



**SAŪETAK o SIGURNOSNOJ i KLINIĀKOJ UĀINKOVITOSTIO  
SSCP**

**GENTAFIX®**

**Dokument: SSCP\_GENTAFIX\_V1.6  
Datum: Rujan 2022.**

<b>Pripremio</b>	<b>Datum</b>	<b>Potpis</b>
------------------	--------------	---------------

Ime i prezime: S. Van de Moortele

Funkcija: **Rukovoditelj kliničkog ispitivanja**  
*PRRC za PMS*

<b>Odobрили</b>	<b>Datum</b>	<b>Potpis</b>
-----------------	--------------	---------------

Ime i prezime: F. Marcq

Funkcija: **Rukovoditelj razvoja i istraživanja**

Ime i prezime: S. Salles

Funkcija: **Rukovoditelj pravnih poslova**  
*PRRC za tehničku dokumentaciju  
i EU DoC*

Ime i prezime: F. Druilhet

Funkcija: **Rukovoditelj provjere kvalitete**  
*PRRC za QMS i materiovigilanciju*

## SAŽETAK O SIGURNOSNOJ I KLINIČKOJ UČINKOVITOSTI (SSCP) ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE GENTAFIX®

### Predgovor

Ovaj Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) namijenjen je pružanju javnog pristupa ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosti i kliničke učinkovitosti proizvoda.

SSCP nije zamišljen kao zamjena uputama za uporabu kao glavnom dokumentu koji jamči sigurnu upotrebu proizvoda niti pružanju dijagnostičkih ili terapijskih prijedloga predviđenim korisnicima ili pacijentima

Sljedeće informacije uglavnom su namijenjene korisnicima (zdravstvenim djelatnicima kao što su kirurzi). Sažetak namijenjen pacijentima nalazi se na kraju.

## 1. Identifikacija proizvoda i opće informacije

### 1.1 Trgovački nazivi proizvoda: GENTAFIX®1, GENTAFIX® 3, GENTAFIX® 3MV

Medicinski proizvodi također imaju sljedeće privatne oznake:

AMPLIFIX 1, AMPLIFIX 3 / BIOCEMIUM I, BIOCEMIUM III / IMPLABOND 1, IMPLABOND 3 / OPTICEM 1, OPTICEM 3 / ORCEM 1, ORCEM 3 / PALAFOM 1 / SINPLUS 1, SINPLUS 3 / ORTHOCEM 1, ORTHOCEM 3, ORTHOCEM 3G MV / EVOCEM 1 ET EVOCEM 3 / NexCem 1, NexCem 3, NexCem 3G MV / SIGNATURE Cement SV, SIGNATURE Cement LV, SIGNATURE /x Cement MV / ProtheSet 10, ProtheSet 11, ProtheSet 12 / PERFIX PLUS 1, PERFIX PLUS 3 / Synth/X OH, Synth/X OL, Synth/X OM+ / BezCem® 1, BezCem® 3, BezGen®3MV / CM/PX 1, CM/PX 3, CM/PX 3G MV / DYNABONE 1, DYNABONE 3, DYNABONE 3G MV / TEKCEM 1, TEKCEM 3, TEKCEM 3G MV / C/fix 1, C/fix 3, C/fix 3G MV / ArthroCem 1, ArthroCem 3, ArthroCem 3G MV / Jointfix 1, Jointfix 3, Jointfix 3G MV / Prosthefix 1, Prosthefix 3, Prosthefix 3G MV / C/Cem 1, C/Cem 3, GentaCem 3 MV.

### 1.2 Naziv i adrese proizvođača:

#### TEKNIMED S.A.S

<i>Sjedište</i>	<i>Proizvodnja i pogoni</i>	<i>Mjesto distribucije (označavanje)</i>
8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre Francuska	11-12, rue d'Apollo ZI de Montredon 31240 L'Union Francuska	ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre Francuska

### 1.3 Proizvođačev SRN (jedinstveni registracijski broj): FR-MF-000001224

### 1.4 Osnovni UDI-DI: 376017704B01CS

### 1.5 Opis nomenklature medicinskog proizvoda: EMDN nomenklatura: P099001 – ortopedski cementi

### 1.6 Klasa proizvoda: III

1.7 Godina kada je izdan prvi certifikat (CE) koji pokriva proizvod: Medicinski je proizvod prvi put uveden u sljedećim državama:

Države	Godina uvođenja		
	GENTAFIX® 1	GENTAFIX® 3	GENTAFIX® 3MV
Europa	2000.	2000.	2012.
Kolumbija	2006.	2006.	/
Rusija	2008.	/	/
Egipat	2011.	2011.	/
Srbija	2013.	/	/
Ukrajina	2016.	2016.	2016.
Filipini	2014.	2014.	/

Brazil	2018.	2018.	/
Južna Koreja	2015.	2015.	2015.
Kostarika	2015.	2015.	/
Indija	2016.	2019.	2016.
Maroko	2016.	2017.	2017.
Venezuela	2016.	2018.	2018.
Urugvaj	2016.	2016.	/
Kazahstan	2016.	2016.	/
Sjeverna Makedonija	2017.	2017.	2017.
Vijetnam	2016.	2016.	2016.
Malezija	2018.	2018.	2018.
Ekvador	2018.	2018.	/
Indonezija	2018.	2018.	/
Iran	2019.	2019.	/
Saudijska Arabija	2019.	2019.	2019.
Sudan	2015.	2015.	2015.
Crna Gora	2019.	2019.	2019.
Libanon	2019.	2019.	2019.
Ujedinjeni Arapski Emirati	2020.	2020.	2020.
Tajland	2020.	2020.	2020.
Gvatemala	2020.	/	/

1.8 Ovlašteni predstavnik ako je primjenjivo; naziv i SRN: Nije primjenjivo s obzirom da se proizvođač nalazi u EU.

1.9 Naziv prijavljenog tijela (prijavljeno će tijelo potvrditi SSCP) i jedinstveni identifikacijski broj: BSI Netherlands (CE 2797).

## 2. Namjena proizvoda

### 2.1 Predviđena namjena

Koštani cementi GENTAFIX® s gentamicinom namijenjeni su fiksaciji protetskih komponenti u koštanu medularnu šupljinu kod artroplastičnih zahvata.

### 2.2 Indikacije i ciljne populacije

#### ○ Indikacije

Koštani cementi GENTAFIX® namijenjeni su uporabi u artroplastičnim zahvatima s cementom.

- GENTAFIX® 1 naveden je za uporabu kod primarnih (rame, kuk, koljeno) i revizijskih (koljeno) operacija.
- GENTAFIX® 3 i 3MV navedeni su za uporabu kod primarnih (kuk) i revizijskih (kuk, koljeno) operacija.

#### ○ Ciljna populacija

Koštani cementi GENTAFIX® upotrebljava se kod pacijenata kod kojih je navedena operacija artroplastike s cementom.

### 2.3 Kontraindikacije ili ograničenja uporabe

- Zahvati osim onih navedenih u odjeljku „INDIKACIJE“.
- Prisutnost aktivne ili nepotpuno zaliječene infekcije na mjestu kosti uzrokovana sojevima neosjetljivim na gentamicin.
- Primjena u pacijenata s poviješću ozbiljne neuromuskularne bolesti.
- Preosjetljivost na gentamicin ili druge sastojke koštanog cementa. - Povijest preosjetljivosti ili ozbiljnih toksičnih reakcija na druge aminoglikozide može biti kontraindikacija za upotrebu gentamicina zbog poznate križne osjetljivosti pacijenata na lijekove iz ove skupine.
- Teško oštećenje bubrega.
- Već postojeći poremećaj metabolizma kalcija.
- Zbog nedovoljno dostupnih kliničkih dokaza, koštani cementi GENTAFIX® nisu navedeni za uporabu kod pedijatrijskih pacijenata, adolescenata i pacijenata s nerazvijenim kosturom te trudnica i dojilja.

### 3. Opis proizvoda

#### 3.1 Opis proizvoda

GENTAFIX®1, GENTAFIX®3 i GENTAFIX®3 MV rendgenski su vidljivi akrilni koštani cementi. Omogućuju trenutnu i dugotrajnu fiksaciju protetskih implantata u medularnu šupljinu žive kosti. Sadrže antibiotik iz obitelji aminoglikozida: gentamicin.

Cementi GENTAFIX®, kao i svi akrilni koštani cementi, dolaze u obliku praha (u vrećici) i tekućine (u ampuli) koji se moraju miješati bez prethodne pripreme tijekom operacije.

Oni su proizvodi za jednokratnu uporabu. Prah je steriliziran gama zračenjem, a tekućina ultrafiltracijom.



Ovi su cementi dostupni u 3 stupnja viskoznosti kako bi odgovarali potrebama kirurga: niska, srednja i visoka.

SASTAV	Koncentracija (% masenog udjela)		
	GENTAFIX®1 Visoka viskoznost	GENTAFIX®3 Niska viskoznost	GENTAFIX® 3MV Srednja viskoznost
Praškasta faza	41,6 g	41,6 g	41,6 g
Polimetilmetakrilat	84,3	84,3	85,1
Benzoil peroksid	2,3	2,3	1,5
Barijev sulfat	9,6	9,6	9,6
Gentamicin sulfat (odgovara 1 g baze gentamicina)	3,8	3,8	3,8
Tekuća faza			
Metilmetakrilat	14,4 g	16,4 g	18,8 g
Butilmetakrilat	84,4	84,4	84,4
Dimetil paratoluidin	13,2	13,2	13,2
Hidrokinon	2,4	2,4	2,4
	20 ppm	20 ppm	20 ppm

#### 3.2 Referenca na prethodne generacije ili varijante, ako takve postoje, i opis razlika

Cementi GENTAFIX® nisu izdani temeljem bilo koje od prethodnih generacija.

Asortiman cemenata GENTAFIX® tvrtke Teknimed čine 3 varijante: GENTAFIX® 1, GENTAFIX® 3, GENTAFIX® 3MV.

- GENTAFIX®1, koštani cement visoke viskoznosti, preporučuje se za ručne primjene.
- GENTAFIX®3, koštani cement niske viskoznosti čija je viskoznost optimizirana za lakšu primjenu štrcaljkom ili injekcijskim pištoljem.
- GENTAFIX®3 MV, koštani cement srednje viskoznosti, za štrcaljku ili injekcijski pištolj.

#### 3.3 Opis dodatne opreme koja je namijenjena za korištenje u kombinaciji s proizvodom

Nema dodatne opreme koja je namijenjena za korištenje s koštanim cementima.

#### 3.4 Opis ostalih proizvoda koji su namijenjeni za korištenje u kombinaciji s proizvodom

Koštani cementi namijenjeni su za korištenje u kombinaciji s restriktorom koštanog cementa, kao što je Teknimed CEMSTOP®. Bioapsorbirajući restriktor cementa CEMSTOP® dijafizni je čep za ortopedsku uporabu. Dizajniran je za zatvaranje medularne šupljine prije uvođenja akrilnog cementa tijekom zamjene zgloba kuka.

Koštani cementi namijenjeni su za pripremu u sustavima za miješanje i ubrizgavanje prilagođenim njihovoj viskoznosti:

- Za GENTAFIX® 1 (visoke viskoznosti) preporučuje se priprema s posudicom i lopaticom te ručno nanošenje.
- Za GENTAFIX® 3 MV (srednje viskoznosti) i GENTAFIX® 3 (niske viskoznosti) preporučuje se upotreba sustava za miješanje i ubrizgavanje, iako je moguća i ručna priprema i nanošenje.

## 4. Rizici i upozorenja

### 4.1 Preostali rizici i neželjeni učinci

Nakon ublažavanja identificiranih i očekivanih rizika koliko god je to moguće, preostali rizici uključuju:

*Neželjene nuspojave koštanih cementa PMMA:*

- Nuspojave koje utječu na kardiovaskularni sustav prijavljene u znanstvenoj literaturi<sup>1</sup> (poznate i kao sindrom implantacije koštanog cementa), kao što su prolazne hipotenzivne reakcije (do 0,3 % slučajeva prijavljenih u istraživanju koje je provela tvrtka Teknimed). Vjerojatno zbog opasnosti od oslobađanja MMA monomera tijekom polimerizacije i izlaganja parama monomera, uočene su u vremenu između 10 i 165 s nakon primjene koštanog cementa, što odgovara kinetici oslobađanja monomera, a trajale su od 30 s do 5 min. Kod nekih je pacijenata došlo do srčanog zastoja (do 0,17 % prijavljenih u traumatologiji i 0,017 % prijavljenih u planiranim zahvatima)<sup>2</sup>. Iz tog razloga, pacijente treba pažljivo pratiti radi bilo kakve promjene krvnog tlaka tijekom i neposredno nakon primjene koštanog cementa. Anesteziologa treba obavijestiti kada se implantira koštani cement tijekom operacije. Pojava ozbiljnog BCIS-a od 5 % za primarnu totalnu artroplastiku koljena ili kuka, 2 % za primarnu totalnu artroplastiku ramena i 7 % za revizijski postupak bez obzira na zglob prijavljena je u literaturi o koštanim cementima<sup>3</sup>, ali niti jedan povezana s cementima GentaFix®. - Postoperativna infekcija uzrokovana sojem koji nije osjetljiv na gentamicin ili neuspješnim djelovanjem gentamicina, s prijavljenim stopama u ispitivanjima PMCF-a koje je provela tvrtka Teknimed od: 0 % 1 godinu nakon primarnih operacija ramena (GENTAFIX® 3), 0 % 7 godina nakon primarne operacije kuka (GENTAFIX® 1 i 3) i 1,6 % 1 godinu nakon primarne operacije koljena (GENTAFIX® 1); 3,5 % ponavljajućih infekcija 5 godina nakon revizijske operacije koljena (GENTAFIX® 1 i 3) i 8 % 7 godina nakon revizijske operacije kuka (GENTAFIX® 3).
- Neadekvatna fiksacija može utjecati na cementno/koštano povezivanje i dovesti do mikrokretanja, što dovodi do labavljenja proteze (do 0,8 % u ispitivanju nakon stavljanja na tržište koje je provela tvrtka Teknimed i 2,2 % u seriji od 183 totalne artroplastike kuka<sup>3,4</sup>). Stoga se svim pacijentima preporučuje dugoročni redoviti nadzor.
- Iako nijedan slučaj nije prijavljen, alergija na gentamicin ili na jedan od sastojaka koštanog cementa ostaje rizik svojstven uporabi koštanih cementa.

*Neželjene nuspojave svojstvene gentamicinu:*

- Neurotoksičnost: očituje se kao slušna i vestibularna ototoksičnost, uključujući prolazni ili nepovratni gubitak sluha, obamrlost, trnce u koži, trzanje mišića i konvulzije. Prolazno oštećenje sluha odnosilo se na do 20 % objavljene kohorte od 40 pacijenata<sup>5</sup>.
- Nefrotoksičnost: javlja se obično u pacijenata s već postojećim oštećenjem bubrega, kao i u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom kod kojih se aminoglikozidi primjenjuju dulje vrijeme ili u većim dozama od preporučenih, a simptomi se mogu pojaviti nakon prestanka terapije. Međutim, nijedan slučaj nefrotoksičnosti zbog cementa s gentamicinom nije prijavljen u 5 glavnih nacionalnih baza podataka o materiovigilanciji tijekom proteklih 5 godina. Izbjegavajte upotrebu gentamicina u kombinaciji s vrlo aktivnim diureticima i općenito s ototoksičnim i nefrotoksičnim proizvodima.
- Potencijalna alergija na nečistoću histamina koja proizlazi iz procesa proizvodnje gentamicina. Međutim, nijedan slučaj nije prijavljen u 5 glavnih nacionalnih baza podataka o materiovigilanciji tijekom posljednjih 5 godina.

<sup>1</sup> Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW, 2009. *Bone cement implantation syndrome*. Br J Anaesth. 102(1):12-22. doi: 10.1093/bja/aen328

<sup>2</sup> Bonfait H, Delaunay C, De Thomasson E, Tracol P, 2021. *Bone cement implantation syndrome in hip arthroplasty: Frequency, severity and prevention*. Orthop Traumatol Surg Res. 108(2):103139. doi: 10.1016/j.otsr.2021.103139

<sup>3</sup> Rassir R, Schuiling M, Sierevelt I.N, van der Hoeven C.W.P., Nolte P.A. 2021. *What are the frequency, related mortality, and factors associated with Bone Cement Implantation Syndrome in arthroplasty surgery?* Clin Orthop Relat Res 479:755-76. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001541

<sup>4</sup> Romanò, C.L., Romanò, D., Albisetti, A., Meani, E., 2012. *Preformed Antibiotic-Loaded Cement Spacers for Two-Stage Revision of Infected Total Hip Arthroplasty. Long-Term Results*. HIP International 22, 46–53. Doi: 10.5301/HIP.2012.9570

<sup>5</sup> Çöbden A, Çamurcu Y, Bulut Çöbden S, Sofu H, Üçpunar H, Sevensan A, Demirel H. 2019. *Audiometric threshold shifts after total knee arthroplasty by using gentamicin-loaded bone cement*. Turk J Med Sci. Apr 18;49(2):514-518. doi: 10.3906/sag-1710-135.

Druge nuspojave povezane sa sustavnom primjenom terapije gentamicinom uključuju: preosjetljivost, anafilaktičke reakcije, mučninu, povraćanje, urtikariju, reverzibilnu granulocitopeniju, anemiju, krvnu diskraziju, konvulzije, toksičnost središnjeg živčanog sustava, abnormalnu funkciju jetre, hipomagnezijemiju, stomatitis, purpuru, alergijsku kontaktnu preosjetljivost i neuromuskularne blokade.

Kirurg treba pomno nadzirati postoperativno praćenje pacijenata koji prijavljuju prethodnu osjetljivost ili alergijske reakcije na antibiotike, posebice iz skupine aminoglikozida.

Bilo kakav ozbiljan incident koji se dogodi u svezi s proizvodom GENTAFIX® mora se odmah prijaviti tvrtki TEKNIMED te nadležnim lokalnim tijelima mjesta sjedišta korisnika i/ili mjesta prebivališta pacijenta.

#### 4.2 Upozorenja i mjere opreza

Pažljivo pročitajte upute za uporabu prije uporabe i slijedite upute za pripremu i rukovanje proizvodom GENTAFIX® i njegovim sustavom ubrizgavanja.

Ovaj proizvod sadrži gentamicin, aminoglikozidni antibiotik. Posebnu pozornost treba obratiti na pacijente koji imaju kontraindicirana stanja.

Nepridržavanje uputa za uporabu može dovesti do potencijalno neželjenih učinaka.

Za optimalnu primjenu proizvoda GENTAFIX® prije intervencije neophodno je izvršiti temeljit predoperativni pregled pacijenta kako bi se potvrdila indikacija i isplanirala kirurška tehnika.

Zdravstveni stručnjak mora imati iskustva u pripremi cementa GENTAFIX® i mora ju pažljivo pratiti. Stoga je preporučljivo poštivati preporučeno vrijeme pripreme.

#### Konzervacija

- Strogo je zabranjeno ponovno sterilizirati proizvod. Ovaj proizvod isporučuje se u sterilnom stanju, osim ako je ambalaža otvorena ili oštećena.

- Ovaj proizvod je pakiran i steriliziran samo za jednokratnu uporabu. Nemojte ponovno upotrebljavati, ponovno obrađivati ili ponovno sterilizirati. Ponovna uporaba, ponovna obrada ili ponovna sterilizacija mogu kompromitirati strukturalni integritet proizvoda i/ili dovesti do kvara proizvoda, što može prouzročiti ozljedu ili bolest pacijenta. Pored toga, ponovna obrada ili ponovna sterilizacija proizvoda za jednokratnu uporabu može prouzročiti rizik od kontaminacije i/ili zarazu pacijenta ili unakrsnu zarazu, uključujući, ali ne ograničavajući se na prijenos zaraznih bolesti s jednog pacijenta na drugog.

- Prije uporabe pažljivo provjerite zaštitni omot kako biste bili sigurni da nije otvoren ni oštećen na način koji bi mogao utjecati na sterilnost.

- Ne upotrebljavajte ovaj proizvod nakon datuma isteka roka valjanosti otisnutog na ambalaži.

#### Prije uporabe

- Vizualno pregledajte proizvod kako biste prepoznali bilo kakve nedostatke poput pukotina ili izobličenja. Ne ugrađujte proizvode s nedostacima.

- Prilikom vađenja proizvoda iz omota, pridržavajte se pravila asepsa.

- Ako je ambalaža nenamjerno otvorena prije uporabe ili oštećena, nemojte upotrebljavati proizvod.

- Prije izvođenja postupka uvijek provjerite stanje tekućine. Nemojte upotrebljavati tekuću komponentu ako pokazuje bilo kakve znakove zgušnjavanja ili preuranjene polimerizacije. Ova stanja ukazuju da proizvod nije bio pravilno uskladišten.

#### Priprema cementa

- Za kontroliranu i optimalnu uporabu cementa GENTAFIX® doze je potrebno čuvati na preporučenoj temperaturi od 20 °C minimalno 24 sata prije uporabe.

- Trajanje faza pripreme cementa ovisi o temperaturi okoline i temperaturi komponenti, ali i o stupnju relativne vlažnosti u operacijskoj sali. Visoka temperatura smanjuje vrijeme čekanja, ubrizgavanja i stvrdnjavanja. Niska temperatura produljuje ta vremena.

- Preporučuje se prethodno hlađenje koštanog cementa i dodatne opreme u trajanju od najmanje 24 sata ako je potrebna manja viskoznost ili produljeno vrijeme rukovanja. Trajanje miješanja je isto kao i za cement koji nije prethodno ohlađen. Međutim, trajanje primjene i trajanje stvrdnjavanja je produljeno.

- Faze primjene cementa GENTAFIX® 3 i GENTAFIX® 3MV određene su sustavima za ubrizgavanje bez vakuuma koje preporučuje tvrtka TEKNIMED (VACUUKIT®). Mogu se razlikovati ako se upotrebljavaju različiti sustavi. Trajanje vezivanja može se smanjiti ako se miješa pod vakuumom.

- Ne preporučuje se miješanje dviju jedinica koštanog cementa jer se vremena rukovanja i stvrdnjavanja mogu značajno razlikovati od onih koje je potvrdio proizvođač.

- Aditivi (kao što su tekući antibiotici) ne smiju se miješati s koštanim cementom jer će to promijeniti svojstva cementa.
- Prije nanošenja koštanog cementa na kost, šupljinu treba temeljito očistiti, oprati i osušiti kako bi se spriječila kontaminacija krvlju ili srži.
- Proizvođač ne preporučuje nikakvu posebnu kiruršku tehniku: odgovornost je liječnika odrediti prikladnost cementa GENTAFIX® i posebne tehnike za svakog pacijenta.

#### Sigurnost osoblja

- Tekuća komponenta snažno je otapalo lipida. Nemojte dopustiti da tekućina dođe u kontakt s gumenim ili lateks rukavicama. Dođe li do kontakta, rukavice se mogu otopiti te može doći do oštećenja tkiva. Nošenje drugog para rukavica može smanjiti mogućnost reakcija preosjetljivosti.
- Tekući je monomer vrlo hlapljiv i zapaljiv.
- Uvjerite se da je operacijska sala pravilno prozračena kako bi se pare monomera uklonile što je više moguće.
- Uređaji za elektrokauterizaciju ne smiju se koristiti u blizini svježe implantiranih koštanih cementa jer bi to moglo uzrokovati zapaljenje para monomera.
- Treba biti oprezan kako bi se spriječilo pretjerano izlaganje koncentriranim parama monomera koje mogu izazvati pospanost, nadražiti dišne puteve, oči, pa čak i jetru.
- Nemojte dopustiti da osobe koje nose kontaktne leće budu u blizini niti da sudjeluju u miješanju koštanog cementa.

#### Praćenje tijekom primjene

- Konačna faza polimerizacije događa se „in situ” i predstavlja egzotermnu reakciju sa znatnim oslobađanjem topline. Prema standardu ISO 5833, temperatura može doseći do 95 °C. Toplina proizvedena „in situ” tijekom polimerizacije može u rijetkim slučajevima dovesti do izmjene strukture kosti<sup>2</sup>.
- Održavajte položaj protetske komponente sve dok se proces polimerizacije ne završi kako bi se postigla pravilna fiksacija.

#### Interakcije lijekova i rizična populacija

Kod pacijenata koji imaju predispozicije ili koji već imaju klinička stanja koja bi ih izložila riziku od toksičnosti gentamicina (npr. bubrežna disfunkcija, poteškoće sa sluhom, dehidracija, starija dob, uzimanje lijekova koji mogu utjecati na bubrege, koji su pod općom anestezijom itd.) trebaju se pratiti toksične razine gentamicina u krvi (prije, tijekom i u prvim danima nakon implantacije) kao i bubrežna funkcija.

U slučajevima značajne pretilosti potrebno je pažljivo pratiti koncentracije gentamicina u serumu.

Kako bi se izbjegao rizik od nuspojava, preporučuje se kontinuirano (post)praćenje bubrežne funkcije (kreatinin u serumu, klirens kreatinina) te jetrenih i laboratorijskih parametara.

Istodobna primjena drugih neurotoksičnih i/ili nefrotoksičnih lijekova može povećati mogućnost toksičnosti gentamicina. Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa sljedećim agensima:

- mišićni relaksanti tipa kurare tijekom anestezije: rizik od neuromuskularne blokade i respiratorne paralize
- neuromuskularni blokatori, kao što su suksinilkolin, botulinum toksin: rizik od toksičnosti zbog pojačanog neuromuskularnog bloka
- drugi potencijalno nefrotoksični ili ototoksični lijekovi, kao što su cefalosporini i meticilin
- diuretici Henleove petlje kao što je furosemid: povećan rizik od ototoksičnosti
- drugi aminoglikozidi
- antikoagulansi poput varfarina i fenindiona, s obzirom da je poznato da ih gentamicin pojačava
- antifungici, kao što je amfotericin: povećan rizik od nefrotoksičnosti
- kolinergik: antagonizam učinka neostigmina i piridostigmina
- ciklosporin: povećan rizik od nefrotoksičnosti
- cisplatin: povećan rizik od nefrotoksičnosti i mogući rizik od ototoksičnosti
- bisfosfonati: povećan rizik od hipokalcijemije
- sulfiti kod osjetljivih ljudi, posebno onih s poviješću astme ili alergije: rizik od reakcija alergijskog tipa uključujući anafilaktičke simptome i bronhospazam.

4.3 Drugi relevantan aspekt sigurnosti, uključujući sažetak svih sigurnosnih korektivnih radnji (FSCA), ako je primjenjivo  
Nijedna sigurnosna korektivna radnja (FSCA) za GENTAFIX® nije izdana tijekom zadnjih 5 godina.

## 5. Sažetak o kliničkoj procjeni i relevantne informacije o posttržišnom kliničkom praćenju (PMCF)

### 5.1 Sažetak kliničkih podataka koji se odnose na ekvivalentni proizvod, ako je primjenjivo

U vrijeme prvog CE označavanja 1998., koštani cement GENTAFIX® ocijenilo je i potvrdilo Prijavljeno tijelo (SNCH) na temelju njegove istovjetnosti s koštanim cementom CMW koji proizvodi Depuy Inc. Od stupanja na snagu EU MDR 2017/745 2021., više se ne tvrdi nikakva istovjetnost s drugim koštanim cementima.

### 5.2 Sažetak kliničkih podataka iz provedenih ispitivanja proizvoda prije CE označavanja, ako je primjenjivo

Nije primjenjivo. Prije CE označavanja nisu provedena klinička ispitivanja.

### 5.3 Sažetak o kliničkim podacima iz drugih izvora, ako je primjenjivo

#### A. Ispitivanje PMCF koje je 2018. provela tvrtka Teknimed

##### PROTOKOL ISPITIVANJA PMCF

**Naziv:** Ispitivanje rezultata za GENTAFIX®1 i GENTAFIX®3 – retrospektivno kliničko ispitivanje

**Identitet proizvoda:** GENTAFIX®1, GENTAFIX®3

**Ciljevi ispitivanja:** Cilj ovog ispitivanja bio je potvrditi kliničku učinkovitost i sigurnost koštanih cemenata GENTAFIX®1 i GENTAFIX®3 koji se koriste za fiksaciju proteza tijekom artroplastičnih operacija u „stvarnom“ okruženju.

**Indikacija:** GENTAFIX®1 i GENTAFIX®3 namijenjeni su za stabilizaciju proteza u operacijama zamjene zglobova.

**Oblik ispitivanja:** Retrospektivno, nekontrolirano, posttržišno kliničko praćenje nakon stavljanja na tržište. Klinički podaci prikupljeni su iz zdravstvenih kartona pacijenata od početnog posjeta, kirurškog zahvata i kontrolnog posjeta neposredno nakon kirurškog zahvata, u skladu sa standardnom skrbi za posjete pacijenta u istraživačkim centrima.

**Krajnje točke:** Klinički rezultati: Stabilnost proteze – Sigurnosni rezultati: Evaluacija komplikacija, nuspojave

**Kriteriji za uključivanje:** - Pacijent stariji od 18 godina; - Pacijent koji ima kiruršku indikaciju za artroplastiku; - Pacijent koji se može pratiti prema protokolu; - Pacijent svjestan pregleda svojih kliničkih podataka

**Kriteriji za isključivanje:** Pacijent koji je preosjetljiv ili alergičan na gentamicin; - Pacijent s metaboličkom bolešću kostiju; - Infekcija na mjestu zahvata

**Statistička analiza:** Statističke analize bile su opisne jer je ispitivanje bilo promatračko praćenje bez usporedbe.

Kao što zahtijevaju statističke smjernice za mali broj pacijenata, podaci će biti prikazani na sljedeći način: medijan (minimalna vrijednost; maksimalna vrijednost), osim za varijablu Dob: srednja vrijednost ± SD.

#### REZULTATI ISPITIVANJA PMCF

Opis populacije	Uključeno je 99 pacijenata: 50 pacijenata s artroplastikom ramena (47 žena, 3 muškarca, prosječne dobi 74,6 ± 7,4) i 49 pacijenata s artroplastikom kuka (43 žene, 6 muškaraca, prosječne dobi 74,6 ± 7,4).
Perioperativni rezultati	U svim operacijama, ispitivači su prijavili kvalitetu cementa kao „kohezivnu“ koja omogućuje „stabilnu“ fiksaciju proteze. Nisu zabilježene komplikacije ili štetni događaji tijekom operacije i neposrednog praćenja nakon operacije.
Postoperativni rezultati	Postoperativni podaci bili su dostupni samo za pacijente u kohorti ramena. Prije operacije, razine pokretljivosti, uobičajenih aktivnosti i boli definirane su kao „jake“ za 60 % i „blage“ za 34 % pacijenata. Na kontrolnim posjetima (medijan 5,5 mjeseci, minimalno 1 – maksimalno 22), više od 70 % pacijenata definiralo je razine domena kvalitete života kao „normalne“.
Postoperativni sigurnosni rezultati	Nisu prijavljene komplikacije ili neželjeni događaji za kohortu ramena.
Zaključak	Ovo kratkoročno ispitivanje rezultata pokazalo je da su GENTAFIX®1 i 3 učinkoviti i sigurni koštani cementi relevantni za upotrebu za artroplastiku ramena s cementom.

#### B. Ispitivanje PMCF, pokrenuto 2019., koje još uvijek provodi tvrtka Teknimed

##### PROTOKOL ISPITIVANJA PMCF

**Naziv:** Procjena sigurnosti i kliničke učinkovitosti koštanih cemenata i restriktora cementa koji se upotrebljavaju u artroplastici

**Obrazloženje/kontekst:** tvrtka TEKNIMED razvila je nekoliko koštanih cemenata koji se trenutno primjenjuju u zahvatima artroplastike. Uzevši u obzir sve veći broj ovih postupaka, postoji potreba za stvarnim dugoročnim podacima o sigurnosti i učinkovitosti ovih proizvoda.



**Cilj:** cilj je prikupiti trenutne, srednjoročne i dugoročne podatke nakon operacije artroplastike o povezanim kliničkim funkcionalnim rezultatima i rezultatima komplikacija tržišno odobrenih proizvoda tvrtke TEKNIMED za artroplastiku kako bi se procijenila njihova učinkovitost i sigurnost u stvarnom okruženju.

**Oblik ispitivanja:** globalno, nekontrolirano, multicentrično, ambispektivno promatračko ispitivanje na jednoj skupini. Pacijenti se prate u skladu sa standardnom lokalnom medicinskom praksom u centru ispitivanja. Podaci se prikupljaju prije operacije, tijekom operacije i tijekom kontrolnih posjeta standardne skrbi.

**Primarna krajnja točka:** (i) trajanje proteze definirano kao vrijeme od implantacije do revizijske operacije zbog neispravnosti cementa; (ii) U slučaju cementa s gentamicinom, stopa površinske i/ili duboke postoperativne infekcije.

**Krajnje točke izvedbe** (i) kliničke krajnje točke: procjena boli, zadovoljstvo pacijenata, funkcionalni rezultati zglobova; (ii) radiološke krajnje točke: Sedel rezultat, kvaliteta cementnog plašta, stabilnost proteze, migracija implantata, radiolucetne linije

**Sigurnosne krajnje točke:** svi neželjeni događaji (kao što su labavljenje proteze, dislokacija, duboka infekcija...) prikupljaju se i dokumentiraju tijekom ispitivanja i kategoriziraju na temelju ozbiljnosti i povezanosti s proizvodom tvrtke TEKNIMED.

**Statistička analiza:** statističke analize primarno su opisne jer se ne iznose hipoteze koje bi se demonstrirale. Svaki se rezultat prijavljuje za svaki proizvod zasebno. Međutim, neki se proizvodi mogu grupirati i sažeti ako su proizvodi povezani i ako je to potrebno (npr. cement + sustav ubrizgavanja). Ne postoji namjera uspoređivanja ili testiranja više proizvoda, osim ako je to zatraženo u svrhu objavljivanja ili drugih kliničkih dokaza. Po potrebi će se provesti Kaplan-Meierova analiza trajanja za nekoliko krajnjih točaka, kao što je revizija implantata ili aseptičko labavljenje.

REZULTATI ISPITIVANJA PMCF (međuanaliza obavljena 10. ožujka 2021. – srednja vrijednost kontrolnog praćenja bila je  $12,34 \pm 6,41$  mjeseci nakon operacije)

Opis populacije	Uključeno je 125 pacijenata (46 muškaraca i 79 žena, prosječne dobi $70,82 \pm 10,55$ ): 3 primarne artroplastike ramena, 24 primarne artroplastike kuka, 61 primarna artroplastika koljena, 11 revizijskih artroplastika kuka i 26 revizijskih artroplastika koljena.
Primarna krajnja točka	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Obavljene su ukupno 4 revizijske operacije, koji god da je razlog revizije, što je dalo globalnu stopu trajanja od 96,8 % nakon jednogodišnjeg praćenja – od kojih nijedna revizija nije bila uzrokovana neispravnošću cementa.</li> <li>✓ Zabilježene su 3 postoperativne infekcije: 1 nakon primarne artroplastike koljena s proizvodom GENTAFIX®1, 1 nakon revizijske artroplastike koljena s proizvodom GENTAFIX® 3 i 1 nakon revizijske operacije kuka s proizvodom GENTAFIX®1.</li> </ul> <p>Ukupna stopa postoperativne infekcije nakon <u>primarne operacije</u> je 1,3 %, što je u skladu s očekivanom prihvatljivom stopom infekcije objavljenom u literaturi za zglobove koljena (2 – 3 %) i kuka (1 – 2 %). Ukupna stopa postoperativne infekcije nakon <u>revizijske operacije</u> (5,26 %) malo premašuje prihvatljivu stopu infekcije (5 %). Međutim, zbog malog broja slučajeva, to se ne bi trebalo smatrati značajnim u ovoj međuanalizi.</p>
Klinički rezultati	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 100 % pacijenata prijavilo je ublažavanje boli i poboljšanje svoje dobrobiti kod kratkoročnog i srednjoročnog kontrolnog praćenja, i u primarnim i u revizijskim indikacijama.</li> </ul> <p>Nisu primijećene značajne razlike u rezultatima između kohorti primarne operacije i revizijske operacije, bez obzira na zglob u pitanju.</p>
Radiološki rezultati	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 0 % radiolucetnih linija kod kratkoročnog kontrolnog praćenja, 2,5 % kod srednjoročnog kontrolnog praćenja</li> <li>✓ 0 % osteolitičkih zona kod kratkoročnog kontrolnog praćenja, 2,5 % kod srednjoročnog kontrolnog praćenja</li> </ul> <p>Ovi radiološki rezultati u skladu su s literaturom i potvrđuju učinkovitost cementa GENTAFIX® pri osiguranju usidrenja proteza u koštano šupljinu.</p>

Komplikacije i štetni događaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Kohorta ramena: nisu prijavljeni nikakvi štetni događaji.</li> <li>✓ Kohorta kuka:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prijavljena su 4 štetna događaja za GENTAFIX®1 (od kojih su 2 ozbiljna: 1 dislokacija proteze i 1 površinska infekcija). Nijedan od njih nije bio povezan s cementom i oba su riješena bez komplikacija.</li> <li>- Prijavljena su 2 štetna događaja za GENTAFIX®3 (od kojih je 1 ozbiljan: 1 protetski prijelom bedrene kosti, koji nije povezan s cementom). 1 događaj koji nije bio ozbiljan, a povezan je s cementom: fenomen boli i škljocanja pri ustajanju koji je spontano nestao bez posljedica.</li> </ul> </li> <li>✓ Kohorta koljena:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prijavljen je 1 štetni događaj za GENTAFIX®1 (infekcija), koji nije povezan s cementom, ali je zahtijevao revizijsku operaciju.</li> <li>- Prijavljen je 1 ozbiljni štetni događaj za GENTAFIX®3 (infekcija), koji nije povezan s cementom i liječen je bez posljedica čišćenjem mjesta operacije i lijekovima.</li> </ul> </li> </ul>
--------------------------------	--

### C. Podaci prikupljeni iz baze podataka CliniRecord

AMPLITUDE je francuski proizvođač protetskih implantata za zamjenu zglobova kuka i koljena. Oni pružaju privatnu oznaku cementa GENTAFIX® tvrtke Teknimed: cementi AMPLIFIX® 1G i 3G za kirurge koji koriste njihove cementne implantate.

Kao dio svog posttržišni nadzor, AMPLITUDE je osmislio alat za praćenje kliničkih slučajeva na svojim implantatima za kuk i koljeno nakon što su stavljeni na tržište: CliniRecord. Ova je baza podataka centralizirani sustav prikupljanja podataka nalik registru koji je dostupan putem interneta te u koji svaki kirurg može unijeti podatke o svojim pacijentima i ugrađenim protezama. Ovaj sustav prikupljanja podataka omogućuje prikupljanje specifičnih i strukturiranih kliničkih informacija na sustavan način, što kasnije omogućuje analizu podataka (usp. CliniRecord\_Summary).

Izvod podataka vezanih uz proteze cementirane cementima AMPLIFIX® obavljen je 27. listopada 2021. Rezultati su sažeti u nastavku:

Za analizu su identificirane 4 glavne kohorte pacijenata, prema vrsti operacije i zglobu koji je u pitanju: 125 pacijenata s revizijskom operacijom koljena (55 s AMPLIFIX® 3G i 60 s AMPLIFIX® 1G), 104 pacijenta s primarnom operacijom kuka, 30 pacijenata s revizijskom operacijom kuka.

- U kohorti koljeno/revizijska/3G, 85 % pacijenata prijavilo je „nikakvu” ili „slabu i rijetku” bol, a 89 % njih bilo je „zadovoljno” ili „vrlo zadovoljno” na kontrolnom praćenju s medijanom od 60 mjeseci (raspon 1 – 173). Prijavljene su 2 sepse, što predstavlja stopu infekcije od 3,6 %. Obavljena je 1 revizijska operacija (labavljenje tibijalne komponente), što predstavlja stopu trajanja od 98,1 % na 5 godina kontrolnog praćenja.

- U kohorti kuk/primarna/3G, 95 % pacijenata prijavilo je „nikakvu” ili „slabu i rijetku” bol, a 98 % njih bilo je „zadovoljno” ili „vrlo zadovoljno” svojom operacijom na kontrolnom praćenju s medijanom od 26,5 mjeseci (raspon 1 – 136). U ovoj kohorti nije zabilježena sepsa, što predstavlja stopu infekcije od 0 %. Revidirane su 3 femoralne osnove (2 prijeloma bedrene kosti i 1 labavljenje osnove), što predstavlja stopu trajanja od 97,1 % na 7 godina kontrolnog praćenja.

- U kohorti kuk/revizijska/3G, 84 % pacijenata prijavilo je „nikakvu” ili „slabu i rijetku” bol, a 86 % njih bilo je „zadovoljno” ili „vrlo zadovoljno” svojom operacijom na kontrolnom praćenju s medijanom od 60,5 mjeseci (raspon 1 – 133). Prijavljene su 2 sepse, što predstavlja stopu infekcije od 6,7 %. Revidirane su 4 femoralne osnove (1 prijelom bedrene kosti, 1 sepsa i 2 labavljenja osnove), što predstavlja stopu trajanja od 86 % na 5 godina kontrolnog praćenja.

- U kohorti koljeno/revizijska/1G, 86 % pacijenata prijavilo je „nikakvu” ili „slabu i rijetku” bol, a 88 % njih bilo je „zadovoljno” ili „vrlo zadovoljno” na kontrolnom praćenju s medijanom od 71 mjeseca (raspon 1 – 177). Prijavljene su 2 sepse, što predstavlja stopu infekcije od 3,3 %. Revidirana je 1 tibijalna komponenta, što predstavlja stopu trajanja od 98,3 % na 6 godina kontrolnog praćenja.

**D. Podaci prikupljeni iz ankete PMCF provedene 2021.**

Tvrtka Teknimed pokrenula je anketu PMCF kako bi prikupio informacije, izravno od korisnika svojih cemenata, o njihovom zadovoljstvu i njihovoj evaluaciji upotrebljivosti, kliničke učinkovitosti i sigurnosti uporabe proizvoda.

Oko 50 distributera ili kirurga odgovorilo je na upitnik koji je obuhvatio 1934 pacijenta s proizvodom GENTAFIX® 1, 344 pacijenta s proizvodom GENTAFIX® 3 i 119 pacijenata s proizvodom GENTAFIX® 3MV, za primarne (90 %) ili revizijske (10 %) operacije na ramenu, kuku i koljenu. Ovi su brojevi pokazali da se sva 3 cementa GENTAFIX® (1, 3 i 3MV) zapravo koriste diljem svijeta, u svim vrstama operacija i u svim zglobovima. Distribucija vrste operacije (primarna i revizijska) odgovara broju ovih operacija u današnjoj praksi ortopedske kirurgije.

Prema prikupljenim odgovorima, velika većina pacijenata izvijestila je o poboljšanom zdravstvenom stanju nakon operacije, što uključuje ublažavanje boli (81,5 % poboljšane razine boli) ili poboljšanje kvalitete života (79 %). Ukupno gledajući, 92,3 % pacijenata bilo je zadovoljno svojom operacijom.

Nisu prijavljeni postoperativni štetni događaji (0 %) i sve (100 %) fiksacije proteza bile su stabilne. Samo je 1 korisnik prijavio prolaznu hipotenziju kod 30 % svojih pacijenata (što predstavlja 0,3 % cijele kohorte).

**E. Sigurnosni nalazi iz kontinuiranog posttržišni nadzor (PMS)**

U petogodišnjem razdoblju od 2016. do 2020. nije zabilježena niti jedna pritužba s učinkom na pacijenta koja uključuje GENTAFIX® 3 ili 3MV. Za GENTAFIX® 1 prijavljene su 2 pritužbe s učinkom na pacijenta:

- Pacijent je imao alergije na nikal i kobalt nakon ugradnje 2 proteze za koljeno. Budući da cement GENTAFIX® ne sadrži ni nikal ni kobalt, proizvod tvrtke Teknimed nije odgovoran za alergije.
- Labavljenje acetabularne komponente zbog lošeg vezivanja cementa dovelo je do nove operacije 6 mjeseci nakon prve. Nakon istrage zaključeno je da je previsoka temperatura u operacijskoj sali dovela do loše kvalitete cementa nakon miješanja.

U glavnim javnim internetskim bazama podataka o materiovigilanciji tijekom istog razdoblja nisu registrirana nikakva izvješća o materiovigilanciji ni povlačenja serija za konkurentne proizvode.

Tijekom ovog petogodišnjeg razdoblja nije utvrđen trend neispravnosti proizvoda koji bi našao pacijentima te nikakvi novi rizici. Stopa pritužbi u odnosu na broj prodanih jedinica za isto razdoblje značajno je niska i potvrđuje očekivanu dugoročnu sigurnost proizvoda.

**5.4 Opći Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti**

GENTAFIX® je proizvod nastao temeljem dobro poznate tehnologije koja se koristi u ortopedskim operacijama više od 50 godina. Omogućuje uspješnu fiksaciju protetskih implantata u živu koštanu šuplinu, što dovodi do kliničke koristi za pacijente, kao što su ublažavanje boli i poboljšanje kvalitete života.

Učinkovitost i sigurnost cementa GENTAFIX® provjerene su i potvrđene putem 2 ispitivanja PMCF (kratkoročna učinkovitost), internetske baze podataka CliniRecord nalik registru (dugoročna učinkovitost i sigurnost), kontinuirane aktivnosti PMS-a (dugoročna sigurnost) i kliničke evaluacije (pregled literature i referentnih vrijednosti):

RAME	Navedena izvedba	Navedene prednosti	Referentne stope u literaturi (13 834 pacijenta)	Prijavljene stope iz ispitivanja PMCF (n = 273 pacijenta)	Prijavljene stope iz baze CliniRecorda (n = 249 pacijenta)	Prijavljene stope iz PMS-a (400 000 jedinica)
Primarna operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito profilaktičko i ljekovito djelovanje	stopa infekcije < 2 %	0 % nakon 5,5 mjeseci za GentaFix®1 (n = 52)	-	0 %
	Učinkovita fiksacija proteze	Dugoročno trajanje	stopa trajanja > 90 % nakon 10 godina kontrolnog praćenja	100 % stopa trajanja nakon 5,5 mjeseci kontrolnog praćenja za GentaFix®1 (n = 52)	-	N/D

KUK	Navedena izvedba	Navedene prednosti	Referentne stope u literaturi (13 834 pacijenta)	Prijavljene stope iz ispitivanja PMCF (n = 273 pacijenta)	Prijavljene stope iz baze CliniRecorda (n = 249 pacijenta)	Prijavljene stope iz PMS-a (400 000 jedinica)
Primarna operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito profilaktičko i ljekovito djelovanje	stopa infekcije < 2 %	0 % nakon 1 godine kontrolnog praćenja za Gentafix®1 (n = 61) i 3 (n = 61)	0 % nakon 7 godina kontrolnog praćenja za Gentafix®3 (n = 104)	0,003 %
	Učinkovita fiksacija proteze	Dugoročno trajanje	stopa trajanja > 95 % nakon 10 godina kontrolnog praćenja	97,1 % za Gentafix®1 (n = 61) 94,7 % za Gentafix®3 (n = 61) nakon 1 godine kontrolnog praćenja*	97,1 % nakon 7 godina kontrolnog praćenja za GENTAFIX®3 (n = 104)	N/D
Revizijska operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito profilaktičko i ljekovito djelovanje	stopa rekurentne sepse < 10 % nakon 5 godina kontrolnog praćenja	9 % nakon 1 godine kontrolnog praćenja za Gentafix®1 (n = 7)*	6,7 % nakon 7 godina kontrolnog praćenja za GENTAFIX®3 (n = 30)	0 %
		Dugoročno trajanje	stopa trajanja < 87 % nakon 5 godina kontrolnog praćenja	100 % nakon 1 godine kontrolnog praćenja za Gentafix®1 (n = 7)*	86 % nakon 5 godina kontrolnog praćenja za GENTAFIX®3 (n = 30)	0 %

KOLJENO	Navedena izvedba	Navedene prednosti	Referentne stope u literaturi (13 834 pacijenta)	Prijavljene stope iz ispitivanja PMCF (n = 273 pacijenta)	Prijavljene stope iz baze CliniRecorda (249 pacijenta)	Prijavljene stope iz PMS-a (400 000 jedinica)
Primarna operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito profilaktičko i ljekovito djelovanje	stopa infekcije < 2 %	1,7 % nakon 1 godine kontrolnog praćenja za Gentafix®1 (n = 57)	-	0 %
	Učinkovita fiksacija proteze	Dugoročno trajanje	stopa trajanja > 90 % nakon 10 godina kontrolnog praćenja	98,25 % za Gentafix®1 (n = 57)	-	N/D
Revizijska operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito profilaktičko i ljekovito djelovanje	stopa rekurentne sepse < 10 % nakon 5 godina kontrolnog praćenja	3,8 % nakon 1 godine kontrolnog praćenja za Gentafix®1 (n = 27)	3,3 % za Gentafix®1 (n = 60) 3,6 % za Gentafix®3 (n = 55) nakon 5 godina kontrolnog praćenja	0 %
		Dugoročno trajanje	stopa trajanja < 86 % nakon 5 godina kontrolnog praćenja	100 % nakon 1 godine kontrolnog praćenja za Gentafix®1 (n = 27)	98,3 % za Gentafix®1 (n = 60) 98,1 % za Gentafix®3 (n = 55) nakon 5 godina kontrolnog praćenja	0 %

\*: Nije značajno zbog premale kohorte pacijenata

Pregledom literature dokazana je vrlo duga primjena, više od 50 godina, cemenata i koštanih cementa PMMA s antibioticima u primarnim i revizijskim artroplastičnim zahvatima i potvrđeno je da se mogu smatrati učinkovitim i dobro poznatim sigurnim tehnologijama. Posttržišni nadzor pokazao je da tijekom posljednjih 10 godina nisu identificirani novi i/ili neočekivani rizici ni u jednoj relevantnoj europskoj državi članici. Analiza prednosti i rizika pokazala je da su svi navedeni podaci potkrijepljeni prednostima koje odgovaraju kvantificiranim referentnim kriterijima. Omjer prednosti i rizika artroplastike s koštanim cementima GENTAFIX® za pacijente se sigurno može smatrati pozitivnim.

Zaključno, nisu identificirani kritični rizici u odnosu na jasnu korist od profilakse u primarnoj artroplastici za pacijente kod kojih postoji rizik od infekcije ili u odnosu na izlječenje u revizijskoj artroplastici nakon infekcije zgloba.

### 5.5 Tekuće ili planirano posttržišno kliničko praćenje

Ispitivanje PMCF opisana u gornjem odjeljku 5.3 B. je u tijeku i trenutačno ga provodi tvrtka Teknimed.

## 6. Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative

Nakon što je jasno utvrđena indikacija za artroplastični zahvat i pacijent pristane na operaciju, kirurg će morati izabrati između 2 vrste proteza: sa i bez cementa.

U medicinskoj literaturi nije jasno demonstrirana značajna razlika u omjeru prednosti i rizika za ove dvije vrste proteza. Njihove su prednosti i rizici još uvijek kontroverzni. Posljedično, o vrsti proteze koja će se koristiti obično odlučuje kirurg na temelju dobi pacijenta, načina života i prethodnih iskustava kirurga.

## 7. Predloženi profil i obuka za korisnike

Implantaciju proizvoda tvrtke TEKNIMED trebaju izvoditi samo kvalificirani kirurzi koji dobro poznaju i potpuno vladaju tehnikama pripreme koštanih cemenata te u prilagođenom okruženju. Za korištenje koštanih cemenata tvrtke Teknimed nije potrebna posebna obuka jer se tehnika miješanja i ubrizgavanja koštanih cemenata smatra osnovnim znanjem za ortopedске kirurge.

Međutim, ako je potrebno, tehnike pripreme mogu se dobiti od distributera koje je odredila tvrtka TEKNIMED.

## 8. Upućivanja na sve primijenjene usklađene norme i zajedničke specifikacije

Upućivanje na normu	Revizija norme	Naziv norme	Mogućnost primjene
<b>&gt; Opće norme</b>			
EN ISO 13485	2016./ AC 2018.	Medicinski proizvodi – Sustavi upravljanja kvalitetom – Zahtjevi za zakonsku namjenu	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 14630	2012.	Neaktivni kirurški implantati – Opći zahtjevi	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 14971	2019.	Medicinski proizvodi – Primjena upravljanja rizikom na medicinske proizvode	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 14155	2020.	Klinička ispitivanja medicinskih proizvoda za ljude – Dobra klinička praksa	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN 62366-1	2015./ A1:2020	Medicinski proizvodi – Primjena inženjerstva upotrebljivosti na medicinske proizvode	U potpunosti kad god je primjenjivo
<b>&gt; Norme proizvoda</b>			
ISO 5833	2002.	Implantati za kirurgiju – Cementi od akrilne smole	U potpunosti kad god je primjenjivo

## &gt; Norme biokompatibilnosti

EN ISO 10993-1	2020.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 1. dio: Evaluacija i testiranje unutar procesa upravljanja rizikom	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-2	2006.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 2. dio: Zahtjevi za dobrobit životinja	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-5	2009.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 5. dio: Ispitivanja za in vitro citotoksičnost	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-6	2017.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 6. dio: Ispitivanja lokalnog djelovanja nakon implantacije	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-10	2013.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 10. dio: Ispitivanja iritacije i preosjetljivosti kože	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-11	2018.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 11. dio: Ispitivanja za sustavnu toksičnost	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-12	2021.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 12. dio: Priprema uzoraka i referentni materijali	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-17	2009.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 17. dio: Utvrđivanje dopuštenih granica za lužnate tvari	U potpunosti kad god je primjenjivo
ISO 10993-18	2020.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 18. dio: Kemijska svojstva materijala	U potpunosti kad god je primjenjivo

## &gt; Standardi označavanja i pakiranja

EN ISO 14698-1	2003.	Čiste sobe i pripadajuća kontrolirana okruženja – Kontrola biokontaminacije – 1. dio: Opća načela i metode	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN 868-5	2018.	Ambalaža za završno sterilizirane medicinske proizvode – 5. dio Ljepljive vrećice i svitci od poroznih tvari i izrađeni od plastičnog filma – Zahtjevi i metode ispitivanja	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN 868-7	2017.	Ambalaža za završno sterilizirane medicinske proizvode – 7. dio Ljepilom premazan papir za niskotemperaturne postupke sterilizacije – Zahtjevi i metode ispitivanja	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 11607-1	2020.	Ambalaža za završno sterilizirane medicinske proizvode – 1. dio: Zahtjevi za materijale, sustave sterilne obloge i sustave ambalaže – Dopuna 1	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 11607-2	2020.	Ambalaža za završno sterilizirane medicinske proizvode – 2. dio: Vrednovanje zahtjeva za oblikovanje, lijepljenje i postupke sastavljanja – Dopuna 1	U potpunosti kad god je primjenjivo
ISO 15223-1	2021.	Medicinski proizvodi Simboli za upotrebu u označavanju medicinskih proizvoda i informacijama uz medicinske proizvode Opći zahtjevi	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 20417	2021.	Medicinski proizvodi – Informacije koje daje proizvođač	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN 556-1	2001./AC 2006.	Sterilizacija medicinskih proizvoda Zahtjevi za medicinske proizvode koji se označavaju sa „STERILNO“ 1. dio: Zahtjevi za završno sterilizirane proizvode	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN 556-2	2015.	Sterilizacija medicinskih proizvoda – Zahtjevi za medicinske proizvode koji se označavaju sa „STERILNO“ – 2. dio: Zahtjevi za aseptički obrađene medicinske proizvode	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM D 4169	2016.	Standardna praksa za ispitivanje učinkovitosti transportnih kontejnera i sustava	U potpunosti kad god je primjenjivo

ASTM D 4332	2014.	Standardna praksa za pripremu spremnika, pakiranja ili komponenti pakiranja za ispitivanje	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM D 5276	2019.	Standardna ispitna metoda za ispitivanje natovarenih spremnika slobodnim padom	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM D 642	2020.	Standardna ispitna metoda za određivanje otpornosti na pritisak transportnih kontejnera, komponenti i jedinica tereta 1	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM D 999	2015.	Standardne ispitne metode za ispitivanje transportnih kontejnera na vibracije	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM D 6653	2013.	Standardne ispitne metode za određivanje učinaka velike nadmorske visine na sustave pakiranja vakuumskom metodom	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM D 4728	2017.	Standardna ispitna metoda za ispitivanje transportnih kontejnera na slučajne vibracije	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM F 1929	2015.	Standardna ispitna metoda za otkrivanje propuštanja u poroznom medicinskom pakiranju penetracijom boje	U potpunosti kad god je primjenjivo
ASTM F 88	2015.	Standardna metoda ispitivanja čvrstoće nepropusnosti fleksibilnih barijernih materijala	U potpunosti kad god je primjenjivo

## &gt; Mikrobiološke norme

EN ISO 11737-1	2018./A1: 2021.	Sterilizacija medicinskoga pribora – Mikrobiološke metode – 1. dio: Određivanje vrste i broja mikroorganizama na proizvodima	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 11737-2	2020.	Sterilizacija medicinskoga pribora – Mikrobiološke metode – 2. dio: Ispitivanja sterilnosti koja se izvode pri validaciji procesa sterilizacije	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 11138-1	2017.	Sterilizacija medicinskih proizvoda – Biološki indikatori – 1. dio: Opći zahtjevi	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 11138-2	2017.	Sterilizacija proizvoda za zdravstvenu skrb – Biološki indikatori – 2. dio: Biološki indikatori u sterilizaciji etilen-oksikom	U potpunosti kad god je primjenjivo

## &gt; Gama sterilizacijske norme

EN ISO 11137-1	2015./A2: 2019.	Sterilizacija proizvoda za zdravstvenu skrb – Zračenje – 1. dio: Zahtjevi za razvoj, vrednovanje i rutinsku kontrolu provedbe sterilizacijskog postupka za medicinske proizvode	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 11137-2	2015.	Sterilizacija proizvoda za zdravstvenu skrb – Zračenje – 2. dio: Utemeljenje doze za sterilizaciju	U potpunosti kad god je primjenjivo

## &gt; Standardi sterilizacije etilen-oksikom

EN ISO 11135-1	2014./A1: 2019.	Sterilizacija proizvoda za zdravstvenu skrb – Etilen-oksid – 1. dio: Zahtjevi za razvoj, vrednovanje i rutinsku kontrolu provedbe sterilizacijskog postupka za medicinske proizvode	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 10993-7	2008.	Biološka procjena medicinskih proizvoda – 7. dio: Ostaci pri sterilizaciji etilen-oksikom	U potpunosti kad god je primjenjivo

## &gt; Standardi aseptičkih postupaka

EN ISO 13408-1	2015.	Aseptički postupci za proizvode zdravstvene zaštite – 1. dio: Opći zahtjevi	U potpunosti kad god je primjenjivo
EN ISO 13408-2	2018.	Aseptički postupci za proizvode zdravstvene zaštite – 2. dio: Filtriranje	U potpunosti kad god je primjenjivo

**9. Pregled izmjena**

Broj izmjene	Datum izdavanja	Opis promjene	Izmjenu potvrdilo Prijavljeno tijelo
1.0	5. ožujka 2021.	Izrada	<input type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.1	5. svibnja 2021.	Ažuriranje nakon kliničkog pregleda BSI (1. krug)	<input type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.2	18. studeni 2021.	Ažuriranje nakon kliničkog pregleda BSI (2. krug)	<input type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.3	8. veljače 2022.	Ažuriranje nakon medicinskog pregleda ANSM te uzastopnih promjena u IFU-u	<input type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.4	31. svibnja 2022.	Ažuriranje nakon kliničkog pregleda BSI (3. krug)	<input type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	Kolovoz 2022.	Ažuriranje nakon kliničkog pregleda BSI (4. krug)	<input type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.6	Rujan 2022.	Ažuriranje nakon dodatnih pitanja BSI-ja	<input checked="" type="checkbox"/> Da, jezik provjere valjanosti: Engleski <input type="checkbox"/> Ne

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti proizvoda, namijenjen za pacijente, nalazi se na sljedećoj stranici.



## SAŽETAK O SIGURNOSNOJ I KLINIČKOJ UČINKOVITOSTI (SSCP) ZA PACIJENTE – HRVATSKA VERZIJA GENTAFIX®

Ovaj Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) namijenjen je pružanju javnog pristupa ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosti i kliničke učinkovitosti proizvoda. Dolje navedene informacije namijenjene su pacijentima ili nestručnim osobama. Opširniji sažetak o sigurnosti i kliničkoj učinkovitosti pripremljen za zdravstvene stručnjake nalazi se u prvom dijelu ovog dokumenta.

Nije namjena ovog SSCP-a dati opće savjete o liječenju zdravstvenog stanja. Obratite se svom zdravstvenom stručnjaku u slučaju da imate pitanja o svom zdravstvenom stanju ili o uporabi proizvoda u vašoj situaciji. Nije namjena ovog SSCP-a zamijeniti karticu implantata ili uputu za uporabu kako bi se pružile informacije o sigurnoj uporabi proizvoda.

### 1. Identifikacija proizvoda i opće informacije

#### 1.1 Trgovački naziv proizvoda: GENTAFIX®

Postoje 3 različita koštana cementa GENTAFIX® s 3 različitim viskoznostima: GENTAFIX® 1, GENTAFIX® 3 i GENTAFIX® 3MV.

Medicinski proizvod također ima sljedeće privatne oznake:

AMPLIFIX 1 / AMPLIFIX 3; BIOCEMIUM I / BIOCEMIUM III; IMPLABOND 1 / IMPLABOND 3; OPTICEM 1 / OPTICEM 3; ORCEM 1 / ORCEM 3; PALAFOM 1; SINPLUS 1 / SINPLUS 3; ORTHOCEM 1 / ORTHOCEM 3 / ORTHOCEM 3G MV; EVOCEM 1 ET EVOCEM 3; NexCem 1 / NexCem 3 / NexCem 3G MV; SIGNATURE Cement SV / SIGNATURE Cement LV / SIGNATURE -x Cement MV; ProstheSet 10 / ProstheSet 11 / ProstheSet 12; PERFIX PLUS 1 / PERFIX PLUS 3; Synth-X OH / Synth-X OL / Synth-X OM+; BezCem® 1 / BezCem® 3 / BezGen®3MV; CM-PX 1 / CM-PX 3 / CM-PX 3G MV; DYNABONE 1 / DYNABONE 3 / DYNABONE 3G MV; TEKCEM 1 / TEKCEM 3 / TEKCEM 3G MV; C-fix 1 / C-fix 3 / C-fix 3G MV; ArthroCem 1 / ArthroCem 3 / ArthroCem 3G MV; Jointfix 1 / Jointfix 3 / Jointfix 3G MV; Prosthefix 1 / Prosthefix 3 / Prosthefix 3G MV; C-Cem 1 / C-Cem 3 / GentaCem 3 MV.

#### 1.2 Naziv i adrese proizvođača:

#### TEKNIMED S.A.S

<i>Sjedište</i>	<i>Proizvodnja i pogoni</i>	<i>Mjesto distribucije (označavanje)</i>
8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre Francuska	11-12, rue d'Apollon ZI de Montredon 31240 L'Union Francuska	ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre Francuska

#### 1.3 Osnovni UDI-DI: 376017704B01CS

#### 1.4 Godina kada je proizvod prvi put dobio oznaku CE: 2000. za GENTAFIX® 1 i 3, 2012. za GENTAFIX® 3MV

### 2. Namjena proizvoda

#### 2.1 Predviđena namjena

Proizvodi GENTAFIX® upotrebljavaju se za fiksiranje proteza u kosti. Ovi cementi mogu biti više ili manje viskozni. Prilagođeni su potrebama kirurga: vrsti proteze, morfologiji zgloba (kuk, koljeno ili rame) i načinu primjene (ručno, špricom ili injekcijskim pištoljem).

#### 2.2 Indikacije i skupine pacijenata za koje su namijenjeni

Proizvodi GENTAFIX® upotrebljavaju se u ortopedskim kirurškim zahvatima. Fiksiraju proteze u kostima. Mogu se upotrebljavati za prvu fiksaciju proteze u zglob (primarna operacija). Također se mogu upotrebljavati kada je protezu potrebno zamijeniti novom (revizijska operacija). To se događa u slučaju trošenja prethodne proteze ili primjerice infekcije.

- GENTAFIX® 1 može se upotrijebiti za prvu fiksaciju proteze (primarna operacija) u ramenu, kuku i koljenu te kao zamjena prethodne proteze (revizijska operacija) u koljenu.

- GENTAFIX® 3 i 3MV mogu se upotrijebiti za prvu fiksaciju proteze kuka (primarna operacija) te kao zamjena prethodne proteze (revizijska operacija) u kuku i koljenu.

### 2.3 Kontraindikacije

- Postupci koji nisu navedeni u odjeljku INDIKACIJE (paragraf 2.2).
- Prisutnost infekcije na mjestu kosti uzrokovane sojem otpornim na lijek (sojevi neosjetljivi na gentamicin).
- Primjena u pacijenata s poviješću ozbiljnih bolesti živaca ili ganglija (neuromuskularne bolesti).
- Intolerancija na sastojke proizvoda (gentamicin ili druge sastojke). Ranija intolerancija na druge lijekove iz iste skupine (aminoglikozidi) može ukazivati da se ne treba upotrebljavati gentamicin. Postojanje križne osjetljivosti pacijenta na lijekove u ovoj obitelji.
- Primjena u pacijenata s bubrežnim problemima.
- Primjena u pacijenata koji imaju problema s kalcijem (poremećaj metabolizma kalcija).
- O nekim kategorijama pacijenata nema dovoljno podataka. Proizvodi GENTAFIX® ne mogu se upotrebljavati kod mladih pacijenata (djece, adolescenata i pacijenata s nerazvijenim kosturom). Proizvodi GENTAFIX® ne smiju se upotrebljavati kod dojilja i trudnica.

### 3. Opis proizvoda

Koštani cementi GENTAFIX® namijenjeni su za fiksiranje proteza (tj. umjetnih zglobova) u kosti zglobova, kao što su kuk, koljeno ili rame.

Koštani se cement priprema neposredno pred operaciju. Tekućina i prah se pomiješaju. Miješanje se obavlja ili posudom i lopaticom ili, za koštane cemente srednje i niske viskoznosti, priborom za miješanje i ubrizgavanje. Koštani se cement nanosi odmah nakon miješanja te se postavlja proteza. Nakon odgode od otprilike petnaest minuta, koštani cement potpuno je otvrdnuo i proteza je trajno fiksirana na kost.



Koštani cementi GENTAFIX® izrađeni su od biokompatibilnih sintetičkih komponenti (molekule akrilne vrste). Sadrže antibiotik: gentamicin. Ovaj antibiotik pomaže u sprječavanju infekcije uslijed velikog broja bakterija ili u liječenju već zaraženih zglobova. Njihova uporaba omogućuje oslobađanje lijeka (antibiotika). Ovo je oslobađanje izravno u području gdje bi se bakterijska infekcija mogla dogoditi nakon operacije zgloba.

Koštani cementi GENTAFIX® također sadrže čestice koje ih čine vidljivima pod rendgenskim zrakama. Tako pomažu kirurzima u kontroli dobre fiksacije proteze u cementu.

Potpuni sastav koštanog cementa opisan je u donjoj tablici:

SASTAV	Koncentracija (% masenog udjela)		
	GENTAFIX®1 Visoka viskoznost	GENTAFIX®3 Niska viskoznost	GENTAFIX® 3MV Srednja viskoznost
<b>Praškasta faza</b>	<b>41,6 g</b>	<b>41,6 g</b>	<b>41,6 g</b>
Polimetilmetakrilat	84,3	84,3	85,1
Benzoil peroksid	2,3	2,3	1,5
Barijev sulfat	9,6	9,6	9,6
Gentamicin sulfat (odgovara 1 g baze gentamicina)	3,8	3,8	3,8
<b>Tekuća faza</b>	<b>14,4 g</b>	<b>16,4 g</b>	<b>18,8 g</b>
Metilmetakrilat	84,4	84,4	84,4
Butilmetakrilat	13,2	13,2	13,2
Dimetil paratoluidin	2,4	2,4	2,4
Hidrokinon	20 ppm	20 ppm	20 ppm

Koštani cementi GENTAFIX® imaju očekivani vijek trajanja od 15 godina. Na kraju ovog očekivanog vijeka trajanja cement se ne mora uklanjati i ne zahtijeva nikakvo održavanje. Cement može ostati na mjestu cijeli život, osim ako medicinska komplikacija ne zahtijeva novu operaciju.

#### 4. Rizici i upozorenja

*Obratite se svom zdravstvenom stručnjaku ako mislite da imate nuspojave povezane s proizvodom ili njegovom uporabom ili ako ste zabrinuti zbog rizika. Ovaj dokument nije namijenjen kao zamjena konzultacije s vašim zdravstvenim stručnjakom ako je ona potrebna.*

##### 4.1 Preostali rizici i neželjeni učinci

Svaki ozbiljan incident za koji pretpostavljate da se događa u vezi s cementom GENTAFIX® morate bez odlaganja prijaviti svom kirurgu.

Svi identificirani rizici vezani uz korištenje ovog ili sličnih proizvoda na tržištu analizirani su i smanjeni koliko god je to moguće. Još uvijek postoje neki preostali rizici. Oni su objašnjeni u uputama za uporabu priloženim uz medicinski proizvod i navedeni su u nastavku.

*Neželjene učinci akrilnih koštanih cemenata uključuju:*

- Reakcije niskog krvnog tlaka (hipotenzija) prijavljene su u znanstvenoj literaturi (i do 0,3 % slučajeva prijavljenih tvrtki Teknimed), vjerojatno zbog otpuštanja komponenti cementa, koje se javljaju između 10 i 165 s nakon primjene koštanog cementa. Ove su reakcije trajale od 30 s do 5 min. Sindrom implantacije koštanog cementa (BCIS) neželjena je nuspojava koja može utjecati na srčani i krvožilni sustav. Teški BCIS opisan je u 5 % primarnih totalnih operacija koljena ili kuka, 2 % primarnih totalnih operacija ramena i 7 % revizijskih zahvata svih zglobova, u znanstvenim člancima, ali nijedan s cementima GentaFix®. Kod nekih je pacijenata došlo do srčanog zastoja (do 0,17 % prijavljenih u traumatologiji i 0,017 % prijavljenih u planiranim zahvatima).
- Nakon kirurškog zahvata može se pojaviti infekcija bakterijama koje nisu osjetljive na gentamicin ili zbog neuspješnog djelovanja gentamicina, s prijavljenim stopama u ispitivanjima PMCF koje je provela tvrtka Teknimed od: 0 % 1 godinu nakon primarnih operacija ramena (GENTAFIX® 3), 0 % 7 godina nakon primarne operacije kuka (GENTAFIX® 1 i 3) i 1,6 % 1 godinu nakon primarne operacije koljena (GENTAFIX® 1); 3,5 % ponavljajućih infekcija 5 godina nakon revizijske operacije koljena (GENTAFIX® 1 i 3) i 8 % 7 godina nakon revizijske operacije kuka (GENTAFIX® 3).
- Loša fiksacija proteze može dovesti do loše veze između kosti i cementa što rezultira odvajanjem proteze (do 0,8 % u ispitivanju PMCF koje je provela tvrtka Teknimed i 2,2 % u seriji od 183 totalne artroplastike kuka).
- Iako nijedan slučaj nije prijavljen, alergija na gentamicin ili na jedan od sastojaka koštanog cementa ostaje rizik svojstven uporabi koštanih cemenata.

*Neželjeni učinci tipični za gentamicin uključuju:*

- Toksičnost za živčani sustav (neurotoksičnost): očituje se u problemima sa sluhom (auditivna i vestibularna ototoksičnost), uključujući prolazni ili nepovratni gubitak sluha, obamrlost, trnce u koži, trzanje mišića i konvulzije. U znanstvenom članku, prolazni gubitak sluha, koji je trajao od 3 dana do 4 tjedna nakon operacije, odnosio se na do 20 % serije od 40 pacijenata.
- Toksičnost za bubrege (nefrotoksičnost) Javlja se obično u pacijenata s već postojećim oštećenjem bubrega kao i u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom kod kojih se aminoglikozidi primjenjuju dulje vrijeme ili u višim dozama od preporučenih. Simptomi se mogu pojaviti nakon završetka liječenja. Međutim, nije prijavljen nijedan slučaj nefrotoksičnosti zbog cemenata koji sadrže gentamicin u 5 glavnih nacionalnih baza podataka o sigurnosti tijekom posljednjih 5 godina.
- Potencijalna alergija na nečistoće (nečistoće histamina koje proizlaze iz procesa proizvodnje gentamicina). Međutim, nije prijavljen nijedan slučaj u 5 glavnih nacionalnih baza podataka o sigurnosti tijekom posljednjih 5 godina.
- Postoje i druge nuspojave povezane s lijekom (gentamicin): preosjetljivost, alergijske reakcije, mučnina, povraćanje, urtikarija, smanjenje broja bijelih krvnih stanica (reverzibilna granulocitopenija), anemija, anomalija krvi (krvna diskrazija), konvulzije, toksičnost središnjeg živčanog sustava, abnormalna funkcija jetre, niska razina magnezija u krvi (hipomagnezijemija), upala usta (stomatitis), crvene mrlje ispod kože (purpura), alergijska kontaktna preosjetljivost i neuromuskularno oštećenje (neuromuskularna blokada).

#### 4.2 Upozorenja i mjere opreza

Nema upozorenja i mjera opreza za pacijente. Ovaj proizvod upotrebljavaju isključivo zdravstveni stručnjaci.

Pacijenti koji imaju sljedeću povijest bolesti trebali bi to spomenuti svom kirurgu:

- nepodnošenje lijeka (gentamicin),
- nepodnošenje komponente koštanog cementa,
- bubrežni ili živčani poremećaj,
- liječenje lijekom iz iste obitelji (obitelji aminoglikozida).

#### 4.3 Sažetak svih sigurnosnih korektivnih radnji (FSCA), ako je primjenjivo

Nisu izdane sigurnosne korektivne radnje za cemente GENTAFIX® tijekom posljednjih godina.

### 5. Sažetak o kliničkoj procjeni i posttržišnoj kliničkoj praćenju

#### 5.1 Klinička pozadina

GENTAFIX® je proizvod nastao temeljem dobro poznate tehnologije. Već se godinama primjenjuje u ortopedskoj kirurgiji. Omogućuje uspješnu fiksaciju protetskih implantata u živu koštanu šupljinu, što dovodi do kliničke koristi za pacijente, kao što su ublažavanje boli i poboljšanje kvalitete života. Duga povijest nadzora njegove sigurnosti od puštanja na tržište pokazala je da ne donosi značajne rizike.

#### 5.2 Klinički dokazi za oznaku CE

GENTAFIX® 1 i 3 prvi su put dobili CE oznaku i stavljeni na tržište 1998. GENTAFIX® 3MV prvi je put dobio oznaku CE i stavljen na tržište 2012. Tada je klinička sigurnost dokazivana istovjetnošću s drugim proizvodom.

##### A. Sažetak kliničkih ispitivanja koja je provela tvrtka Teknimed

U ispitivanju koje je započelo 2020., koje je još uvijek u tijeku, do sada sudjeluje 125 pacijenata: 3 primarne operacije ramena, 24 primarne operacije kuka, 61 primarna operacija koljena, 11 revizijskih operacija kuka i 26 revizijskih operacija koljena. Svi (100 %) pacijenti prijavili su ublažavanje boli i poboljšanje svoje dobrobiti 1 godinu nakon svoje operacije. Nisu primijećene razlike između primarne ili revizijske operacije ili između GentaFix®1 ili 3 ili 3MV, bez obzira na operirani zglob.

Baza podataka CliniRecord (usp. opis u nastavku) prikazuje rezultate od ukupno 249 pacijenata.

Većina pacijenata (85 %) koji su imali revizijsku operaciju koljena prijavili su nikakvu ili slabu bol 5 godina nakon operacije, a 89 % njih bilo je zadovoljno. Isto tako, 95 % pacijenata koji su imali primarnu operaciju kuka prijavilo je nikakvu ili slabu bol, a 98 % njih bilo je zadovoljno 2 godine nakon operacije. Među pacijentima koji su imali revizijsku operaciju kuka, njih 84 % prijavilo je nikakvu ili slabu bol, a 86 % njih bilo je zadovoljno 5 godina nakon operacije. Naposljetku, u skupini pacijenata koji su imali revizijsku operaciju koljena, njih 86 % prijavilo je nikakvu ili slabu bol, a 88 % njih bilo je zadovoljno 5 godina nakon operacije.

##### B. Usporedba s rezultatima dobivenim s drugim cementima

Tvrtka Teknimed uvijek provjerava učinkovitost i sigurnost svojih proizvoda. Primjenjuju se različiti načini za otkrivanje problema povezanih s ovim proizvodom:

- Pregled literature o proizvodu ili sličnim proizvodima koji omogućuje usporedbu rezultata koji se obično prijavljuju za takav proizvod ili kirurške postupke;
- Analiza pritužbi klijenata, kroz aktivnosti posttržišni nadzor (PMS) koje provodi tvrtka Teknimed, a koje se sastoje od prikupljanja, bilježenja i analize svih pritužbi klijenata i/ili kirurga;
- Kliničko ispitivanje s kirurzima koji koriste ovaj proizvod, kao što je posttržišna klinička praćenja (PMCF) koje provodi Teknimed ili kao što je kliničko ispitivanje CliniRecord koju provodi druga tvrtka.

U nastavku je sažetak trenutno prikupljenih i uspoređenih kliničkih podataka:

RAME (Gentafix®1)	Navedena izvedba	Navedene prednosti	Stope koje se nalaze u medicinskoj literaturi (13 834 pacijenta)	Prijavljene stope iz ispitivanja PMCF (273 pacijenta)	Prijavljene stope iz baze CliniRecorda (249 pacijenta)	Prijavljene stope iz PMS-a (400 000 jedinica)
Primarna operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovita prevencija infekcije	stopa infekcije < 2 %	0 % infekcija nakon 5,5 mjeseci (52 pacijenta s Gentafix®1)	-	0 %
	Učinkovita fiksacija proteze	Dugo na mjestu	> 90 % implantata još uvijek na mjestu nakon 10 godina kontrolnog praćenja	100 % implantata još uvijek na mjestu nakon 5,5 mjeseci (52 pacijenta s Gentafix®1)	-	N/D

KUK	Navedena izvedba	Navedene prednosti	Referentne stope u literaturi (13 834 pacijenta)	Prijavljene stope iz ispitivanja PMCF (273 pacijenta)	Prijavljene stope iz baze CliniRecorda (249 pacijenta)	Prijavljene stope iz PMS-a (400 000 jedinica)
Primarna operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovita prevencija infekcije	stopa infekcije < 2 %	0 % infekcija nakon 1 godine (61 pacijent s Gentafix®1 i 61 pacijent s Gentafix® 3)	0 % nakon 7 godina kontrolnog praćenja (104 pacijenta s GENTAFIX®3)	0,003 %
	Učinkovita fiksacija proteze	Dugo na mjestu	95 % implantata još uvijek na mjestu nakon 10 godina	97,1 % implantata (61 pacijent s Gentafix®1) i 94,7 % (61 pacijent s GENTAFIX®3) još uvijek na mjestu nakon 1 godine	97,1 % implantata još uvijek na mjestu nakon 7 godina (104 pacijenta s GENTAFIX®3)	N/D
Revizijska operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito liječenje	stopa rekurentnih infekcija < 10 % nakon 5 godina	9 % rekurentnih infekcija nakon 1 godine (7 pacijenata s Gentafix®1)*	6,7 % rekurentnih infekcija nakon 7 godina (30 pacijenata s Gentafix®3)	0 %
		Dugoročno trajanje	87 % implantata još uvijek na mjestu nakon 5 godina	100 % implantata još uvijek na mjestu nakon 1 godine (7 pacijenata s Gentafix®1)*	86 % implantata još uvijek na mjestu nakon 5 godina (30 pacijenata s Gentafix®3)	0 %

KOLJENO	Navedena izvedba	Navedene prednosti	Referentne stope u literaturi (13 834 pacijenta)	Prijavljene stope iz ispitivanja PMCF (264 pacijenta)	Prijavljene stope iz baze CliniRecorda (249 pacijenta)	Prijavljene stope iz PMS-a (400 000 jedinica)
Primarna operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovita prevencija infekcije	stopa infekcije < 2 %	1,7 % infekcija nakon 1 godine (57 pacijenta s Gentafix®1)	-	0 %
	Učinkovita fiksacija proteze	Dugoročno trajanje	90 % implantata još uvijek na mjestu nakon 10 godina	98,25 % implantata još uvijek na mjestu nakon 1 godine (57 pacijenta s Gentafix®1)		N/D
Revizijska operacija	Učinkovito oslobađanje antibiotika	Učinkovito liječenje	stopa rekurentne infekcije < 10 % nakon 5 godina	3,8 % rekurentnih infekcija nakon 1 godine (27 pacijenta s Gentafix®1)	3,3 % rekurentnih infekcija (60 pacijenata s Gentafix®1) i 3,6 % rekurentnih infekcija (55 pacijenata s Gentafix®3) nakon 5 godina	0 %
		Dugoročno trajanje	86 % implantata još uvijek na mjestu nakon 5 godina	100 % implantata još uvijek na mjestu nakon 1 godine (27 pacijenata s Gentafix®1)	98,3 % implantata još uvijek je na mjestu za Gentafix®1 (60 pacijenata) i 98,1 % za Gentafix®3 (55 pacijenata) nakon 5 godina	0 %

\*: Nije značajno zbog premale kohorte pacijenata

Znanstvene publikacije pokazale su da se koštani cementi PMMA s dodatnim lijekovima upotrebljavaju više od 50 godina. Primjenjuju se kod prve ili revizijske fiksacije proteze s vrlo dobrim rezultatima.

Tijekom posljednjih 5 godina nisu identificirani novi i/ili neočekivani rizici. To odgovara broju od gotovo 400 000 prodanih jedinica.

Omjer između prednosti i rizika s proizvodom može se smatrati pozitivnim.

Zaključak: GENTAFIX® je učinkovit i siguran proizvod. Nisu identificirani kritični rizici. Postoji jasna korist od korištenja lijeka (gentamicina) u prvoy ili revizijskoj fiksaciji proteze.

### 5.3 Sigurnost

Tvrtka Teknimed uvijek provodi klinička ispitivanja (pregled znanstvene literature, posttržišni nadzor i kliničko praćenje). Ona dokumentiraju i procjenjuju prednosti i rizike proizvoda GENTAFIX®.

Nisu identificirani novi ili neočekivani rizici. Prednosti su potvrdila klinička ispitivanja.

Što se tiče rizika, ostaje glavni rizik na alergije na jednu od komponenata proizvoda. Tijekom dugogodišnjeg posttržišni nadzor nisu prepoznati drugi rizici. Pacijenti koji su u opasnosti od alergije na gentamicin trebali bi razgovarati o tome sa svojim kirurgom.

## 6. Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative

Kada razmatrate druge načine liječenja, preporučuje se da se obratite svom kirurgu. Kirurg može uzeti u obzir vaše individualne stanje.

Za zamjenu zgloba kirurg može birati između dvije vrste proteza: sa i bez cementa. Cementna će stijenka obično imati vrlo glatku površinu. Njenu fiksaciju u trup kosti osigurat će omotač od akrilnog koštanog cementa između metala i kosti. Ova cementna granica mora biti tanka i pravilna. Necementna stijenka (također poznata kao bescementna ili prešana) obično će biti obložena poroznom tvari, kao što je plazma sprej s hidroksiapatitom. Fiksacija stijenke u trup bit će osigurana induciranim urastanjem kosti u poroznu oblogu.

U objavljenoj literaturi nije jasno prikazana značajna razlika u omjeru prednosti i rizika za ova dva postupka (sa cementom u odnosu na bez cementa). Njihove su prednosti i rizici još uvijek kontroverzni. Posljedično, o vrsti proteze koja će se primijeniti odlučit će kirurg. Ova će se odluka temeljiti na dobi pacijenta, načinu života i prethodnom iskustvu kirurga.

## 7. Predloženi profil i obuka za korisnike

Proizvod se smije upotrebljavati samo u klinikama ili bolnicama. Trebaju ga upotrebljavati kvalificirani zdravstveni stručnjaci. Moraju biti stručnjaci za ortopedsku kirurgiju.