทานยาได้
 - แอโรบิคแกรมโพสิทีฟ เช่น *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant), *Staphylococcus epidermidis*²
 - แอโรบิคแกรมเนกาทีฟ เช่น *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, indol-negative (*P. mirabilis*)
- แบคทีเรียชนิดที่มีความต้านทานต่อยาในตัวเอง
 - อนุโรบิคแกรมโพสิทีฟ เช่น *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*
 - อนุโรบิค เช่น *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*

¹ ไม่มีข้อมูลล่าสุดในงานวิจัยต่างๆ ที่พิมพ์เผยแพร่ หรือ ข้อมูลล่าสุดสำหรับการศึกษาในแหล่งข้อมูล ข้อมูลอ้างอิง และคำแนะนำที่มีก่อนหน้านี้

² ระดับความต้านทานมากกว่า 50% ในอย่างน้อยหนึ่งภูมิภาค

³ ระดับความต้านทานในไอซียู ≥ 10%

แวนโคไมซิน

กลไกการทำงาน

แวนโคไมซินเป็นยาปฏิชีวนะไตรโซคลิก กลไกเป็นโอดีที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในเวลาที่ยังคงใช้ โดยอินทิลลิส กลไกการรักษาหลักของแวนโคไมซินคือการยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ นอกจากนี้ แวนโคไมซินยังอาจเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซลล์และการสังเคราะห์ RNA

กลไกการต้านทานต่อยา

ไม่มีความต้านทานยาข้ามจำแนกไปมาระหว่างแวนโคไมซินและยาปฏิชีวนะประเภทอื่นๆ มีรายงานว่าพบความต้านทานซึ่งข้ามไปยังยาโคโคฟลาซิน ความต้านทานระดับต่ำต่อแวนโคไมซิน แบคทีเรียเป้าหมายมากกว่าหนึ่งชนิด เช่นเทโรโคคโคไคที่ต้านทานต่อแวนโคไมซินกำลังกลายเป็นปัญหาที่มีเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ สเป็คโไฟโคคโคคัส ยูเรียลิตาต้านทานต่อเมธิซิลลินกำลังเป็นปัญหาที่เพิ่มมากขึ้น และมีบางกรณีที่พบได้ยากอาจเกิดการลดทอนความไวต่อแวนโคไมซินลง ความแพร่หลายของความต้านทานนี้อาจแตกต่างกันไปตามตำแหน่งทางภูมิศาสตร์สำหรับแต่ละชนิด และจำเป็นต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับความต้านทานในท้องถิ่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อทำการรักษาการติดเชื้อรุนแรง

ขอบเขตการออกฤทธิ์

ต่อไปนี้จะสรุปขอบเขตการออกฤทธิ์ของ Vancomycin (แวนโคไมซิน)

- แบคทีเรียชนิดที่โดยทั่วไปกำจัดได้ด้วยยานี้
 - *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*
- แบคทีเรียชนิดที่มีโอกาสพัฒนาความต้านทานยาได้
 - *Enterococcus faecium*
- แบคทีเรียชนิดที่มีความต้านทานต่อยาในตัวเอง
 - Gram-negative microorganisms เช่น *Mycobacteria*, *fungi*

ส่วนผสม

ผงซีเมนต์ COPAL®G+V 43.0 g. ประกอบด้วย
เจตาไมซิน 0.5 ก. (ในรูปของเจตาไมซินซัลเฟต)
แวนโคไมซิน 2.0 ก. (ในรูปของแวนโคไมซินไฮโดรคลอไรด์)
ส่วนประกอบอื่นๆ: โพลี (เมธิล เมธาไครเลต/เมธาไครเลต) ซอร์บิเตียมไดออกไซด์ เบนโซิลเปอร์ออกไซด์ และสารแต่งสี E 141

ซองเหลวไมโนเมอร์ 20 มล. ประกอบด้วย
เมธิลเมธาไครเลต ไดเมทิลทีโบลูอิดีน ไฮโดรควิโนน และสารแต่งสี E 141

องค์ประกอบ	
ผงซีเมนต์ประกอบด้วย:	
Poly-(Methylacrylat, Methylmethacrylat)	78 %
Zirconium dioxide	14 %
Benzoyl peroxide	1 %
Gentamicin sulfate	2 %
Vancomycin hydrochloride	5 %
สารเหลวไมโนเมอร์ประกอบด้วย:	
Methyl methacrylate	98 %
N,N-Dimethyl-p-toluidin	2 %

ส่วนประกอบอื่นๆ:

ในผงซีเมนต์: Chlorophyll VIII (สี E141)
ในสารเหลวไมโนเมอร์: Chlorophyll VIII (สี E141) ในสารละลายน้ำมัน,
Hydrochinon
อัตราส่วนมวลสารเหลวไมโนเมอร์ต่อผงซีเมนต์เท่ากับร้อยละ 30 ถึง 70

จุดประสงค์ในการใช้

COPAL®G+V เป็นเรซินซีเมนต์ที่บรึงสี แต่งตัวได้ด้วยตัวเอง สำหรับใช้
เติม และ/หรือผูกของกระดูก ซึ่งช่วยให้สามารถติดตั้งข้อต่อเทียมได้อย่าง
ถาวร COPAL®G+V มีสีเดียวกับซีเมนต์ไดคัลเซียมในระหว่างการ
ผ่าตัด หลังจากแข็งตัวในช่องกระดูก แแรงกดที่เกิดจากการเคลื่อนไหว
จะถูกลบหายไปอย่างรวดเร็ว ผ่านพื้นที่ผิวขนาดใหญ่ของซีเมนต์

คำแนะนำในการใช้

COPAL®G+V มีไว้เพื่อใช้เติม ผูก หรือติดตั้งอย่างถาวรในช่องกระดูกที่
สะอาดในระหว่างการผ่าตัดแก้ไขข้อต่อเทียม ซึ่งก่อนหน้านั้นเคย
ติดข้อต่อโตนอนโคไมซิน และเมื่อซีเมนต์ที่มีเจตาไมซินไม่เพียงพอ
หรือไม่สามารถใช้งานได้ในระหว่างการผ่าตัดเปลี่ยนระยะเดียว (single-stage
replacement) หรือสองระยะ (two-stage replacement)
COPAL®G+V เป็นซีเมนต์ที่ขี้เกียจ ซึ่งควรใช้ก็ต่อเมื่อข้อต่อที่ทำไว้ติด
ข้อต่อโตนอนโคไมซินอย่างเพียงพอ หรือไม่ได้ออก
ไชยาปฏิชีวนะอะมิโนไกลโคไซด์ร่วมกับลิซิดาไมด์ที่มีในซีเมนต์แก้ไข
PMMA

ก่อนใช้ COPAL®G+V จำเป็นต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าข้อต่อที่ทำไว้เกิด
การติดเชื่อมมีความโตนอนโคไมซิน
ไม่ควรใช้ COPAL®G+V ในช่องกระดูกที่ติดเชื่อมซึ่งยังไม่ได้รับความ
สะอาดเพียงพอ ถ้าสงสัยหรือพบการติดเชื่อม ควรพิจารณาใช้การรักษา
อย่างอื่นแบบเพิ่มเติม
ยังไม่มีการประเมินการใช้ COPAL®G+V ในการผ่าตัดข้อต่อหลัง

ข้อห้ามการใช้

ต้องไม่ใช้ COPAL®G+V ในกรณีที่ทราบว่ามีภาวะแพ้เจตาไมซิน ยา
ปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ แวนโคไมซิน หรือส่วนประกอบอื่นๆ ใน
ซีเมนต์กระดูก
ต้องไม่ใช้ COPAL®G+V ในกรณีที่มีความรุนแรง
เนื่องจากยังไม่มีการทดลองทางคลินิกในเด็กหรือในวัยรุ่น จึงแนะนำว่า
ควรใช้ COPAL®G+V
ห้ามใช้ COPAL®G+V ในการปลูกถ่ายอวัยวะเทียมครั้งแรก เนื่องจากอาจ
เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแบคทีเรียต้านทานแวนโคไมซิน

ประชากรเป้าหมาย

มีหลักฐานไม่มากในกลุ่มเด็กและวัยรุ่น จึงไม่ควรใช้ COPAL®G+V
หากไม่มีตัวเลือกอื่น เช่น อากาศบาดเจ็บจากการผ่าตัดในปัจจุบัน การ
ตัดสินใจจะใช้ COPAL®G+V หรือไม่นั้น ขึ้นอยู่กับศัลยแพทย์ที่เชี่ยวชาญ

กลุ่มผู้ใช้เป้าหมาย

ผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลสุขภาพในสภาพแวดล้อมคลินิก

ผลข้างเคียง

เนื่องจากมีเจตาไมซินและแวนโคไมซินใน COPAL®G+V จึงอาจเกิดผล
ข้างเคียงที่มักเกิดจากการใช้สารเหล่านี้ได้เสมอ

เจตาไมซิน

- ความเสียหายต่อเส้นประสาทการรับฟังและการทรงตัว
- พิษต่อไต
- ในกรณีที่เป็นไปได้ยากอาจเกิดความรู้สึกสัมผัสเย็น การเกร็งของกล้ามเนื้อ และกล้ามเนื้ออ่อนแรง
- ในกรณีที่เป็นไปได้ยากอาจเกิดปฏิกิริยาของกาฬ (ผื่น ลมพิษ ปฏิกิริยาภูมิแพ้)

แวนโคไมซิน

- ลดทอนการได้ยินชั่วคราวหรือถาวร
- พิษต่อไต (ในกรณีที่เป็นไปได้ยากอาจเกิดภาวะไตอักเสบรุนแรง)
- ปฏิกิริยาการแพ้ในทุกระดับความรุนแรง (เช่น ปฏิกิริยาการแพ้ปานกลาง รวมถึงความดันเลือดลดลง หายใจลำบาก ลมพิษ และคัน)
- เป็นพื้นที่ผิวหนังบริเวณส่วนบนของร่างกาย (มีผื่นแดงบริเวณคอ หน้า ลำตัว)
- เจ็บและมีอาการเกร็งกล้ามเนื้อบริเวณหลังและหน้าอก
- ในกรณีที่เป็นไปได้ยากอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือด (เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย ภาวะเม็ดเลือดขาวหรือโพลิตัวโกลาส์เกิดผลข้างเคียงเหล่านี้บ่อยมากเนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำมาก

ทั้งเข่าและข้อเท้าและในข้อเข่าที่มีข้อต่อและ/หรือมีข้อต่อประสาท การได้ยินและการทรงตัว แม้ว่าอาจมีการระดมความเสียหายในระดับต่ำ เนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำ แต่ควรใช้ความระมัดระวัง และควรตรวจ ตรวจระดับยาในข้อเข่าและข้อเท้าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติความผิดปกติของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (เช่น โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง โรคพาร์กินสัน) ซึ่งต้องมีการตรวจ ตรวจอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยมีประวัติไตวาย) ในการมีข้อเข่าและข้อเท้าที่โผล่มีผลเสียต่อโรค แตกหัก มีปริมาณของกล้ามเนื้อลดลงซึ่งควรทำที่หลังจากที่ปลูกถ่ายชิ้นกระดูกและใส่ข้อเทียม ในการมีที่พบอาการอาการเกิดความผิดปกติลดลง ร่วมกับภูมิแพ้ชนิดรุนแรง รวมถึงภาวะการช็อกจากการแพ้ หัวใจล้มเหลว และการตายเฉียบพลัน มีปริมาณของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ชิ้นกระดูกที่โผล่มีผลเสียต่อโรค: หลอดเลือดดำอักเสบ ภาวะติดเชื้อที่แผลที่ ภาวะติดเชื้อในช่องกล้ามเนื้อ ไตลดลงผิดปกติในแปด อาทิตย์หลังการผ่าตัดและเมื่อเลือดออกในเนื้อเยื่อ การชักแบบบริเวณข้อต่อข้อเท้า ข้อเทียมเทียมหรือเคลื่อน ปุ่มกระดูก Trochanter หลุด ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้คือ การเกิดกระดูกงอกขรุขระ ข้อ ถ้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจเต้นผิดปกติขรุขระสั้นๆ โรคหลอดเลือดสมอง

การมีปฏิกิริยากับยาชนิดอื่น

เมื่อใช้ร่วมกับยาหลายกลไกเช่น คุณสมบัตินี้ปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อของยาเจตาไมซินและแวนโคไมซินอาจมีมากขึ้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากปริมาณยาในเลือดมีระดับต่ำ จึงมีโอกาสดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีไตแข็งแรงดี โอกาสการเกิดปฏิกิริยากับยาหลายกลไกเช่นเมื่อใช้เพิ่มเติมร่วมกับยาเจตาไมซินและแวนโคไมซินในเลือด เช่น ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ชนิดอื่นซึ่งร่วมกับยาแวนโคไมซินควรได้รับการตรวจระดับพิษสะสมตามแนวทางปฏิบัติที่ได้รับมาจากการวิจัยทางคลินิก และควรพิจารณาถึงการวัดระดับของยาเจตาไมซินและแวนโคไมซินในเลือดด้วย การใช้ยาเจตาไมซินร่วมกับยาสีขาวระงับ เช่น กรดซัลฟาไดนิกรหรือฟลูโซไมด์อาจทำให้ผลข้างเคียงเกี่ยวกับการเป็นพิษต่อประสาท การได้ยินและการทรงตัวของยาเจตาไมซินและแวนโคไมซินเพิ่มมากขึ้น ยาขับปัสสาวะที่ให้อาหารเส้นเลือดอาจเพิ่มความเป็นพิษของยาเจตาไมซินและแวนโคไมซิน โดยการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะสองตัวนี้ในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อ

คำเตือนและข้อควรระวัง

มอเลกุลของยามีผลต่อหัวใจที่ระคายเคืองและไอพี มีการรายงานเกี่ยวกับการถูกกดขี่ของหัวใจของแวนโคไมซินเนื่องจากมีการใช้งานอุปกรณ์เผาด้วยไฟฟ้าในบริเวณที่ทำการผ่าตัดโลกกับสารยึดกระดูกที่ปลูกฝังใหม่ ในเมเป็นคำที่ละลายไขมันที่มีประสิทธิภาพสูง จึงควรระวังไม่ให้สัมผัสกับส่วนของร่างกายโดยตรง

เมื่อทำการบำบัดในเนื้อหรือหุ้มเยื่อ **COPAL®G+V** จำเป็นต้องสวมถุงมือเพื่อป้องกันไม่ให้สารในเนื้อหรือหุ้มเยื่อจากโรคติดเชื้อเข้าผิวหนัง ผู้ที่มีผลจากโพลีเอทิลีนสามชั้น เอทิลีนโพลีเอทิลีนและโพลีเอทิลีนโพลีเอทิลีนและถุงมือ Viton®/บิวทิล จะมีการปกป้องได้เป็นระยะเวลาสั้น เพื่อความปลอดภัย ขอแนะนำในหลอดเข็มและสายที่ควรใช้ เช่น สวมถุงมือผ่าตัดที่ทำด้วยโพลีเอทิลีนกับถุงมือผ่าตัดที่ทำด้วยแลเท็กซ์

มาตรฐาน การใช้ถุงมือที่ทำด้วยลาเท็กซ์หรือโพลีเอทิลีน-บิวทิล (poly-styrene-butadiene) เพียงชั้นเดียวจะไม่ช่วยป้องกันให้ท่านมีความปลอดภัยอย่างเพียงพอ

โปรดยืนยันกับผู้จัดจำหน่ายถุงมือที่เหมาะสมสำหรับใช้กับ **COPAL®G+V** หรือไม่

โลหะของแข็งในเนื้อหรืออาจสร้างความเสียหายต่อทางเดินหายใจและตา และอาจสร้างความเสียหายต่อข้อต่อได้ หากสัมผัสกับสารละลายไมโนเออร์ ก็อาจทำให้ผิวหนังเกิดการระคายเคืองได้ ผู้ผลิตคอนแทคเลนส์ข้อต่อแนะนำให้ออกคอนแทคเลนส์ออกในกรณีที่ทำงานกับโลหะที่อาจเป็นอันตรายหรือทำให้เกิดการระคายเคืองได้ เนื่องจากของเหลวและแก๊สสามารถซึมผ่านคอนแทคเลนส์ข้อต่อได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใส่คอนแทคเลนส์ดังกล่าวเมื่ออยู่ในห้องผ่าตัดที่กำจัดเชื้อแบคทีเรีย

การใช้ **COPAL®G+V** ศัลยแพทย์ควรทำความเข้าใจเกี่ยวกับคุณสมบัติวิธีการจัดการ และการใช้ระหว่างการทำผ่าตัดเปลี่ยนแก้ไข ขอแนะนำให้ศัลยแพทย์ฝึกการผสม การจัดการ และการใช้ **COPAL®G+V** ก่อนใช้ ความอยู่ยงและเสถียรเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งจำเป็น แม้ในกรณีที่นำเครื่องผสมและกระบอกฉีด (syringe) มาใช้กับเข็มฉีด

การใช้ในผู้ป่วย

ปฏิกิริยาโพลีเมอไรเซชันจะเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยซึ่งเป็นปฏิกิริยาคายความร้อน (exothermic reaction) ที่ปลดปล่อยความร้อนออกมาเป็นจำนวนมาก อุณหภูมิที่เกิดขึ้นระหว่างปฏิกิริยาโพลีเมอไรเซชันอาจสูงกว่าอุณหภูมิของเหลว และอาจสูงเกินกว่าที่เนื้อเยื่อร่างกายจะทนรับได้ เป็นระยะเวลาสั้นๆ หากใช้ยาทั่วไปในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลระยะยาวของความร้อนที่เกิดขึ้น รวมถึงการทำลายเนื้อเยื่อซึ่งเป็นผลจากความร้อนดังกล่าวด้วย

ต้องตรวจความดันโลหิต ชีพจร และอัตราการหายใจของผู้ป่วยอย่างละเอียดรอบคอบในระหว่างและทันทีหลังจากที่ใช้ชิ้นกระดูกในผู้ป่วยแล้ว หากพบสัญญาณการเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่สำคัญเช่น ต้องแก้ไขวิธีการที่เหมาะสมโดยไวรอซ ขณะใช้ **COPAL®G+V** เพื่อติดตั้งข้อต่อข้อเท้าทั้งหมด ต้องทำความเข้าใจบริเวณ (proximal) ของคลองไซกระดูกของกระดูกโคนขาและโพรงกระดูกดูที่ความหนาของกระดูกสัปดาห์ต่อความระมัดระวัง และเพื่อให้แห้งก่อนใส่ชิ้นเนื้อกระดูก

เพื่อลดแรงดันที่เพิ่มสูงขึ้นของกระดูกในระหว่างการใส่ข้อต่อของ ข้อแนะนำให้ลดแรงดันโดยดูระดับของเหลวของข้อกระดูก ในกรณีที่เกิดภาวะแทรกซ้อนในเส้นเลือดหัวใจและปอด จำเป็นต้องตรวจตรวจปริมาณเลือดและอาจต้องเพิ่มปริมาณเลือด ในกรณีที่ระบบการหายใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพออย่างเฉียบพลัน ควรใช้วิธีการทางวิสัญญีเพื่อแก้ไข

การตั้งครุ่และการไหม้บุตร

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเพื่อประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้เจตาไมซินและแวนโคไมซินในสตรีที่มีครรภ์และกำลังให้นมบุตร เป็นที่ทราบกันดีว่ายาเจตาไมซินและแวนโคไมซินสามารถข้ามรกได้ ในสัตว์ ทั้งยาเจตาไมซินและแวนโคไมซินไม่ทำให้เกิดโครงสร้างที่ผิดปกติในทารก แม้ยาในปริมาณสูงจะเป็นพิษต่อมารดา การทดลองในมนุษย์อย่างจำกัดไม่บ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงของการเกิดโครงสร้างที่ผิดปกติในทารกเพิ่มขึ้นและอย่างไรก็ตาม เพื่อความปลอดภัยทางสุขภาพและความปลอดภัยในทารกเป็นอันตรายที่อาจเกิดขึ้น

ได้ แต่ยังไม่มีการยืนยันทางการแพทย์ มีรายงานการสูญเสียการได้ยินในผู้ที่สองข้างโดยกำเนิดที่ไม่สามารถแก้ไขได้ในเด็กหลังจากการได้รับสเตอริโอไอซินในระหว่างตั้งครรภ์ เจนตาไมซินและแวนโคไมซินถูกขับออกทางนมมารดาในปริมาณเล็กน้อย และเข้าสู่ทารกผ่านการให้นมบุตร เนื่องจากมีการชี้มาในลำไส้ของทารกเกิดใหม่มากขึ้น จึงต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของยาและความเป็นพิษด้วย ในกรณี ควรชี้ว่านักกระหว่างประโยชน์ที่มารดาจะได้รับกับความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นกับเด็ก ก่อนการใช้ COPAL® G+V ในระหว่างการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

ความเข้ากันไม่ได้

ต้องไม่เติมสารละลาย (เช่น สารละลายที่มียาปฏิชีวนะ) ในซีเมนตกระดูก เพราะอาจลดทอนความแข็งแรงของซีเมนต์ลงอย่างมากได้

ปริมาณการใช้และการเตรียม

หลังจากผสมซีเมนต์กระดูกกับสารละลายไม่ในเนื้อแล้ว ท่านจะได้ส่วนผสมที่มีลักษณะเหมือนแป้งนุ่มๆ ที่ปั้นได้และแข็งตัวเร็ว ซึ่งสามารถนำไปใช้กับโพรงกระดูกเพื่อยึดเกาะและ/หรืออุดซ่อม

COPAL® G+V มีสีเขียวเพื่อทำให้สังเกตเห็นในระหว่างการผ่าตัด เตรียมซีเมนต์ที่จะใช้โดยผสมผงซีเมนต์ทั้งหมดในถุงกับของเหลวไม่ในเนื้อทั้งหมดในหลอด จำนวนซีเมนต์ต้องใช้นั้นจะขึ้นอยู่กับวิธีการผ่าตัดและเทคนิคที่ใช้โดยเฉพาะ

ชุดจะมี **COPAL® G+V** อีกอย่างน้อยหนึ่งชุดเมื่อใกล้จะเริ่มการผ่าตัด แต่ละชุดต้องเตรียมแยกกันต่างหาก ในทางปฏิบัติ พบโดยนัยมากที่การผ่าตัดปลูกถ่ายครั้งหนึ่งจะใช้ซีเมนต์มากกว่า 4 ชุด

แม้ในปริมาณการใช้เหล่านั้น ก็จะมียาเจนตาไมซินและแวนโคไมซินในเลือดอยู่ในระดับต่ำที่สุด การผสมจะเกิดขึ้นภายใต้ภาวะปลอดเชื้อ (ควรเปิดถุงป้องกันออสโมนิเยมที่ผ่านการฆ่าเชื้อ ฝุ่นกระจายโพสทีอริลีน (ดูคำแนะนำที่ไม่ผ่านการฆ่าเชื้อ) และถุงที่ผ่านการฆ่าเชื้อแบบแก้ว (ดูคำแนะนำที่ไม่ผ่านการฆ่าเชื้อ) โดยผู้ช่วยเพื่อรักษาภาวะปลอดเชื้อ วางถุงกระจายโพสทีอริลีนที่ผ่านการฆ่าเชื้อและหลอดแก้วโบนโคโรที่ผ่านการฆ่าเชื้อเพื่อรักษาภาวะปลอดเชื้อ เปิดถุงกระจายโพสทีอริลีนและหลอดแก้วภายใต้สภาวะปลอดเชื้อ

ห้ามเปิดหลอดของเหลวเห็นอุปกรณ์ผสมซีเมนต์เพื่อป้องกันไม่ให้เศษแก้วปนเปื้อนกับซีเมนต์

การเปิดในสภาพปลอดเชื้อ



แถบสำหรับเปิดจากด้านบนของกระเปาะช่วยในการดึงพ้อยล์พลาสติกออกจากกระดาด เพื่อให้สามารถยึดจับแถบสำหรับเปิดให้ได้อย่างที่สุด ควรจับด้านข้างของกระดาด/พ้อยล์พลาสติกเอาไว้ระหว่างนิ้วหัวแม่มือ นิ้วชี้ และนิ้วกลาง โปรดใช้ที่นิ้วของหัวแม่มือทั้งหมดในการยึดจับ แผ่นพ้อยล์พลาสติกและกระดาดแล้วดึงแต่ละด้านออกให้เท่าๆ กัน

การใช้

ควรผสมด้วยมือหรือใช้ระบบผสมสูญญากาศ การผสมสูญญากาศเป็นส่วนหนึ่งของเทคนิคการผสมซีเมนต์ที่ใช้เทคโนโลยีนำสมัย สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการผสม การปั้นขึ้นรูป และเวลาแข็งตัวของ

COPAL® G+V โปรดดูในแผนภูมิการใช้งานที่ส่วนท้ายของคำแนะนำนำ

การใช้งาน โปรดทราบว่าข้อมูลเหล่านี้เป็นเพียงคำแนะนำเท่านั้น เนื่องจากเวลาการปั้นขึ้นรูปและเวลาการแข็งตัวจะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิและความชื้น อุณหภูมิของสิ่งรอบข้างก็เป็นสิ่งสำคัญ เช่น ผซีเมนต์ ของเหลวไม่ในเนื้อ ระบบการผสม โต๊ะ และมือ

อายุผสมตัวมือ

เปิดหลอดแก้ว วันของเหลวไม่ในเนื้อลงในภาชนะผสม และเติมผซีเมนต์ทั้งหมดลงไป แล้วผสมด้วยความเร็วระดับเป็นเวลา 30 วินาที ของผสมที่ได้มีลักษณะคล้ายส่วนผสมของแป้งสีเขียวที่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งสามารถนำมาปั้นขึ้นรูปเมื่อไม่ติดกับถุงมือยางอีกต่อไป เวลาการนำไปใช้จะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิของวัสดุและอุณหภูมิห้อง เพื่อให้แน่ใจว่าอายุวัยเตรียมดินแน่นอย่างเพียงพอ ควรใส่และยึดส่วนผสมภายในช่วงเวลาการปั้น และจนกระทั่งซีเมนต์กระดูกแข็งตัวอย่างสมบูรณ์ นำซีเมนต์ส่วนเกินออกในขณะที่ซีเมนต์ยังมีอยู่ ระยะเวลาการแช่เพิ่มเติมในระหว่างการผ่าตัด สามารถผสมผซีเมนต์อีกครั้งเข้ากับของเหลวไม่ในเนื้อในหลอดแก้วตั้งที่อบยาไว้ข้างต้น และได้ส่วนผสมที่ขึ้นรูปได้เข้ากับซีเมนต์ที่ใช้ก่อนหน้าก่อนที่จะซีเมนต์ตะเข้ ตัว โห้ผสมซีเมนต์ที่ถูกต้องเข้ากับของเหลวไม่ในเนื้อทั้งหมดในหลอดแก้วเสมอ

ระบบผสมสูญญากาศ

เพื่อให้ได้รับซีเมนต์กระดูกที่มีอุณหภูมิเย็น ควรผสมผซีเมนต์และของเหลวไม่ในเนื้อที่สูญญากาศ โดยใช้ระบบผสมที่ปิดสนิทอากาศเพื่อวัสดุประสงคนี้ เพื่อให้แน่ใจว่าสามารถสร้างภาวะสูญญากาศอย่างเพียงพออย่างรวดเร็วในภาชนะผสม ในการผสมสูญญากาศ เวลาที่ใช้ในการผสม (30 วินาที) เหมือนกับการผสมโดยไม่ใช่สูญญากาศ สำหรับรายละเอียดเกี่ยวกับเทคนิคการผสม โปรดดูในคำแนะนำสำหรับวิธีการผสมที่นำมาใช้งาน

การเก็บรักษา

อย่าเก็บไว้ในที่ที่มีอุณหภูมิสูงกว่า 25°C (77°F)

อายุการใช้งาน/สภาพปลอดเชื้อ

วันหมดอายุระบุไว้ที่บนกล่องพิมพ์ ฝุ่นออสโมนิเยมป้องกัน และดูคำแนะนำใน ห้ามใช้ **COPAL® G+V** ที่หมดอายุ ของเหลวไม่ในเนื้อที่อยู่ในช่องกั้นกระแตกได้รับการฆ่าเชื้อโดยการกรอง และออกซิเจนกระแตกได้รับการฆ่าเชื้อด้วยก๊าซเอธิลีนออกไซด์ ผงซีเมนต์ **COPAL® G+V** ได้รับการฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมา ส่วนประกอบที่ไม่ได้ใช้ ขอบรรจุภัณฑ์ที่มีรอยฉีกขาดหรือเสียหาย ต้องไม่นำมาฆ่าเชื้อใ้ใหม่ แต่ต้องทิ้งไป ถ้ามงซีเมนต์ของ **COPAL® G+V** เปลี่ยนเป็นสีเหลืองชัดเจน ต้องไม่นำมาใช้

การกำจัด

ต้องกำจัดชิ้นส่วนต่างๆ ของซีเมนต์กระดูก วัสดุของแข็งที่ใช้ในการรักษา รวมถึงวัสดุที่ใช้ผลิตบรรจุภัณฑ์ (ไม่ใช้ด้วยความสะอาด) ตามข้อกำหนดของหน่วยงานการปกครองท้องถิ่นดังต่อไปนี้ ต้องกำจัดชิ้นส่วนที่เป็นโพลีเมอร์ในทันทีที่จะได้รับอนุญาต ส่วนที่เป็นของเหลวควรระเหยไปกับเครื่องดูดอากาศหรือดูดขึ้นโดยสารที่ไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาและขยายไปยังบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมเพื่อกำจัด

Özellikleri ve bileşimi

COPAL®G+V kemik çimentosu, ortopedik cerrahide kullanılan, radyoopak katkı olarak zirkonyum dioksit içeren, polimetilmetakrilat bazlı, hızlı sertleşen, çimento benzeri bir kompozittir. Gentamisin ve/veya vankomisine karşı duyarlı mikropların sertleşen çimentoğa ve çevresindeki dokuya yerleşmesini önlemek için gentamisin ve vankomisin antibiyotikleri katılmıştır.

Bir **COPAL®G+V** ambalajı, antibiyotik katkılı çimento tozunu içeren bir poşet ile içinde kompozitin oluşturulmasında kullanılan monomer sıvısı bulunan bir ampul içerir. Çimento tozu steril olarak ambalajlanmıştır. Steril olmayan koruyucu alüminyum poşet, iç tarafı steril olan bir polietilen-kağıt poşet içerir. Bunun içinde çimento tozunu içeren steril bir polietilen-kağıt poşet daha bulunur. Her iki polietilen-kağıt poşet gamma ışınlarıyla sterilize edilmiştir. Steril filtrasyon yöntemiyle sterilize edilmiş olan monomer sıvısını içeren kahverengi camdan ampul ise tek olarak etilen oksit ile sterilize edilmiş bir blisterde steril olarak ambalajlanmıştır.

Mikrobiyolojik özellikleri

Gentamisin

Etki mekanizması

Gentamisin bir aminoglikozid antibiyotiktir. Etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamışsa da, ilacın bakteri ribozomlarının 30S alt ünitesine bağlanarak duyarlı bakterilerde protein sentezini baskıladığı sanılmaktadır.

Direnç mekanizması

Gentamisine karşı gerek gram negatif, gerek gram pozitif bakterilerde doğal ve edinilmiş direnç tespit edilmiştir. Gentamisin direnci, olasılıkla bakterinin hücre çeperinin geçirgenliğinin azalmasına, antibiyotığın ribozoma bağlandığı noktada gerçekleşen bir değişikliğe ya da konjügasyon yoluyla elde edilmiş, plazmid geçişli bir direnç faktörünün varlığına bağlanabilir. Dirençli bakterilere ilacı enzimatik yoldan asetilasyon, fosforilasyon veya adenilasyon aracılığıyla etkisiz hale getirme yeteneği sağlayan plazmid geçişli bir dirençin aynı ya da farklı organizma türlerinden karşılıklı olarak aktarma yoluyla edinilmesi mümkündür. Diğer aminoglikozidlere ve diğer bazı antibiyotiklere (örn. kloramfenikol, sülfonamidler, tetrasiklin) karşı direnç özelliği aynı plazmid üzerinden aktarılabilir. Direnç prevalansı bazı türler için yerel farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle -özellikle ağır enfeksiyonların tedavisinde- direnç durumuyla ilgili yerel bilgilere gerek vardır.

Etki spektrumu

Aşağıdaki tabloda gentamisinin etki spektrumu özet halinde gösterilmektedir.

- Genel olarak duyarlı türler
 - Aerob gram pozitif bakteriler örn. *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)
 - Aerob gram negatif bakteriler örn. *Enterobacter*, *Escherichia coli* ³, *Klebsiella*, *Proteus* spp, indol pozitif (*P. vulgaris*), *Salmonella enteritica*, *Serratia* ¹
- Direnç edinme durumunda sorun yaratabilen türler
 - Aerob gram pozitif bakteriler örn. *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli), *Staphylococcus epidermidis* ²

- Aerob gram negatif bakteriler örn. *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, indol negatif (*P. mirabilis*)

- Doğal olarak dirençli olan türler
 - Anaerob gram pozitif bakteriler örn. *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
 - Anaerob bakteriler örn. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.
- ¹ Yayınlarda güncel veri bulunmamaktadır. Eski kaynaklara, referanslara ve tedavi önerilerine göre duyarlı olması beklenmektedir.
- ² En az bir yörede %50'in üzerinde direnç derecesi.
- ³ ICU-Direnç düzeyi \geq % 10

Vankomisin

Etki mekanizması

Vankomisin, *Amycolatopsis orientalis* bakterisinin kültürlerinden elde edilen bir trisiklik glikopeptid antibiyotiktir. Vankomisin birincil etki mekanizması hücre çeperi sentezini baskılamaktır. Vankomisin ayrıca hücre zarının geçirgenliğini ve RNA sentezini de değiştirebilir.

Direnç mekanizması

Vankomisin ile diğer antibiyotik sınıfları arasında çapraz direnç yoktur. Teikoplanin ile bir çapraz direnç rapor edilmiştir. Vankomisine karşı dirençli enterokoklar (VRE) gittikçe büyüyen bir sorun haline gelmektedir. Metisilin dirençli bir *Staphylococcus aureus* da gittikçe sorun oluşturmaktadır; vankomisine karşı duyarlılığı azalmış nadir izolatlar ortaya çıkabilmektedir. Direnç prevalansı bazı türler için yerel farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle -özellikle ağır enfeksiyonların tedavisinde- direnç durumuyla ilgili yerel bilgilere ihtiyaç vardır.

Etki spektrumu

Aşağıdaki tabloda vankomisinin etki spektrumu özet halinde gösterilmektedir.

- Genel olarak duyarlı türler
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp.
- Direnç edinme durumunda sorun yaratabilen türler
 - *Enterococcus faecium*
- Doğal olarak dirençli olan türler
 - Gram negatif mikroorganizmalar örn. Mikobakteriler, mantarlar

Bileşimi

43,0g **COPAL®G+V** çimento tozunun içeriği:

0,5g gentamisin (gentamisin sülfat şeklinde)

2,0g vankomisin (vankomisin hidroklorür şeklinde)

Diğer bileşenleri: poli(metilmetakrilat/polimetakrilat)

zirkonyum dioksit, benzoil peroksit ve renk maddesi E141.

20ml monomer sıvısının içeriği:

metilmetakrilat, dimetil-p-toluidin, hidrokinon ve renk maddesi E141.

Bileşimi	
Çimento tozu içeriği:	
Poli (metilakrilat, metilmetakrilat)	%78
Zirkonyum dioksit	%14
Benzoil peroksit	%1
Gentamisin sülfat	%2
Vankomisin hidroklorür	%5
Monomer sıvısının içeriği:	
Metilmetakrilat	%98
N,N-dimetil-p-toluidin	%2

Diğer bileşenleri:

Çimento tozu içinde: Klorofil VIII (renklendirici E141)
 Monomer sıvısı içinde: Klorofil VIII (renklendirici E141)
 yağlı bir çözelti içinde, hidrokinon
 Monomer sıvısı ile çimento tozu arasındaki kütle oranı,
 kütle yüzdesi cinsinden 30'a 70'tir.

Kullanım amacı

COPAL®G+V kemik kaviterinin doldurulması ve/veya stabilize edilmesi amacıyla kullanılan ve eklem endoprotezlerinin kalıcı fiksasyonuna olanak sağlayan, kendinden sertleşen, radyopak, çimentomsu bir kompozittir. **COPAL®G+V**, çimentonun operasyon alanında daha iyi görünmesini sağlamak için yeşil renkle renklendirilmiştir. Kemik kavitesinde sertleşme gerçekleşikten sonra hareket akışı içerisinde meydana gelen yük güçleri çimento mantosu aracılığıyla geniş bir yüzeye yayılarak kemiğe iletilir.

Endikasyon

COPAL®G+V, cerrahi yöntemle temizlenmiş ve daha önce vankomisine karşı duyarlı etkenlerle enfekte olmuş kemik kaviterinin, yalnızca gentamisin içeren çimentolarla tek veya iki aşamalı ikamenin uygun görülmediği veya arzu edilmediği durumlarda, doldurulması, stabilize edilmesi veya revizyon endoprotezlerinin bu kavitelere kalıcı olarak sabitlenmesi için endikedir.

COPAL®G+V bir revizyon çimentosu olup yalnızca enfeksiyonun kaynağını oluşturan etkenin PMMA revizyon çimentolarının içerdiği aminoglikozid antibiyotiklerine veya aminoglikozid-linkozamid antibiyotiği kombinasyonlarına karşı yeterince duyarlı olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

COPAL®G+V uygulanmadan önce enfeksiyonun kaynağını oluşturan etkenin vankomisine karşı duyarlı olduğundan emin olunmalıdır.

COPAL®G+V daha önce cerrahi yöntemle temizlenmemiş enfekte kemik kaviterine uygulanmamalıdır. Enfeksiyon şüphesi veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında ilaveten/eş zamanlı olarak sistemik tedavi düşünülmelidir.

COPAL®G+V omurgaya yönelik girişimlerde kullanım açısından değerlendirilmemiştir.

Kontrendikasyonlar

COPAL®G+V gentamisine, diğer aminoglikozid antibiyotiklere, vankomisine ve kemik çimentosunun diğer bileşenlerine karşı bilinen duyarlılık durumlarında kullanılmalıdır.

COPAL®G+V ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Çocuklar ve gençlerde kullanımına ilişkin klinik deneyim bulunmadığından **COPAL®G+V**'nin çocuklarda ve gençlerde kullanılması önerilmemektedir.

COPAL®G+V vankomisine dirençli bakteri gelişmesi riskini artırdığından primer protezlerde kullanılması kontrendikedir.

Hedef popülasyon

Çocuklar ve erişkinler için çok az kanıt vardır, bu nedenle **COPAL®G+V** kullanımı önerilmez.

Başka bir seçenek yoksa, örneğin cerrahi bir travma mevcutsa, **COPAL®G+V** kullanımına ilişkin karar cerrahin sorumluluğundadır.

Hedef kullanıcı grubu

Klinik bir bağlamda sağlık çalışanları.

Yan etkileri

COPAL®G+V gentamisin ve vankomisin içerdiğinden bu maddeler için tipik yan etkiler her zaman meydana gelebilir.

Gentamisin

- Akustikus ve vestibularis hasarları
- Nefrotoksisite
- Nadir olarak parestezi, tetani ve kas zayıflığı
- Nadir olarak alerjik reaksiyonlar (egzantem, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar)

Vankomisin

- İshime yeteneğinde geçici veya kalıcı zayıflama
- Nefrotoksisite (nadiren nefrit)
- Herhangi bir ağırlık derecesinde baş gösterebilen aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. tansiyon düşmesi, nefes darlığı, ürtiker ve kaşıntı dahil olmak üzere anafilaktoid reaksiyon)
- Vücutün üst tarafında cilt döküntüsü („Red-neck“ [kırmızı ense] sendromu veya „Red-man“ [kırmızı adam] sendromu)
- Sırt ve göğüs kaslarında ağrı ve spazmlar
- Nadir olarak kan tablosu değişiklikleri (örn. agranülositoz, nötropeni)

Ulaşılan serum düzeylerinin çok düşük olması nedeniyle bu yan etkilerin baş göstermesi olası değildir. Gerek gentamisin, gerek vankomisin potansiyel nefrotoksik ve/veya ototoksiktir. Serum düzeylerinin düşük olması nedeniyle birikme riski azdır. Ancak yine de dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonu kısıtlı hastalarda gentamisin ve vankomisin düzeyleri kontrol edilmelidir. Aynı husus, nöromüsküler hastalık (örn. miyasteni [Myasthenia gravis], Parkinson hastalığı) varlığında, özellikle anamnezde böbrek yetmezliği öyküsü bildirmiş hastalar için söz konusudur.

Polimetilmetakrilat esaslı kemik çimentolarında sık sık kemik çimentosunun ve endoprotezin implantasyonun ardından kan basıncının geçici olarak düştüğü rapor edilmektedir. Nadir olarak, anafilaktik şok, kalp durması ve ani ölüm dahil olmak üzere, anafilaksi eşliğinde hipotoni olguları bildirilmiştir.

Polimetilmetakrilat esaslı kemik çimentosu uygulamalarında ek olarak şu yan etkiler gözlenmiştir: tromboflebit, yüzeysel yara enfeksiyonu, derin yara enfeksiyonu, akciğer embolisi, kanama ve hematomlar, trokanterik bursit, protez gevşemesi veya dislokasyonu, trokanter çözümleri. Gözlenen diğer yan etkiler heterotopik kemik oluşumu, miyokard infarktüsü, kısa süreli kalp ritmi bozuklukları ve inmedir.

Etkileşimler

Kaş yumuşatıcı veya eter verilen hastalarda gentamisin ve vankomisinin nöromüsküler blokaj özelliği güçlenebilir, ancak serum düzeylerinin çok düşük olması nedeniyle böbrekleri sağlıklı hastalarda böyle bir durum olası değildir. Etkileşimlerin meydana gelme olasılığı serumdaki gentamisin ve vankomisin düzeylerine orantılı olarak, örn. böbrek fonksiyonu kısıtlı olan hastalarda, artar.

Eş zamanlı olarak parenteral aminoglikozid ve vankomisin tedavisi uygulanan hastalar, olası bir kümülatif toksisite riski göz önünde bulundurularak klinik endikasyon doğrultusunda gözetimlenmelidir. Gentamisin ve vankomisin serum düzeylerinin ölçülmesi düşünülmelidir. Gentamisinin etakrinik asit veya furosemid gibi güçlü diüretiklerle birlikte kullanılması gentamisin ve vankomisinin ototoksik etkisini güçlendirebilir. Intravenöz uygulanan diüretiklerde serumda ve dokudaki antibiyotik konsantrasyonunun değişmesi gentamisin ve vankomisin toksisitesinin artmasına neden olabilir.

Uyarılar ve önlemler

Sıvı monomer yüksek ölçüde uçucu ve alev alıcıdır. Yeni implante edilen kemik çimentolarının yakınındaki ameliyat alanlarında elektrokoter cihazı kullanımı nedeniyle monomer buharlarının alev aldığı durumlar rapor edilmiştir. Monomer aynı zamanda güçlü bir yağ çözücü olduğundan vücutla doğrudan temas ettirilmemelidir.

Monomer veya çimento COPAL®G+V ile çalışan metilmetakrilat monomerinin deriye işlemesine karşı gerekli korumayı sağlayan eldivenler kullanılmalıdır. Üç katlı polietilen, etilenvinilalkol-kopolimer, polietilen ve Viton®/butil eldivenlerin uzun süreli koruma yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Güvenlik açısından iki çift eldivenin üst üste, örn. bir çift polietilen cerrah eldiveninin bir çift standart lateks cerrah eldiveninin üzerine giyilmesi önerilir. Lateks veya polistiren butadien eldivenlerin tek başına kullanılması koruma açısından yeterli değildir.

Koruyucu eldivenlerin COPAL®G+V'nin hazırlanması ve uygulanması sırasında kullanılmaya uygun olduğu tedarikçi/üretici tarafından onaylanmalıdır.

Monomer buharları solunum yollarını ve gözleri tahriş edebilir ve olasılıkla karaciğere zarar verebilir. Monomer temasıyla ilişkili deri irritasyonları bildirilmiştir.

Yumuşak kontakt lens üreticileri, zararlı ve tahriş edici buharların bulunduğu ortamlarda lenslerin çıkarılmasını önermektedir. Yumuşak kontakt lensleri sıvılar ve gazlar için geçiren olduğundan, metilmetakrilatla çalışıldığında ameliyathanedeki kullanılmamalıdır.

Operatör COPAL®G+V'yi kullanmadan önce ürünün özelliklerine, kullanmasına ve revizyon artroplastisine uygulanmasına vakıf olmalıdır. Operatörün COPAL®G+V'yi kullanmadan önce karıştırma, işleme ve uygulama olmak üzere, tüm işlemlerin egzersizini yapması önerilir. Çimentonun karıştırıcı sistemler ve şırıngalarla uygulandığı durumlarda da gerekli bilgilere sahip olunması şarttır.

Hastaya uygulama

Ekzotermik bir reaksiyon olan ve hatırı sayılır ölçüde ısı salan polimerizasyonun tamamlanması hastanın içinde gerçekleşmektedir. Polimerizasyon sırasında oluşan sıcaklıklar fizyolojik sıcaklıkları aşabilir ve kısa süreliğine dokuya fazla daşabilir değerlerin üzerine çıkabilir. Bildirilmiş kadarıyla, üretilen ısının uzun süreli etkisi ile bundan kaynaklanan doku hasarına dair elde bilgi yoktur.

Çimentonun yerleştirilmesi sırasında ve hemen sonrasında hastanın tansiyonu, nabızı ve solunumu dikkatle izlenmelidir. Bu yaşam belirtilerinde gözle çarpan bütün değişiklikler derhal ilgili önlemlerle giderilmelidir. COPAL®G+V'nin total kalça endoprotezi girişiminde kullanıldığı durumlarda femurun ilik kanalının proksimal kısmı ile asetabulum kemik çimentosu yerleştirilmeden kısa bir süre önce titizlikle temizlenmeli, aspire edilmeli ve kurutulmalıdır. Protezin implantasyonu sırasında intraosseöz boşlukta oluşan basıncı düşürmek için intraosseöz boşluğa basınçlı bir emme drenajı aracılığıyla azaltılması önerilir. Pulmoner veya kardiyovasküler komplikasyonların baş göstermesi durumunda kan hacminin izlenmesi ve duruma göre artırılması gerekli olabilir. Akut solunum yetmezliği durumlarında anesteziyolojik önlemlere başvurulmalıdır.

Hamilelik ve emzirme dönemi

Gentamisin ve vankomisinin hamile ve süt veren kadınlarda kullanımıyla ilişkili olası bir sağlık riskini değerlendirmek için yeterli veri yoktur. Gentamisin ve vankomisin plasentadan geçtiği bilinmektedir. Hayvan deneylerinde, yüksek dozlara bağlı maternal toksisiteye rağmen ne gentamisin ne de vankomisin yapısal malformasyona neden olmuştur. İnsanlarla ilgili sınırlı deneyimler yapısal malformasyon yönünde bir risk artışına işaret etmemektedir.

Fetusta ototoksisite ve nefrotoksikite potansiyel tehlike oluşturmakla birlikte bu yönde klinik kanıt bulunmamıştır. Çocuklarda prenatal streptomisin maruziyetile ilişkili geri dönüşümsüz, bilateral, konjenital işitme kaybı bildirilmiştir. Gentamisin ve vankomisin küçük miktarlarda anne sütüne karışarak bebek tarafından alınmaktadır. Yeni doğanların bağırsak permeabilitesinin yüksek olması nedeniyle kümülasyon ve toksisiteyi dışlamak mümkün değildir. Bu veriler ışığında, hamilelik veya emzirme döneminde COPAL®G+V kullanılması düşünülen durumlarda anne sağlanacak yararlara çocuğun maruz kalabileceği potansiyel risk tartılarak karar verilmelidir.

Uyumsuzluklar

Sulu (örn. antibiyotik içeren) çözeltiler kemik çimentosuna katılmamalıdır, aksi halde çimentonun sağlamlığı ciddi biçimde etkilenir.

Dozaj ve hazırlama

Çimento tozu ile monomer sıvısı karıştırıldıktan sonra hızlı sertleşen, plastik kıvamlı bir hamur oluşur. Bu hamur ankrāj ve/veya dolgu malzemesi olarak kemik kavitelerine uygulanır. COPAL®G+V, çimentonun operasyon alanında daha iyi görünmesini sağlamak için yeşil renkle renklendirilmiştir. Bir doz için bir çimento tozu poşetinin tam içeriği ile ampuldeki monomer sıvısının tümü karıştırılır. Oluşturulan çimento hamurunun kullanım miktarı cerrahi girişimin özelliğine ve uygulanan tekniğe bağlıdır.

Ameliyata başlamadan önce ek olarak en az bir doz **COPAL®G+V** daha hazır bulundurulmalıdır. Her doz ayrı hazırlanır. Pratikte bir implantasyonda nadir olarak dörtten fazla doz birimi kullanılır. Bu dozlarda da serum gentamisin ve vankomisin düzeylerinin asgari düzeyde olacağından hareket edilebilir. Karıştırma işlemi steril şartlar altında gerçekleştirilmelidir.

Steril olmayan koruyucu alüminyum kılıf, dış (dışı steril olmayan) polietilen-kağıt poşet ve ampullerin (yine dış yüzü steril olmayan) blister ambalajları içerisindeki (steril) bileşenlerin sterilliği korunmaya dikkat edilerek bir yardımcı tarafından açılmalıdır. Steril polietilen-kağıt poşet ile ampul aseptik şekilde steril bir masaya yerleştirilir. Polietilen-kağıt poşet ile ampul steril şartlar altında açılmalıdır. Çimentoya cam kırığı karışmasına meydan vermemek için ampulü karıştırma cihazının üzerinde açmınız.

Steril şartlar altında açılması:



Torbanın üst kısmındaki açma kanatları, PE folyonun kağıttan sökülmesine yardımcı olur.

Açma kanatlarını mümkün olduğunca fazla kavrayabilmek için, kağıdın/PE folyonun yan tarafı başparmak, işaret parmağı ve orta parmak arasında tutulmalıdır.

Lütfen PE folyo ve kağıt alanı kavramak ve her iki tarafı eşit şekilde çıkarmak için başparmağınızın tamamını kullanın.

Uygulama

Karıştırma işlemi elle veya vakumlu karıştırıcıyla gerçekleştirilebilir. Vakumlu karıştırma, modern çimentolama tekniğinin ayrılmaz bir parçası addedilmektedir.

COPAL®G+V'nin karıştırma, işleme ve sertleşme sürelerini Kullanma Talimatının sonundaki gösterimlerden öğrenebilirsiniz. Ancak bu değerlerin yalnızca yönlendirici nitelikli olarak değerlendirilmesi gerektiğini, işleme ve sertleşme sürelerinin sıcaklık ve nem gibi faktörlerden etkilendiğini ve örn. çimento tozunun, monomer sıvısının, karıştırma sıvısının, masanın ve ellerin sıcaklığı gibi doğrudan etkili yakın ortam sıcaklığının da hesaba katılması gerektiğini unutmamalısınız.

Elle karıştırma

Ampulü kırın, monomer sıvısını bir karıştırma kabına verin, ardından çimento tozunun tümünü katın. Ardından karışımı 30sn dikkatlice karıştırın. Homojen, yeşil renkli, hamurumsu bir kitle oluşacaktır. Lastik eldivenlere yapışmama başla-
dığında işlenebilir hale gelmiştir. Uygulama süresi malzemeye

ve oda sıcaklığına bağlıdır. Yeterli bir fiksasyon garantisi için protez yerleştirilirken işleme zaman aralığı içerisinde çalışmaya dikkat edilmeli ve protez kemik çimentosu tamamen donuncaya kadar tutulmalıdır. Çimento fazlalıklarını henüz yumuşakken uzaklaştırın.

Ameliyat sırasında daha fazla çimentoya ihtiyaç duyulursa, bir poşet çimento tozunu daha yukarıda açıkladığı şekilde bir ampul monomer sıvısıyla karıştırın. Oluşan yoğunlaşabilir kitleyi daha önce uygulanmış olan çimento sertleşmeden onun üzerine uygulayın. Daima bir poşet ile bir ampulün tam içeriğini birbirleriyle karıştırın.

Vakumlu karıştırma sisteminde karıştırma

Daha düşük poroziteli kemik çimentosu elde etmek için çimento tozu ile monomer sıvısı vakum altında karıştırılır. Bunun ön şartı, sistemin kapalı ve hava sızdırmaz olması ve karıştırma kabında gerekli vakumun (yakl. 200mbar mutlak basınç) hızla oluşturulabilmesidir. Vakumlu karıştırmada karıştırma süresi elle karıştırmada olduğu gibi 30 saniyedir. Karıştırma tekniğiyle ilgili ayrıntılar için kullanılan karış-
tırma sisteminin Kullanma Talimatına başvurun.

Saklama

25°C'yi (77°F) aşan sıcaklıklarda depolamayın ve muhafaza etmeyin.

Raf ömrü/sterilite

Son kullanma tarihi katların kutunun, koruyucu alüminyum poşetin ve içteki poşetin üzerinde belirtilmiştir.

COPAL®G+V son kullanma tarihi geçtikten sonra kullanılamaz. Monomer, etilen oksit ile sterilize edilmiş bir blister ambalajın içerisinde bulunan bir ampule steril filtrasyon yoluyla doldurulmuştur. **COPAL®G+V** çimento tozu gamma ışınlarıyla sterilize edilmiştir. Kullanılmamış, açılmış veya hasar görmüş ambalajların içeriği yeniden sterilize edilemez, bunların giderilmesi gerekmektedir. Çimento tozunun belirlen biçimde sarı bir renk alması durumunda **COPAL®G+V** artık kullanılamaz.

İmha

Kemik çimentosunun münferit bileşenleri, sertleşmiş kemik materyali ve (temiz olmayan) ambalaj malzemesi yerel yasal düzenlemelere uygun olarak imha edilmelidir. Polimer bileşenini yetkili bir atık tesisinde imha edin. Monomer sıvısı bileşeni, iyi havalandırılan bir davlumbazın altında buharlaştırılmalı veya etkisiz bir madde tarafından soğurulmalı ve uygun bir kabın içinde imha için nakledilmelidir.

特性和组份

COPAL®G+V 骨水泥是一种矫形外科用的、含有显影剂二氧化钡及带有粘性的聚甲基丙烯酸酯基树脂。添加庆大霉素和万古霉素抗生素可预防固化水泥和邻近组织免遭因庆大霉素和/或万古霉素敏感病原体污染而导致的感染。

一包 COPAL®G+V 含一袋已添加有抗生素的水泥粉和一瓶用于制造树脂的单体液体安瓿瓶。

水泥粉末采用灭菌包装。外部的非灭菌铝保护袋包含一个聚乙烯纸袋，其内为灭菌。这个纸袋还包含另一个装有水泥粉的灭菌PE（聚乙烯）纸袋。两个聚乙烯纸袋均经过伽玛辐射灭菌。装有灭菌过滤单体液体的棕色玻璃安瓿瓶，以灭菌方式包装在已使用环氧乙烷灭菌的单个泡罩内。

微生物特性

庆大霉素

作用机制

庆大霉素属于氨基糖苷类抗生素。虽然确切的作用机制尚未完全阐明，但在敏感细菌中，该药显示通过与细菌核糖体30S亚基结合，抑制蛋白质的合成。

耐药机制

已证实革兰氏阴性细菌和革兰氏阳性细菌对庆大霉素具有先天和后天耐受性。庆大霉素耐药性可能是由于细菌细胞壁的通透性降低、核糖体结合位点的改变或出现质粒介导的耐药因子（通过共轭获得）。质粒介导的耐药性使耐药细菌能通过乙酰化、磷酸化或腺苷酰化酶改药物，并能在同种或不同种的生物体间传递。对其他氨基糖苷类抗生素及数个其他抗感染药物（例如，氯霉素、磺胺类药物、四环素）的耐药性，可在相同的质粒上传递。对特定菌种，耐药性的几率可有地域上的不同，因此，需要有关耐药性的地域性信息，尤其当治疗严重感染时。

敏感菌谱

下列概述了庆大霉素的敏感菌谱。

- 常见敏感菌种
 - 需氧革兰氏阳性细菌例如金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感性）
 - 需氧革兰氏阴性细菌例如肠杆菌，大肠杆菌¹，克雷白氏杆菌，变形杆菌属，吲哚阳性（普通变形杆菌），肠道沙门氏菌，沙雷氏菌¹
- 可能有问题的已产生耐药的菌种
 - 需氧革兰氏阳性细菌例如金黄色葡萄球菌（甲氧西林耐药性），表皮葡萄球菌²
 - 需氧革兰氏阴性细菌例如柠檬酸杆菌，绿脓杆菌，变形杆菌属，吲哚阴性（奇异变形杆菌）

- 固有耐药性的菌种

- 厌氧革兰氏阳性细菌例如肠球菌属，链球菌属
- 厌氧细菌例如拟杆菌属，梭菌属

- ¹ 最新资料尚未发表。考虑到早前的资源、参考文献和治疗建议，预期敏感。
- ² 至少在某一地区耐药程度超过50%。
- ³ ICU耐药水平 ≥ 10%

万古霉素

作用机制

万古霉素是一种由东方拟无枝酸菌衍生的三环糖肽抗生素。万古霉素的主要作用模式是抑制细胞壁合成。此外，万古霉素可改变细胞膜渗透性和RNA合成。

耐药机制

万古霉素与其他抗生素类别无交叉耐药性。曾有报告，对替考拉宁有交叉耐药性。万古霉素耐药性肠球菌(VRE)已成为一个日益严重的问题。甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌是一个日益严重的问题，并可出现稀有的、对万古霉素敏感性下降的分离菌。对特定菌种，耐药性的几率可有地域上的不同，因此，需要有关耐药性的地域性信息，尤其当治疗严重感染时。

敏感菌谱

下表概述了万古霉素的敏感菌谱。

- 常见敏感菌种
 - 金黄色葡萄球菌属，肺炎链球菌，链球菌属，棒状杆菌属，肠球菌属
- 可能有问题的已产生耐药的菌种
 - 屎肠球菌
- 固有耐药性的菌种
 - 革兰氏阴性微生物例如分支杆菌，真菌

成份

43.0g COPAL®G+V 水泥粉含：

0.5g 庆大霉素（硫酸庆大霉素的形式）

2.0g 万古霉素（盐酸万古霉素的形式）

其他组份：聚甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸酯、二氧化钡、过氧化苯甲酰和叶绿素铜 E141。

20 ml 单体液体含：

甲基丙烯酸甲酯、二甲基- ρ -甲苯酚、对苯二酚和叶绿素铜 E141。

组分	
粉末:	
聚(丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸甲酯)	78%
二氧化锆	14%
过氧化苯甲酰	1%
硫酸庆大霉素	2%
盐酸万古霉素	5%
单体液体包含:	
甲基丙烯酸甲酯	98%
N,N-二甲基对甲苯胺	2%

其他成分:

粉末中: 叶绿素铜 VIII(染料 E141)
 液体单体成分: 含油溶液中的叶绿素铜 VIII(染料 E141), 对苯二酚
 单体液体与粉末的质量比为 30%/70%。

用途

COPAL®G+V 是一种不透射线、自行固化的粘性树脂, 旨在用于填充和/或稳定骨腔, 其能让关节内假体永久固定。COPAL®G+V 被染成绿色, 以使水泥在手术视野中清晰可见。在骨腔内硬化后, 运动产生的负载力通过水泥较大的表面区域传递到骨头。

适应症

COPAL®G+V 适用于在以下手术清洁后的骨腔中填充、稳定或永久固定修复性关节内假体: 之前曾受万古霉素敏感病原菌感染, 并且认为当在单阶段和两阶段置换手术期间使用单含庆大霉素的水泥不足或不合需要时。

COPAL®G+V 是一种修复性水泥, 仅当造成感染的病原菌对于 PMMA 修复水泥中所含的氨基糖苷类抗生素或氨基糖苷类和林可酰胺类抗生素的组合不够敏感时才使用。

在使用 COPAL®G+V 前, 必需确定造成感染的病原菌对万古霉素敏感。

COPAL®G+V 不得用于不首先经外科清洁的感染性骨腔。如果有疑似或确证的感染, 应考虑附加全身性治疗。

对于脊柱手术, 尚未对 COPAL®G+V 进行评估。

禁忌症

若已知对庆大霉素、其他氨基糖苷类抗生素、万古霉素或任何其他骨水泥组分过敏, 则不得使用 COPAL®G+V。

严重肾功能障碍时, 不得使用 COPAL®G+V。

由于无任何儿童或青少年方面的临床经验, 因此, 不建议将 COPAL®G+V 用于儿童和青少年。

COPAL®G+V 禁忌在一级假体植入物中使用, 因为它有可能增加万古霉素耐药菌生成的风险。

目标群体

几乎没有儿童和青少年的证据, 因此不建议使用

COPAL®G+V。

如果没有其他选择可用, 例如对于当前外科创伤, 是否使用 COPAL®G+V 由外科主治医师决定。

目标用户群体

临床医疗专业人员

副作用

由于 COPAL®G+V 中含有庆大霉素和万古霉素, 因此, 可发生这些药物典型的副作用。

庆大霉素

- 听觉和前庭神经损伤
- 肾毒性
- 罕见有感觉异常、肌肉痉挛和肌肉无力
- 罕见过敏反应 (皮疹、荨麻疹、过敏反应)

万古霉素

- 暂时性或永久性听力下降
- 肾毒性 (罕见肾衰竭病例)
- 所有各种严重程度的过敏反应 (例如过敏样反应, 包括血压下降、呼吸窘迫、荨麻疹和瘙痒)
- 上半身皮肤湿疹 (“红颈”综合征或“红人”综合征)
- 背肌和胸肌疼痛和痉挛
- 罕见血细胞计数变化 (例如, 粒细胞白细胞缺乏症、嗜中性白细胞减少症)

由于达到的血清水平较低, 这些副作用不太可能发生。

庆大霉素和万古霉素均具有潜在的肾毒性和/或耳毒性。虽然由于低血清水平, 累积风险较低, 但对肾功能受损的患者, 应谨慎, 并应监测庆大霉素和万古霉素水平。同样适用于之前有神经肌肉疾病 (例如, 重症肌无力、帕金森氏病) 的患者, 应对他们仔细监测, 特别是若还有肾功能障碍病史时。

在聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的情况下, 经常有报告在植入骨水泥和内假体后直接出现暂时性的血压下降。也有低血压伴随过敏反应 (包括过敏性休克、心脏骤停和猝死) 的描述, 但罕见。

当使用聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥时, 还观察到以下另外的不良反应: 血栓静脉炎、表面伤口感染、深度伤口感染、肺栓塞、出血和血肿、转子滑囊炎、假体松弛或移位、转子脱落。其他观察到的副作用: 新骨异位形成、心肌梗死、短暂性心律失常、脑血管事件。

相互作用

由于使用了肌肉松弛剂和乙醚, 庆大霉素和万古霉素的神经肌肉阻滞特性可能会被加强。但是考虑到血清水平非常

低，在肾脏功能健康者中此种情况相对不太可能。相互作用的可能性会随血清中的庆大霉素水平和万古霉素水平的成比例增大，例如，肾脏功能受损的患者。

同时使用肠胃外氨基糖苷类药物和万古霉素治疗的患者，应根据临床指征监测累积毒性。应考虑测量庆大霉素和万古霉素的血清水平。

同时使用庆大霉素和强效利尿剂（如利尿酸或呋喃苯胺酸）可增强庆大霉素和万古霉素的耳毒性作用。通过静脉注射的利尿剂，可通过改变血清和组织中的抗生素浓度而提高庆大霉素和万古霉素的毒性。

警告和预防措施

液态单体具有高挥发性和易燃性。在新植入的骨水泥附近的手术部位使用电灼装置会引燃单体烟雾已有报道。单体还是一种强脂溶剂，不得直接与身体接触。

操作单体或 COPAL® G+V 水泥时，必需穿戴可有效防止甲基丙烯酸酯单体渗透入皮肤的手套。经证实，由三层聚乙烯-乙烯-乙烯醇共聚物、聚乙烯制成的手套及 Vison®/丁基橡胶手套均可在较长时间内提供良好防护。为安全起见，推荐戴两副手套，例如外面一副聚乙烯手术手套，里面一副标准乳胶手术手套。仅使用乳胶或聚苯乙烯丁二烯手套无法提供充分保护。

请与您的手套供应商确认，他们的手套是否适合于使用 COPAL® G+V。

单体蒸气可刺激呼吸道和眼睛，并可能损伤肝脏。已有因接触单体引起皮肤刺激的描述。

软性隐形眼镜制造商建议，在存在破坏性或者刺激性蒸气时取下隐形眼镜。由于软性隐形眼镜可透液体和气体，因此在使用甲基丙烯酸酯情况下，在手术室中不应佩戴软性隐形眼镜。

在使用 COPAL® G+V 前，外科医生应该熟悉其在修复性关节成形术中的特性、操作和应用。建议外科医生在使用前，练习混合、操作和引入 COPAL® G+V 的程序。即使使用混合系统和注射器进行水泥施，同样必需详细的知识。

用于患者身上

聚合作用及其完成发生于患者体中，且是一种放热反应，释放较多的热量。在聚合过程中的温度可以高于生理温度，并且可在短时间内高于组织相容之值。就我们所知，所产生的长期热效应及带来的组织损伤尚未知晓。

在骨水泥引入期间和紧跟引入之后，必须密切监视患者的血压、脉搏和呼吸。如果这些生命体征出现任何显著变化，必须立即采取相应措施消除。

当使用 COPAL® G+V 固定全髌内置假体时，股骨髓腔和髌臼的近端部分应在即将放置骨水泥前仔细清洁、抽吸和干燥。为降低在植入假体时骨内空间较高的压升，建议通过抽吸引流骨内空间的方法释放压力。如果出现肺部或心血管并发症，则必需监控血容量并有可能增加之。在急性呼吸功能障碍的情况下，应采取麻醉措施。

妊娠及哺乳

没有关于在孕妇和哺乳期妇女中使用庆大霉素和万古霉素的足够数据，以评估可能的健康风险。已知庆大霉素和万古霉素可透过胎盘。在动物中，尽管在剂量较高时有母体毒性，但庆大霉素和万古霉素均不产生结构畸形。

有限的人类经验并非意味结构畸形的风险增加。胎儿的耳毒性和肾毒性是一种潜在的危险，但尚未被临床证实。在产前暴露于链霉素后的儿童中，已有不可逆、双侧、先天性听力损失的病例报告。庆大霉素和万古霉素在乳乳中有少量分泌，并被哺乳婴儿吸收。由于新生儿的肠道渗透性增高，无法排除累积作用和毒性。考虑到这个数据，在妊娠和哺乳期间使用 COPAL® G+V 前，应权衡母亲的利益和对孩子的潜在风险。

不相容性

不得将水溶液（例如含有抗生素的溶液）添加到骨水泥中，因为它们对水泥的强度具有相当大的不利影响。

剂量和制备

混合水泥粉末与单体液体后，一种快速固化的糊状面团物形成，将其引入骨腔中，起固定和/或填充的作用。

COPAL® G+V 被染成绿色，以使水泥在手术视野中清晰可见。

通过混合水泥粉末的全部粉末与整个安瓿瓶内的单体液体获得一份剂量。所需水泥面团量取决于特定的外科手术及所用的技术。

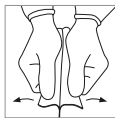
在开始手术前应至少有另外一个剂量的 COPAL® G+V 备用。每份剂量均需单独制备。实际情况中，很罕见有一次植入需超过四个预定剂量的情况。

即使在这些剂量下，也仅预期有极低的庆大霉素和万古霉素血清水平。在灭菌条件下进行混合。

非灭菌铝保护袋、外部聚乙烯纸袋（其外侧为非灭菌）和安瓿瓶的泡罩包装（其外侧同样为非灭菌）应由一名助手在维持灭菌的状态下打开。将灭菌聚乙烯纸袋和安瓿瓶放在灭菌台上，保持灭菌。在灭菌条件下打开聚乙烯纸袋和安瓿瓶。

不要在混合设备上方打开安瓿瓶，以防止水泥被玻璃碎屑污染。

在灭菌条件下打开：



袋顶部的开口镶边有助于将 PE 膜从纸上分离。

为了尽可能多地抓牢开口镶边，应当将纸/PE 膜的侧面抓在拇指、食指和中指之间。

请使用整个拇指指肚抓住 PE 膜和纸部分，均匀地撕下每一部分。

应用

可手动或在真空混合系统中进行混合。真空混合被认为是最先进的水泥粘结技术的组成部分。

有关 COPAL® G+V 的混合、工作和固化的时间，参见使用说明书末尾的操作图表。请注意这些说明仅是指南，因为工作时间和固化时间取决于温度和湿度。因此，直接的周围环境的温度很重要，例如水泥粉、单体液体、混合系统、操作台和手的温度。

手动混合

打开安瓿瓶，将单体液体注入混合容器；随后加入全部水泥粉。然后小心混合 30 秒。结果是一种均一、绿色的面团状混合物，当其不再粘着橡胶手套时即可发挥作用。应用的时间长度取决于材料的温度和室温。

为确保充分固定，必须在允许工作的时间窗内引入假体并在骨水泥完全硬化前保持固定。任何多余的水泥，在其仍柔软时将其移除。

如果手术过程中须要额外水泥，可按前述将另一包水泥粉与一安瓿瓶单体液体混合，且必须在之前已涂抹的水泥硬化前，将此糊状混合物敷于其上。务必将袋中的全部粉末与安瓿瓶中的所有单体液体混合。

真空混合系统

为了获得孔隙率较低的骨水泥，在负压中混合水泥粉末和单体液体。为此目的，必须使用一种气密的混合系统，确保在混合容器内快速形成足够的负压(压力大约是200毫巴绝对压力)。在真空混合中，搅拌时间与无真空的混合的时间相同(30秒)。有关混合技术的详情请参考所用的混合系统的使用说明书。

存储

存储或保存时切勿超过 25°C (77°F)。

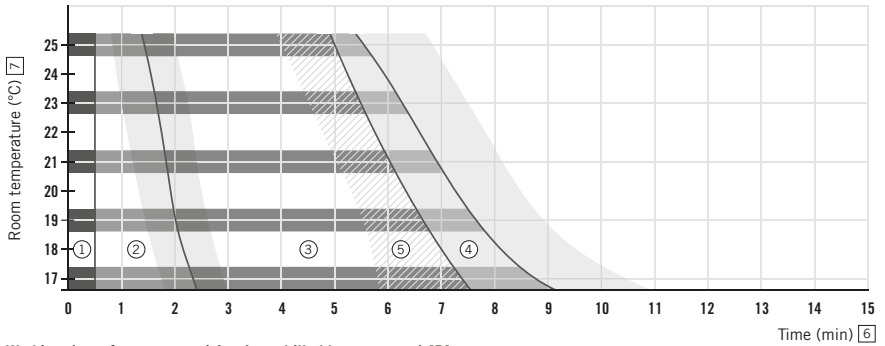
保存期/无菌性

过期日期标示于折叠盒、保护性铝袋和内袋上。所示日期过期后，不得使用 COPAL® G+V。安瓿瓶中单体通过过滤灭菌，安瓿瓶位于经由环氧乙烷气体灭菌的泡罩包装内。COPAL® G+V 水泥粉已经过伽玛辐射灭菌。尚未使用、已开启或包装已损坏的内容物，不得重新灭菌，因此必须丢弃。如果水泥粉末明显变黄，则不得使用 COPAL® G+V。

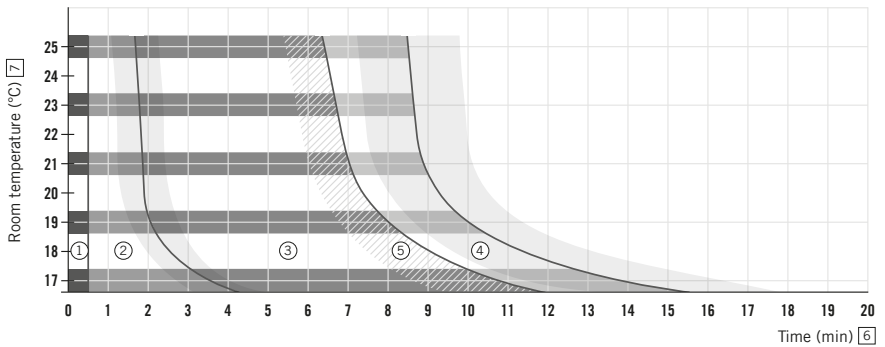
废弃处理

必须根据当地的法规规定废弃处理骨水泥单个组分、硬化材料以及(未清洁的)包装材料。在授权的废物处理设施中处理聚合物组分。液体组分应在通风良好的罩盖下蒸发或用惰性材料吸收，并移至适合的容器中进行废弃处理。

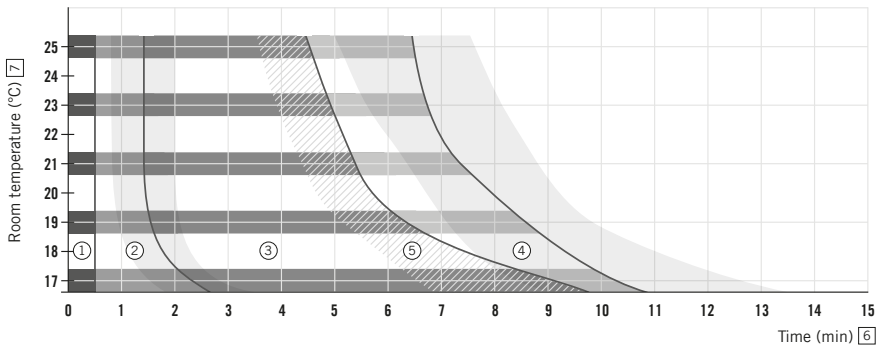
Working times for manual mixing (not pre-chilled bone cement) [A]



Working times for vacuum mixing (pre-chilled bone cement) [B]



Working times for vacuum mixing (not pre-chilled bone cement) [C]



■ Mixing ① ■ Waiting ② ■ Application ③ ■ Setting ④ ■ End of application phase ⑤

Test conditions: Not pre-chilled vacuum mixing system PALAMIX®, 55% humidity. [D]

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
EN	Mixing	Waiting	Application	Setting	End of application phase	Time (min)	Room temperature (°C)
AR	أخلط	انتظر	الاستخدام	تصلب	نهاية مرحلة التطبيق	الوقت (min)	درجة الحرارة (°C)
BG	Смесване	Изчакване	Приложение	Втвърдяване	Край на фазата на приложение	Време (минути)	Температура на помещението (°C)
CS	Míchání	Čekání	Použití	Tuhnutí	Konec aplikační fáze	Čas (min)	Pokořová teplota (°C)
DA	Blanding	Ventetid	Anvendelse	Hærdning	Afslutning af applikationsfasen	Tid (min)	Rumtemperatur (°C)
DE	Mischen	Warten	Applikation	Aushärtung	Ende der Applikationsphase	Zeit (min)	Raumtemperatur (°C)
EL	Ανάμειξη	Αναμονή	Εφαρμογή	Πήξη	Τέλος της φάσης εφαρμογής	Χρόνος (λεπτά)	Θερμοκρασία δωματίου (°C)
ES	Mezcla	Espera	Aplicación	Endurecimiento	Fin de la fase de aplicación	Tiempo (min.)	Temperatura ambiente (°C)
ET	Segamine	Ootamine	Kasutamine	Kõvastumine	Aplitseerimisfaasi lõpp	Aeg (minutid)	Operatsioonisaali temperatuur (°C)
FI	Sekoittaminen	Odotusaika	Applikointi	Kovettuminen	Applikoitivaiheen loppu	Aika (min)	Huoneenlämpötila (°C)
FR	Mélange	Pause	Application	Prise	Fin de la phase d'application	Temps (min)	Température ambiante (°C)
HR	Miješanje	Čekanje	Nanošenje	Stvrđivanje	Kraj faze nanošenja	Vrijeme (min)	Temperatura prostorije (°C)
HU	Keverés	Várakozás	Alkalmazás	Kötés	Az alkalmazási fázis vége	Idő (min)	Szobahőmérséklet (°C)
IT	Miscelazione	Attesa	Applicazione	Indurimento	Fine della fase di applicazione	Tempo (min)	Temperatura ambiente (°C)
LT	Maišymas	Laukimas	Taikymas	Kietėjimas	Taikymo fazės pabaiga	Laikas (min.)	Patalpos temperatūra (°C)
LV	Sajaukšana	Nogaidīšana	Lietošana	Fiksēšanās	Uzklāšanas fāzes beigas	Laiks (min)	Istabas temperatūra (°C)
NL	Mengfase	Wachtfase	Applicatiefase	Uithardingsfase	Einde van de applicatiefase	Tijd (min)	Kamertemperatuur (°C)
NO	Blanding	Ventetid	Applisering	Herding	Slutten av applikasjonsfasen	Tid (min)	Romtemperatur (°C)
PL	Mieszanie	Czekanie	Aplikacja	Wiązanie	Koniec fazy aplikacji	Czas (min)	Temperatura pokojowa (°C)
PT	Mistura	Espera	Aplicação	Polimerização	Fim da fase de aplicação	Tempo (min)	Temperatura ambiente (°C)
RO	Amestecare	Așteptare	Aplicare	Întărire	Sfârșitul fazei de aplicare	Țimp (min)	Temperatura încăperii (°C)
RU	Смешивание	Ожидание	Нанесение	Аппликация	Отверждение	Конец этапа аппликации Время (мин.)	Комнатная температура (°C)
SK	Miešanie	Čkanie	Aplikácia	Tvrdenie	Koniec fázy aplikácie	Čas (min)	Izbová teplota (°C)
SL	Mešanje	Čakanje	Vnos	Strjevanje	Konec faze nanosa	Čas (min)	Sobna temperatura (°C)
SR	Mešanje	Čekanje	Nanošenje	Stvrđivanje	Kraj faze nanošenja	Vreme (min)	Temperatura prostorije (°C)
SV	Blandning	Väntetid	Applisering	Härdning	Slut på applikationsfasen	Tid (min)	Rumtemperatur (°C)
TH	การผสม	รอ	การใช้	การแข็งตัว	สิ้นสุดเฟสแอพลิเคชัน	เวลา (min)	อุณหภูมิ (°C)
TR	Karıştırma	Bekleme	Uygulama	Sertleşme	Uygulama aşamasının sonu	Süre (dk)	Oda sıcaklığı (°C)
ZH	混合	等待	应用	固化	应用阶段结束	时间 (分钟)	室温 (°C)

	[A]
EN	Working times for manual mixing (not pre-chilled bone cement)
AR	فترة الاستخدام لطريقة الخلط اليدوي (باستخدام أسمنت عظام لم يتم تبريده مسبقاً)
BG	Време за обработка при ръчно смесване (костният цимент не е предварително охладен)
CS	Doby zpracování pro ruční míchání (ne předchlazený kostní cement)
DA	Arbejdstider for manuel blanding (ikke nedkølet knoglecement)
DE	Verarbeitungszeiten für die manuelle Anmischung (Knochenzement nicht vorgekühlt)
EL	Χρόνοι εργασίας για ανάμειξη με το χέρι (μη προψυγμένο οστικό τσιμέντο)
ES	Tempos de trabajo para la mezcla manual (cemento óseo sin enfriamiento previo)
ET	Tööaeg käsitsi segamise jaoks (eelnevalt jahutamata luutsement)
FI	Työskentelyajat käsin sekoitettaessa (ei esijäähdytetty luusementti)
FR	Temps de travail pour le mélange manuel (ciment osseux non prérefroidi)
HR	Vremena obrade za ručno miješanje (koštani cement nije prethodno ohlađen)
HU	Megmunkálási idők manuális keverés esetén (nem előhűtött csontcement)
IT	Tempi di lavorazione per la miscelazione manuale (cemento osseo non pre-raffreddato)
LT	Darbo laikas maišant rankiniu būdu (nepašildyto kaulų cemento)
LV	Darbības laiks sajaukšanas gadījumā (iepriekš neatdzēsēts kaulu cements)
NL	Verwerkingstijden bij handmatig mengen (niet vooraf gekoeld botcement)
NO	Arbeidstider for manuell blanding (ikke forhåndskjølt beinsement)
PL	Czas pracy podczas mieszania ręcznego (nieschłodzony wstępnie cement kostny)
PT	Tempos de trabalho para a mistura manual (cimento óseo não pré-arrefecido)
RO	Timpi de prelucrare pentru amestecarea manuală (ciment osos nerăcit în prealabil)
RU	Рабочее время для ручного смешивания (костный цемент не охлажден предварительно)
SK	Časy spracovania pre manuálne miešanie (neplatí pre predchlazený kostný cement)
SL	Časi obdelave pri ročnem mešanju (ne predhodno ohlajen kostni cement)
SR	Vremena obrade za ručno mešanje (koštani cement nije prethodno rashlađen)
SV	Arbetstider för manuell blandning (ej förkylt bencement)
TH	เวลาในการทำงานเมื่อผสมด้วยมือ (ซึ่งไม่ผ่านการแช่เย็น)
TR	Elle karıştırılma işleme süreleri (önceden soğutulmamış çimento)
ZH	手动混合的工作时间(非预冷骨水泥)

	[B]
EN	Working times for vacuum mixing (pre-chilled bone cement)
AR	فترة الاستخدام لطريقة الخلط بنظام تفرغ الهواء (باستخدام أسمنت عظام تم تبريده مسبقاً)
BG	Време за обработка при вакуумно смесване (костният цимент е предварително охладен)
CS	Doby zpracování pro vakuové míchání (předchlazený kostní cement)
DA	Arbejdstider for vakuum blanding (forud nedkølet knoglecement)
DE	Verarbeitungszeiten für die Vakuummischung (Knochenzement vorgekühlt)
EL	Χρόνοι εργασίας για ανάμειξη σε κενό (προψυχθέν οστικό τσιμέντο)
ES	Tiempos de trabajo para la mezcla al vacío (cemento óseo con enfriamiento previo)
ET	Tööajad vaakumiga segamiseks (eelnevalt jahutatud luusement)
FI	Työstöajat, tyhjöösekoitus (esijäähdytetty luusementti)
FR	Temps de travail pour le mélange sous vide (ciment chirurgical refroidi au préalable)
HR	Vremena obrade za vakuumsko miješanje (koštani cement je prethodno ohlađen)
HU	Megmunkálási idő vákuumos keverőrendszerrel végzett keverés esetén (előhűtött csontcementtel)
IT	Tempi di lavorazione per la miscelazione sottovuoto (cemento osseo pre-raffreddato)
LT	Darbo laikas vakuuminiam maišymui (atšaldytas kaulų cementas)
LV	Apstrādes laiks maisot vakuumā (iepriekš atvēsinātam kaula cementam)
NL	Verwerkingstijden bij vacuüm mengen (voorgekoeld botcement)
NO	Virketider for vakuumblanding (forhåndsavkjølt beinsement)
PL	Czasy obróbki dla próżniowego systemu mieszania (schłodzony cement kostny)
PT	Fases de aplicação para mistura por vácuo (cimento ósseo pré-arrefecido)
RO	Timpi de prelucrare pentru amestecarea în vid (ciment osos răcit în prealabil)
RU	Рабочее время для вакуумного смешивания (предварительно охлажденный костный цемент)
SK	Časy spracovateľnosti pri vákuovom miešaní (vychladený kostný cement)
SL	Časovne opredelitve za delo z vakuumskim mešanjem (predhodno ohlajen kostni cement)
SR	Vremena obrade za vakuumsko mešanje (koštani cement je prethodno rashlađen)
SV	Hanteringstider vid vakuumblandning (kylt bencement)
TH	เวลาในการทำงาน เมื่อผสมด้วยเครื่องผสมระบบสุญญากาศ (ซึ่งมันดักกระดูกที่ผ่านการแช่เย็น)
TR	Vakumlu karıştırma işleme süreleri (önceden soğutulmuş çimento)
ZH	真空混合的工作时间(预冷骨水泥)

	[C]
EN	Working times for vacuum mixing (not pre-chilled bone cement)
AR	فترة الاستخدام لطريقة الخلط بنظام تبريد الهواء (باستخدام أسمنت عظام لم يتم تبريده مسبقاً)
BG	Време за обработка при вакуумно смесване (костният цимент не е предварително охладен)
CS	Doby zpracování pro vakuové míchání (ne předchlazený kostní cement)
DA	Arbejdstider for vakuumblanding (ikke nedkølet knoglecement)
DE	Verarbeitungszeiten für die Vakuumanmischung (Knochenzement nicht vorgekühlt)
EL	Χρόνοι εργασίας για ανάμειξη σε κενό (μη προψυγμένο οστικό τσιμέντο)
ES	Tiempos de trabajo para la mezcla al vacío (cemento óseo sin enfriamiento previo)
ET	Tõõaeg vaakumsegamise jaoks (eelnevalt jahutamata luusement)
FI	Tyhjiösekoituksessa vakuumisekoituksessa (ei esijäähdytetty luusementti)
FR	Temps de travail pour le mélange sous vide (ciment osseux non prérefroidi)
HR	Vremena obrade za vakuumsko miješanje (koštani cement nije prethodno ohlađen)
HU	Megmunkálási idő a vákuumos keverés esetén (nem előhűtött csontcement)
IT	Tempi di lavorazione per la miscelazione sottovuoto (cemento osseo non pre-raffreddato)
LT	Darbo laikas maišant vakuuminiu būdu (nepašildyto kaulų cemento)
LV	Darbības laiks, sajaukšanu veicot vakuumā (iepriekš neatdzēsēts kaulu cements)
NL	Verwerkingstijden bij vacuüm-mengen (niet vooraf gekoeld botcement)
NO	Arbeidstider for vakuumblanding (ikke forhåndskjølt beinsement)
PL	Czasy pracy podczas mieszania próżniowego (niesztodzony wstępnie cement kostny)
PT	Tempos de trabalho para a mistura a vácuo (cimento ósseo não pré-arrefecido)
RO	Timpi de prelucrare pentru amestecarea în vid (ciment osos nerăcit în prealabil)
RU	Рабочее время для вакуумного смешивания (костный цемент не охлажден предварительно)
SK	Doby spracovania pre miešanie vo vákuu (neplatí pre predchlazený kostný cement)
SL	Časi obdelave pri vakuumskem mešanju (ne prehodno ohlajen kostni cement)
SR	Vremena obrade za vakuumsko mešanje (koštani cement nije prethodno rashlađen)
SV	Arbetstider för vakuumblandning (ej förkylt bencement)
TH	เวลาในการใช้งาน เมื่อผสมด้วยเครื่องผสมระบบสุญญากาศ (ซึ่งไม่ได้กระตุกที่ไม่ผ่านการแช่เย็น)
TR	Vakumlu karıştırma işleme süreleri (önceden soğutulmamış çimento)
ZH	真空混合时的操作时间 (非预冷骨水泥)

	[D]
EN	Test conditions: Not pre-chilled vacuum mixing system PALAMIX®, 55 % humidity.
AR	PALAMIX® شرط الاختبار بدون نظام الخلط بتفريغ الهواء المبرد سابقاً
BG	Условия: вакуумна смесителна система PALAMIX® без предварително охлаждане, влажност на въздуха 55 %.
CS	Podmínky testu: Ne předem chlazený vakuový míchací systém PALAMIX®, vlhkost 55 %.
DA	Testforhold: Ikke nedkølet vakuum-blandingsssystem PALAMIX®, 55 % luftfugtighed.
DE	Testbedingungen: nicht vorgekühltes Vakuummischsystem PALAMIX®, 55 % Luftfeuchtigkeit.
EL	Συνθήκες δοκιμής: Μη προψυγμένο σύστημα ανάμειξης κενού PALAMIX®, 55 % υγρασία.
ES	Condiciones del ensayo: sistema de mezcla al vacío sin enfriamiento previo PALAMIX®, 55 % humedad.
ET	Testi tingimused: eelnevalt jahutamata vaakumsegamissüsteem PALAMIX®, 55 % niiskusega.
FI	Testausolosuhteet: Ei esijäähdytetty tyhjiösekoitin PALAMIX®, kosteus 55 %.
FR	Conditions d'essai: système de mélange sous vide non prérefroidi PALAMIX®, 55 % d'humidité.
HR	Uvjeti testiranja: vakuumski sustav za miješanje PALAMIX® koji nije prethodno ohlađen, 55 % vlažnosti zraka.
HU	Tesztfeltételek: nem előhűtött PALAMIX® vákuumos keverési rendszer, 55 % páratartalom.
IT	Condizioni di prova: Sistema di miscelazione sottovuoto non pre-raffreddato PALAMIX®, umidità del 55 %.
KO	시험 조건: 사전 냉각하지 않음 진공 혼합 시스템 PALAMIX®, 55% 습도
LT	Išbandymo sąlygos: nepašildyta vakuuminė maišymo sistema PALAMIX®, 55 % drėgnis.
LV	Testēšanas apstākļi: iepriekš neatdzesēta vakuuma sajaukšanas sistēma PALAMIX®, mitrums 55 %.
NL	Testcondities: niet vooraf gekoeld vacuüm-mengsysteem PALAMIX®, 55 % luchtvochtigheid.
NO	Testbetingelser: Ikke forhåndsavkjølt vakuumblandesystem PALAMIX®, 55 % fuktighet.
PL	Warunki testowe: nieschłodzony wcześniej system do mieszania próżniowego PALAMIX®, wilgotność 55 %.
PT	Condições do teste: sistema de mistura a vácuo não pré-arrefecido PALAMIX®, 55 % de humidade.
RO	Condiții de testare: sistem de amestecare în vid PALAMIX® nerăcit în prealabil, umiditatea aerului 55 %.
RU	Условие теста: неохлажденная вакуумная система смешивания PALAMIX®, влажность воздуха 55 %
SK	Testovacie podmienky: Neplatí pre predchladený vakuový miešací systém PALAMIX®, vlhkosť 55 %.
SL	Testni pogoji: Vakuumski mešalni sistem PALAMIX®, ki predhodno ni ohlajen, 55 % vlažnost.
SV	Testförhållanden: Ej förkylt vakuumblandningssystem PALAMIX®, 55 % luftfuktighet.
TH	เงื่อนไขในการทดสอบ: ระบบผสมภายใต้ภาวะสุญญากาศ PALAMIX® ที่ไม่แช่เย็นก่อน, 55% ความชื้นในอากาศ
TR	Test şartları: önceden soğutulmamış vakumlu karıştırma sistemi PALAMIX®, %55 hava nemi.
ZH	测试条件: 非预冷真空混合系统 PALAMIX®, 湿度 55 %。

SYMBOLS



Manufacturer



Sterilized using aseptic processing techniques



Sterilized using ethylene oxide



Sterilized using irradiation



Consult instructions for use



Keep away from sunlight



Keep dry



Do not store above 25 °C (77 °F)



Do not re-use



Do not re-sterilize



Do not use if the product sterile barrier system or its packaging is compromised



Use by date



Batch code



Catalogue number



Flammable liquid – Flashpoint 10 °C



Causes skin irritation



- EN Do not use if the product sterile barrier system or its packaging is compromised.
- AR لا تستخدم المنتج إذا كان حاجز التعقيم أو التغليف الخاص به تالفاً.
- BG Не използвайте при нарушена стерилна преградна система на продукта или неговата опаковка.
- CS Nepoužívejte, pokud je narušena sterilní bariéra systému nebo obalu.
- DA Må ikke anvendes, hvis produktets sterile barriersystem eller dets emballage er kompromitteret.
- DE Bei beschädigtem Sterilbarriersystem des Produktes oder seiner Verpackung nicht verwenden.
- EL Μην το χρησιμοποιείτε εάν το σύστημα στείρου φραγμού ή η συσκευασία του προϊόντος έχει ανοιχτεί ή υποστεί ζημιά.
- ES No utilizar el producto en caso de daños en el sistema de barrera estéril o en el envase.
- ET Mitte kasutada, kui pakend on kahjustunud või see pole enam steriilne.
- FI Älä käyttää tuotetta, jos se ei ole enää steriili tai pakkaus on vahingoittunut.
- FR Ne pas utiliser en cas de détérioration du système de barrière stérile du produit ou de son emballage.
- HR Ne koristiti ako su sustav sterilnih barijera proizvoda ili njegova ambalaza oštećeni.
- HU Ne használja, ha a termék sterilgát-rendszerre vagy csomagolásra sérült.
- IT Non utilizzare in caso di barriera sterile del prodotto oppure di confezione danneggiata.
- LT Dingus sterilumui arba esant pažeistai pakuotei nebenaudoti.
- LV Neizmantot, ja produkta sterilā barjera vai iepakojums ir bojāts.
- NL Niet meer gebruiken als het steriele barriersysteem van het product of de verpakking ervan beschadigd is.
- NO Må ikke brukes ved tap av sterilitet eller skadd pakning.
- PL Nie stosować w przypadku uszkodzenia systemu bariery sterylnej produktu lub jego opakowania.
- PT Não utilizar em caso de danos no sistema de barreira estéril do produto ou da respetiva embalagem.
- RO A nu se utiliza dacă sistemul de barieră sterilă sau ambalajul produsului este deteriorat.
- RU Не использовать при повреждении стерильной барьерной системы изделия или его упаковки.
- SK Nepoužívať, ak došlo k strate sterility produktu alebo k poškodeniu jeho obalu.
- SL Ne uporabljajte, če je ovojnjina poškodovana oziroma če izdelek ni sterilen.
- SR Nemojte koristiti ako pakovanje više nije sterilno ili ako je oštećeno.
- SV Får ej användas om produktens sterilbarriärsystem eller produktförpackningen är skadad.
- TH ห้ามใช้ หากระบบป้องกันการปลอดเชื้อของผลิตภัณฑ์หรือบรรจุภัณฑ์ไม่อยู่ในสภาพที่สมบูรณ์.
- TR Ürün steril bariyer sisteminin veya ambalajının hasarlı olması durumunda kullanmayın.
- ZH 如果产品无菌屏障系统或其包装已受损, 请不要使用。



Heraeus Medical GmbH
 Philipp-Reis-Straße 8/13
 61273 Wehrheim, Germany
 Phone: +49 (0) 6181 353399
www.heraeus-medical.com

COPAL® is a trademark of Heraeus Medical GmbH. Made in Germany.
 COPAL® G+V complies with ISO 5833.

CE 0123