

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprokam 50 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje cefuroximum 50 mg (jako cefuroximum natricum 52,6 mg).

Po rekonstituci 5 ml rozpouštědla (viz bod 6.6) 0,1 ml roztoku obsahuje cefuroximum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok [Prášek na injekci]

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Antibiotická profylaxe pooperační endoftalmitidy po operaci šedého zákalu (viz bod 5.1).

Je nutné brát v úvahu oficiální pokyny týkající se správného používání antibakteriálních látek, včetně pokynů o antibiotické profylaxi v oční chirurgii.

4.2. Dávkování a způsob podání

Podání do přední oční komory. Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému podání.

Dávkování

Dospělí:

Doporučená dávka je 0,1 ml rekonstituovaného roztoku (viz bod 6.6), to je 1 mg cefuroximu. NEAPLIKUJTE DÁVKU VYŠŠÍ NEŽ DOPORUČENOU (viz bod 4.9).

Pediatrická populace:

Optimální dávka a bezpečnost přípravku Aprokam nebyly u pediatrické populace ověřeny.

Starší pacienti:

Není nutná žádná úprava dávkování.

Pacienti s jaterním nebo ledvinným poškozením:

Vzhledem k nízké dávce a očekávané zanedbatelné systémové expozici cefuroximem při aplikaci přípravku Aprokam není nutná žádná úprava dávkování.

Způsob podání

Přípravek Aprokam musí být po rekonstituci podán očním chirurgem intraokulární injekcí do přední oční komory (intraokulární podání), a to v doporučených aseptických podmínkách pro operaci katarakty. Pro rekonstituci přípravku Aprokam musí být použit výhradně injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (viz bod 6.6).

Po rekonstituci se před aplikací Aprokam musí vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zbarvený.

0,1 ml rekonstituovaného roztoku pomalu aplikujte do přední komory oka na konci operace šedého zákalu.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před aplikací viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na cefuroxim nebo antibiotikum cefalosporinové skupiny.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Aprokam je určen pouze pro podání do přední oční komory

Zvláštní péče je indikována u pacientů s alergickou reakcí na peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika, může dojít ke zkříženým reakcím.

U pacientů s vysokým rizikem infekce rezistentními kmeny, např. s anamnézou infekce nebo kolonizace MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), je třeba zvážit alternativní antibiotickou profylaxi.

U zvláštních skupin pacientů (pacienti s vysokým rizikem infekce, s komplikovaným šedým zákallem, s kombinovanou operací spolu s operací šedého zákalu, se závažným onemocněním štítné žlázy, pacienti s méně než 2 000 endotelových buněk rohovky), pro které chybí údaje, může být přípravek Aprokam použit pouze po pečlivém zvážení rizika a přínosu léčby.

Použití cefuroximu nesmí být jediným opatřením, důležitá jsou také další opatření, např. profylaktická antiseptická léčba.

Při použití doporučené koncentrace cefuroximu nebyla toxicita endotelu rohovky hlášena, nicméně toto riziko nemůže být vyloučeno a lékař musí při pooperačním sledování toto potenciální riziko brát v úvahu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jelikož se očekává zanedbatelná systémová expozice, systémové interakce jsou nepravděpodobné.

V literatuře nejsou zmíněny žádné inkompability s přípravky, které jsou nejčastěji používány při operaci šedého zákalu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita:

Žádné údaje o vlivu sodné soli cefuroximu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Reprodukční studie u zvířat neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

Těhotenství

Existuje omezené množství údajů o použití cefuroximu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokazují žádný škodlivý účinek na embryonální a fetální vývoj. Cefuroxim prostupuje k embryu a plodu placentou. V těhotenství nejsou očekávány žádné účinky, jelikož systémová expozice cefuroximem při použití přípravku Aprokam je zanedbatelná. Přípravek Aprokam může být použit v těhotenství.

Kojení

Předpokládá se, že cefuroxim se vylučuje do mateřského mléka ve velmi malém množství. Při použití terapeutických dávek přípravku Aprokam se nežádoucí účinky neočekávají. Přípravek Aprokam může být při kojení použit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8. Nežádoucí účinky

Žádné zvláštní nežádoucí účinky nebyly při použití cefuroximu v nitroočních injekcích hlášeny, byly pozorovány pouze:

Poruchy oka

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Makulární edém.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné (< 1/10 000): Anafylaktické reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Hlášené případy předávkování popsané v literatuře byly způsobené nesprávným ředěním a neschváleným použitím cefuroximu určeného k systémovému podání.

Po nesprávném ředění podle vlastního protokolu ředění cefuroximu byla neúmyslně intrakamerálně podána 6 pacientům vysoká dávka (3x vyšší než dávka doporučená). Tyto aplikace nezpůsobily žádné zjizvitelné nežádoucí účinky, ani na oční tkáň, u žádného pacienta.

Data o toxicitě jsou dostupná z případu 6 pacientů, kterým byla intrakamerálně v důsledku špatného ředění podána dávka 40 až 50x vyšší, než je dávka doporučená. Počáteční průměrná zraková ostrost byla 20/200. Byl přítomen závažný zánět předního segmentu, optická koherentní tomografie retiny prokázala rozsáhlý makulární edém. 6 týdnů po operaci dosáhla průměrná zraková ostrost hodnoty 20/25. Profil optické koherentní tomografie v oblasti makuly se navrátil k normálu. U všech pacientů však byl pozorován 30% pokles skotopického elektroretinogramu. Podání nesprávně naředěného cefuroximu (10 – 100 mg do 1 oka) 16 pacientům způsobilo oční toxicitu, včetně otoku rohovky upraveného během týdnů, přechodně zvýšený nitrooční tlak, ztrátu endotelových buněk rohovky a změny elektroretinogramu. U několika pacientů došlo k trvalé a závažné ztrátě zraku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Smyslové orgány - oftalmologika - antiinfektiva - antibiotika

ATC kód: S01AA27

Mechanismus účinku

Cefuroxim inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny po navázání na penicilin-vážící bílkoviny. Způsobí blokádu syntézy buněčné stěny (peptidoglykanů). Výsledkem je bakteriální lýza a úmrtí.

Vztah PK/PD (farmakodynamika / farmakokinetika)

Pro cefalosporiny, nejdůležitější farmakokineticko-farmakodynamický index korelující s in vivo účinností prokázal, že délka vazby lékové koncentrace zůstává nad hladinou minimální inhibiční koncentrace (MIC) jako procentuální podíl dávkovacího intervalu (%T>MIC).

Po intrakamerální aplikaci 1 mg cefuroximu byly hladiny cefuroximu v nitrooční tekutině vyšší než MIC několika významných kmenů ještě 4 – 5 hodin po operaci.

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence vůči cefuroximu může být způsobena jedním nebo více z následujících mechanismů:

- Hydrolýza beta-laktamázy. Cefuroxim může být účinně hydrolyzován některými beta-laktamázy rozšířeného spektra (ESBL) a chromozomálně kódovanými enzymy (AmpC), které mohou být u některých druhů aerobních gramnegativních bakterií indukované nebo trvale dereprimované;
- Snížená afinita penicilin-vázicích bílkovin k cefuroximu;
- Impermeabilita vnější membrány, která omezuje přístup cefuroximu k receptorům u gramnegativních organismů;
- Léková efluxní pumpa.

Methicilin-rezistentní stafylokoky (MRSA) jsou rezistentní ke všem v současné době dostupným beta-laktamovým antibiotikům včetně cefuroximu.

Penicilin-rezistentní *Streptococcus pneumoniae* je zkříženě rezistentní k cefalosporinovým antibiotikům, jako je cefuroxim, cestou změny penicilin-vazebních bílkovin.

Beta-laktamáza negativní, ampicilin rezistentní (BLNAR) kmeny *H. influenzae* musí být považovány za rezistentní k cefuroximu i přes zjevnou citlivost in vitro.

Hraniční hodnoty

Seznam mikroorganismů uvedený níže byl sestaven dle indikací (viz bod 4.1).

Přípravek Aprokam musí být aplikován pouze intrakamerálně a nesmí být použit k léčbě systémových infekcí (viz bod 5.2) - uvedené klinické limity nejsou pro tento způsob použití relevantní. Epidemiologické cut-off hodnoty (ECOFF), rozlišující divoké typy od izolovaných se získanou rezistencí, jsou následující:

| | 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 |

Citlivost stafylokoků na cefuroxim je odvozena z citlivosti na methicilin.

Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G na cefuroxim může být odvozena z jejich citlivosti na benzylpenicilin.

Informace z klinických studií

Akademická, prospektivní, randomizovaná, částečně zaslepená, multicentrická studie týkající se operace šedého zákalu byla provedena u 16 603 pacientů. U 29 pacientů (24 ze skupiny bez cefuroximu a 5 pacientů ze skupiny s intrakamerální aplikací cefuroximu) byla přítomna endoftalmitida, u 20 pacientů (17 ze skupiny bez cefuroximu a 3 pacientů ze skupiny s intrakamerální aplikací cefuroximu) byla prokázána infekční endoftalmitida. Mezi 20 pacienty s prokázanou endoftalmitidou bylo: 10 pacientů ze skupiny očních kapek s placebem bez cefuroximu, 7 pacientů ze skupiny očních kapek s levofloxacinem bez cefuroximu, 2 pacienti ze skupiny očních kapek s placebem a intrakamerálním cefuroximem a 1 pacient ze skupiny očních kapek s levofloxacinem a intrakamerálním cefuroximem. Intrakamerální aplikace cefuroximu v profylaktickém režimu 1 mg v 0,1 ml roztoku chloridu

sodného (9 mg/ml = 0,9%) na injekce byla spojena se 4,92 násobným snížením rizika celkové pooperační endoftalmitidy.

Dvě prospektivní studie (Wedje 2005 a Lundström 2007) a 5 retrospektivních studií podporovalo pivotní studii ESCRS dále potvrzující účinnost intrakamerálního cefuroximu při pooperační endoftalmitidě.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozice následující po intrakamerální injekci nebyla studována, ale očekává se, že bude zanedbatelná.

Po intrakamerální injekci doporučené jedné dávky 0,1 ml roztoku cefuroximu o koncentraci 10 mg/ml pacientům se šedým základem byla 30 sekund po podání střední intrakamerální hladina cefuroximu $2\,614 \pm 209$ mg/l (10 pacientů) a 60 sekund po aplikaci $1\,027 \pm 43$ mg/l (9 pacientů).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v předklinických studiích, které byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, měly malý význam pro klinické použití.

Aplikace injekce s 1 mg cefuroximu do sklivce králíků albínů způsobila 30 minut po podání hladinu v nitrooční tekutině 19 – 35 mg/l a ve sklivci 600 – 780 mg/l. Po 6 hodinách hladiny klesly na 1,9 – 7,3 mg/l a 190 – 260 mg/l. Během prvních 3 dnů nedošlo ke zvýšení nitroočního tlaku. Histopatologie neprokázala ve srovnání s fyziologickým roztokem degenerativní změny.

ERG: a-, b- a c-vlny byly sníženy až po dobu 14 dnů ve skupině kontrolní a skupině s antibiotikem.

Došlo k zotavení, může být pomalejší než v kontrolní skupině. ERG neprokázalo žádné definitivní změny prokazující retinální toxicitu ani 55 dnů po intravitreální aplikaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2. Inkompatibility

Tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

18 měsíců

Po rekonstituci: přípravek musí být použit okamžitě po rekonstituci, znovu nesmí být použit.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci přípravku, viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a velikosti balení

Injekční lahvička ze skla typu I o objemu 8 ml uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou krytou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem.

Krabička obsahující 1 x 50 mg, 10 x 50 mg, nebo 20 x 50 mg injekčních lahviček

Krabička obsahující 10 x 50 mg injekčních lahviček a 10 sterilních jehel s 5mikronovým filtrem.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aprokam musí být aplikován v intrakamerální injekci očním chirurgem v doporučených aseptických podmínkách pro operaci šedého zákalu.

LAHVIČKY JSOU URČENY K JEDNORÁZOVÉ APLIKACI.

POUŽIJTE JEDNU LAHVIČKU PRO JEDNOHO PACIENTA. Nálepku z lahvičky přeneste do pacientovy dokumentace.

Při přípravě pro intrakamerální použití se, prosím, řiďte následujícími pokyny:

1. Odstraňte odtrhávací víčko lahvičky.
2. Před vpichem sterilní jehly musíte vnější stranu pryžové zátky injekční lahvičky vydezinfikovat.
3. Vpíchněte jehlu svisle do středu zátky a udržujte ji ve vzpřímené pozici. Poté vstříkněte do lahvičky 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) za použití aseptické techniky.
4. Lehce lahvičku protřepávejte, dokud nebude roztok bez viditelných částic.
5. Sterilní jehlu (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) s 5mikronovým filtrem (membrána z akrylového kopolymeru na netkaném nylonu) spojte s 1 ml sterilní stříkačkou. Vpíchněte jehlu svisle do středu zátky a udržujte ji ve vzpřímené pozici.
6. Asepticky natáhněte alespoň 0,1 ml roztoku.
7. Odpojte jehlu s 5mikronovým filtrem od stříkačky a stříkačku připojte ke kanyle určené do přední komory oka.
8. Opatrně vytlačte vzduch ze stříkačky a upravte dávku na 0,1 ml. Stříkačka je připravena k použití.

Rekonstituovaný roztok musí být vizuálně zkontrolován, musí být bezbarvý až slabě nažloutlý bez viditelných částic. Jeho pH a osmolarita jsou podobné fyziologickým hodnotám (pH okolo 7,3 a osmolarita přibližně 335 mosmol/kg).

Po použití zbývající rekonstituovaný roztok zlikvidujte. Neuchovávejte jej pro následné použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Použité jehly zlikvidujte v nádobě určené pro ostré předměty.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LABORATOIRES THEA
12, rue Louis Blériot
63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

64/535/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19.9.2012 / 8.3.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 8. 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv, webové stránky: www.sukl.cz.