

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprokam 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 50 mg cefuroxim (som 52,6 mg cefuroximmatrium). Efter beredning med 5 ml lösningsmedel (se avsnitt 6.6) innehåller 0,1 ml lösning 1 mg cefuroxim. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt till nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antibiotikaprofylax mot postoperativ endoftalmit efter kataraktoperation (se avsnitt 5.1).

Beakta de officiella riktlinjerna gällande korrekt användning av antibakteriella läkemedel, inkluderande riktlinjer för antibiotikaprofylax vid ögonkirurgi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Intrakameral användning. Injektionsflaska för engångsbruk.

Dosering

Vuxna:

Den rekommenderade dosen är 0,1 ml beredd lösning (se avsnitt 6.6), dvs 1 mg cefuroxim. INJICERA INTE MER ÄN DEN REKOMMENDERADE DOSEN (se avsnitt 4.9).

Pediatrisk population:

Den optimala doseringen och säkerheten hos Aprokam har inte fastställts för barn.

Äldre:

Ingen dosjustering behövs.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion:

Med hänsyn till den låga dosen och den förväntade försumbara systemiska exponeringen för cefuroxim vid användning av Aprokam behövs ingen dosjustering.

Administreringssätt

Efter beredning skall Aprokam administreras som intraokulär injektion i ögats främre kammare (intrakameral användning), av en ögonkirurg under rekommenderade aseptiska förhållanden vid kataraktoperation. Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning får användas vid beredningen av Aprokam (se avsnitt 6.6).

Efter beredning skall Aprokam inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Injicera 0,1 ml av den beredda lösningen långsamt i ögats främre kammare i slutet av kataraktoperationen.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cefuroxim eller mot någon annan cefalosporin.

4.4 Varningar och försiktighet

Aprokam är avsett enbart för intrakameral användning.

Speciell försiktighet ska iakttas hos patienter som har haft en allergisk reaktion mot penicillin eller andra betalaktamantibiotika eftersom korsreaktioner kan förekomma.

Hos patienter med risk för infektioner med resistent stammar, till exempel de med tidigare känd infektion eller kolonisering av MRSA (meticillin-resistent *Staphylococcus aureus*), ska ett alternativt profylaktiskt antibiotikum övervägas.

I avsaknad av data för speciella patientgrupper (patienter med hög risk för infektion, patienter med komplicerade katarakter, patienter som undergår andra operationer i kombination med kataraktoperation, patienter med svår tyroideasjukdom, patienter med mindre än 2000 endotelceller i hornhinnan), ska Aprokam endast användas efter noggrann risk/nytta bedömning.

Användningen av cefuroxim ska inte anses som en isolerad åtgärd utan andra åtgärder är också viktiga som till exempel profylaktisk antiseptisk behandling.

Toxisk effekt på hornhinnans epitel har inte rapporterats vid den rekommenderade koncentrationen av cefuroxim; inte desto mindre kan denna risk uteslutas och under den postkirurgiska övervakningsperioden ska läkare beakta denna potentiella risk.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom den systemiska exponeringen av Aprokam förväntas vara försumbar, är systemiska interaktioner osannolika.

Inga interaktioner med de mest använda produkterna vid kataraktkirurgi har rapporterats i litteraturen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

Det finns inga data angående effekt av cefuroximnatrium på fertilitet hos människa. Reproduktionsstudier på djur har visat avsaknad av effekt på fertilitet.

Graviditet:

Det finns begränsade data från användningen av cefuroxim hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte några skadliga effekter på embryonal eller fetal utveckling. Cefuroxim når embryot/fostret via placenta. Ingen påverkan på graviditet förväntas eftersom den systemiska exponeringen för cefuroxim vid användning av Aprokam är försumbar. Aprokam kan användas under graviditet.

Amning:

Cefuroxim förväntas utsöndras i bröstmjolk i mycket små kvantiteter. Biverkningar vid terapeutiska doser förväntas inte vid användning av Aprokam. Cefuroxim kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Inga speciella biverkningar har rapporterats i litteraturen när cefuroxim administreras som intraokulär injektion utom följande:

Ögon

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Makulaödem.

Immunsystemet

Mycket sällsynta (< 1/10 000): Anafylaktisk reaktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

De rapporterade fallen av överdosering är de som beskrivits i litteraturen efter felaktig spädning och otillbörlig användning av cefuroxim avsett för systemisk användning.

Oavsiktligt hög dos (3 gånger den rekommenderade dosen) av cefuroxim administrerades intrakameralt till 6 patienter efter en inkorrekt spädning beroende på ett hemmagjort spädningsprotokoll för cefuroxim. Dessa injektioner förorsakade inga påvisbara biverkningar hos någon av dessa patienter, ej heller på ögonvävnad.

Toxicitetsdata har erhållits från intrakameral administrering, under kataraktkirurgi, av 40 till 50 gånger den rekommenderade dosen av cefuroxim till 6 patienter efter ett spädningsfel. Initial synskärpa var i medel 20/200. Allvarlig främre segmentinflammation observerades, och retinal optisk coherens tomografi visade uttalat makulärt ödem. Sex veckor efter operationen var synskärpan i medel 20/25. Makulär optisk coherens tomografi-profil återvände till det normala. En 30 procentig minskning av skotopisk elektroretinografi observerades emellertid hos samtliga patienter.

Administrering av felaktigt spätt cefuroxim (10-100 mg per öga) till 16 patienter resulterade i okulär toxicitet omfattande hornhinneödem, som varade i veckor, övergående förhöjt intraokulärt tryck, förlust av endotelceller och elektroretinografiska förändringar. Ett antal av dessa patienter fick bestående och grav synnedsättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering

Farmakoterapevtisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, antibiotika, ATC-kod: S01AA27

Verkningsmekanism

Cefuroxim hämmar syntesen i bakteriens cellvägg efter vidhäftning till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta resulterar i att biosyntesen av cellväggen (peptidoglykan) avbryts, vilket leder till bakteriell cell-lys och -död.

PD/PK (farmakodynamik/farmakokinetik) förhållande

För cefalosporiner har det mest intressanta indexet för farmakokinetik-farmakodynamik som korrelerar med *in vivo* effekt visats vara den procentuella andelen av doseringsintervallet av den obundna koncentrationen som ligger över den minimala hämmande koncentrationen (MIC) av cefuroxim hos enskilda stammar (det vill säga %T > MIC).

Efter intrakameral injektion av 1 mg cefuroxim översteg cefuroximnivåerna i kammarvätskan MIC för flertalet relevanta stammar under upp till 4-5 timmar efter operationen.

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot cefuroxim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolys av betalaktamas. Cefuroxim kan effektivt hydrolyseras av några bredspektrums-betalaktamaser (ESBL) och genom kromosomalt kodade (AmpC) enzymer som kan vara inducerade eller stabilt nedtryckta hos vissa aeroba gramnegativa bakteriestammar;
- reducerad affinitet hos penicillinbindande proteiner för cefuroxim;
- yttre membranimpermeabilitet, som inskränker vidhäftningen av cefuroxim till penicillinbindande proteiner hos gramnegativa bakterier;
- bakteriella effluxpumpar för läkemedel.

Meticillinresistenta stafylokocker (MRS) är resistenta mot alla nu tillgängliga beta-laktamantibiotika inklusive cefuroxim.

Penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* är korsresistenta mot cefalosporiner såsom cefuroxim genom förändring av penicillinbindande proteiner.

Betalaktamasnegativa, ampicillinresistenta (BLNAR) stammar av *H. influenzae* bör anses vara resistenta mot cefuroxim trots tydlig *in vitro* känslighet.

Brytpunkter (breakpoints)

Listan på mikroorganismer nedan har utformats efter indikationen (see avsnitt 4.1). Aprokam ska enbart användas för intrakameral injektion och ska inte användas för att behandla systeminfektioner (se avsnitt 5.2); kliniska brytpunkter är inte relevanta för detta administrationssätt. Epidemiologiska brytvärden (ECOFF), som särskiljer vild-typen av populationen från isolat med förvärvad resistens är följande:

	ECOFF (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125
<i>E. coli</i>	≤ 8
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 4
<i>H. influenzae</i>	≤ 2

Känslighet hos stafylokocker för cefuroxim är härledd från känsligheten för meticillin.

Känsligheten hos streptokocker grupp A, B och C kan härledas från deras känslighet för bencylpenicillin.

Information från kliniska studier

En akademisk prospektiv randomiserad delvis maskerad multicenterstudie vid kataraktkirurgi utfördes med 16 603 patienter. 29 patienter (24 i grupper "utan cefuroxim" och 5 i grupper "med cefuroxim intrakameralt") med endoftalmit, av vilka 20 (17 i grupper "utan cefuroxim" och 3 i grupper "med

cefuroxim intrakameralt”) klassificerades som att ha bevisad infekterad endoftalmit. Av dessa 20 verifierade endoftalmiter: 10 patienter är i gruppen ”placeboögondroppar och utan cefuroxim”, 7 patienter är i gruppen ”levofloxacinögondroppar och utan cefuroxim”, 2 patienter är i gruppen ”placeboögondroppar och intrakameralt cefuroxim” och 1 patient är i gruppen ”levofloxacinögondroppar och intrakameralt cefuroxim”. Administrering av intrakameralt cefuroxim profylaktiskt med dosen 1 mg i 0,1 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska var förenat med en 4,92-faldig minskning av risken för total postoperativ endoftalmit. Två prospektiva studier (Wedje 2005 och Lundström 2007) och fem retrospektiva studier stödde den pivotala ESCRS-studien och gav ytterligare stöd för effekten av intrakameralt cefuroxim vid postoperativ endoftalmit.

5.2 Farmakokinetik

Systemisk exponering för cefuroxim efter intrakameral injektion har inte studerats men förväntas vara försumbar.

Efter intrakameral injektion av den rekommenderade engångsdosen på 0,1 ml av en lösning på 10 mg/ml cefuroxim till kataraktpatienter, var den intrakamerala medelnivån av cefuroxim 2614 ± 209 mg/l (10 patienter) 30 sekunder och 1027 ± 43 mg/l (9 patienter) 60 minuter efter administration av läkemedlet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier observerades bara vid överdrivna exponeringar i jämförelse med de maximala humana exponeringarna vilket indikerar liten relevans för den kliniska användningen.

Intravitreal injektion av 1 mg cefuroxim till albinoråttor resulterade i nivåer på 19-35 mg/l och 600-780 mg/l efter 30 minuter efter injektion i kammare respektive i vitrus. Nivåer efter 6 timmar minskade till 1,9-7,3 respektive 190-260 mg/l i dessa båda strukturer. Det var ingen ökning av det intraokulära trycket under de första tre dagarna. Histopatologisk undersökning visade inga degenerativa förändringar jämfört med koksaltlösning.

ERG : a-, b-, och c-vågor minskade upp till 14 dagar både i kontrollögon och i antibiotikainjicerade ögon.

Återhämtning skedde och kan vara långsammare än i kontrollgruppen. ERG visade inte några definitiva förändringar tydande på retinal toxicitet up till 55 dagar efter intravitreal administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga hjälpämnen.

6.2 Inkompatibiliteter

Aprokam ska inte blandas med några andra läkemedel än de som listas i avsnitt 6.6..

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter beredning: Läkemedlet ska användas omedelbart efter beredning och inte sparas för senare användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För lagring efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (8 ml typ I-glas) med propp (bromobutylgummi) försluten med ett ”flip-off”-lock.

Förpackningsstorlek: Kartong med 1x50 mg, 10x50 mg eller 20x50 mg injektionsflaskor.

Kartong med 10x50 mg injektionsflaskor tillsammans med 10 stycken sterila kanyler med 5-mikrometerfilter.

Alla förpackningsstorlekar kommer eventuellt inte att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Aprokam ska administreras som intrakameral injektion, av en ögonkirurg och under rekommenderade aseptiska förhållanden vid kataraktkirurgi.

INJEKTIONSFLASKAN ÄR AVSEDD FÖR ENGÅNGSBRUK.

ANVÄND INJEKTIONSFLASKAN ENDAST TILL EN ENDA PATIENT.

Klistra in flagg-etiketten i patientjournalen.

För att bereda läkemedlet för intrakameral administrering vänligen följ följande instruktioner:

1. Avlägsna ”flip-off”-locket.
2. Före instick av den sterila kanylen, ska den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp desinficeras.
3. Håll injektionsflaskan upprätt och tryck in kanylen vertikalt genom mitten av injektionsflaskans gummipropp. Injicera sedan 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion i injektionsflaskan med aseptisk teknik.
4. Skaka försiktigt tills lösningen är fri från synliga partiklar.
5. Fäst en steril kanyl (18G x 1½”, 1.2 mm x 40 mm) försedd med ett 5 mikrometerfilter (membran av akryl-sampolymer på fiberduk av nylon) på en 1 ml steril spruta. Håll injektionsflaskan upprätt och tryck in sprutan vertikalt genom mitten av injektionsflaskans gummipropp.
6. Minst 0,1 ml av lösningen dras aseptiskt upp i sprutan.
7. Lossa kanylen som är försedd med ett 5 mikrometerfilter från sprutan och anslut sprutan med en lämplig främre-kammare kanyl.
8. Tryck försiktigt ut luft från sprutan och ställ in dosen till 0,1 ml strecket på sprutan. Sprutan är nu klar för injektion.

Den färdigberedda lösningen ska inspekteras visuellt och ska bara användas om den är färglös till gulaktig och fri från synliga partiklar. Den har ett pH och osmolalitet nära fysiologiska värden (pH cirka 7,3 och osmolalitet cirka 335 mosmol/kg).

Efter användning ska återstående beredd lösning slängas. Behåll den inte för senare användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Kassera använda kanyler i behållare avsedda för vassa föremål.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires Thea
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46149

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 juli 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-08-21