

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aprokam 50 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg cefuroksima (kar ustreza 52,6 mg natrijevega cefuroksimata).

Po pripravi raztopine s 5 ml vehikla (glejte poglavje 6.6) 0,1 ml raztopine vsebuje 1 mg cefuroksima.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje [prašek za injiciranje]

bel do skoraj bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Antibiotično profilaktično zdravljenje pooperativnega vnetja notranjosti zrkla (endoftalmitis) po operaciji sive mreže (glejte poglavje 5.1).

Upoštevajte uradne smernice o ustrezni rabi protibakterijskih zdravil vključno s smernicami za profilaktično antibiotično zdravljenje po operaciji očesa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

uporaba v sprednjem očesnem prekatu

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen odmerek je 0,1 ml pripravljene raztopine (glejte poglavje 6.6), kar ustreza 1 mg cefuroksima.

NE INJICIRAJTE VEČJEGA ODMERKA OD PRIPOROČENEGA (glejte poglavje 4.9).

Pediatrična populacija

Optimalni odmerek in varnost zdravila Aprokam pri pediatrični populaciji nista bila dokazana.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Bolniki z okvaro jeter ali ledvic

Upoštevajte majhnost odmerka in pričakovano zanemarljivo majhno sistemsko biološko uporabnost cefuroksima po uporabi zdravila Aprokam, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Po pripravi zdravila mora očesni kirurg zdravilo Aprokam injicirati z intraokularno injekcijo v sprednji očesni prekat (uporaba v sprednjem očesnem prekatu), v priporočenih aseptičnih pogojih, ki so potrebni med operacijo sive mreže. Za pripravo raztopine zdravila Aprokam za injiciranje se sme uporabiti samo 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 6.6).

Po pripravi in pred uporabo zdravila je treba zdravilo Aprokam vizualno pregledati na prisotnost delcev in spremembe barve.

Ob koncu operacije sive mreže počasi injicirajte 0,1 ml pripravljene raztopine v sprednji očesni prekat.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino cefuroksim ali na kateri koli drugi cefalosporinski antibiotik.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z zdravilom Aprokam je namenjeno zgolj za uporabo v sprednjem očesnem prekatu.

Zaradi možnosti navzkrižne reakcije je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, pri katerih se je pojavila alergijska reakcija na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike.

Pri bolnikih s tveganjem za okužbe z odpornimi sevi, na primer bolniki z znanimi predhodnimi okužbami ali kolonizacijo z MRSA (*Staphylococcus aureus*, odporen proti meticilinu), je za preprečitev okužbe treba uporabiti drug antibiotik.

Zaradi pomanjkanja podatkov pri posebnih skupinah bolnikov (npr. bolniki z visokim tveganjem za okužbe, bolniki s sivo mrežo z zapleti, bolniki, ki imajo sočasno z operacijo sive mreže opravljene tudi druge posege na očeh; bolniki s hudo obliko bolezni ščitnice, bolniki z manj kot 2000 endotelijskimi celicami roženice) je treba zdravilo Aprokam uporabiti le po pazljivi oceni koristi in tveganja.

Uporaba cefuroksima ne sme biti edini preventivni ukrep, ampak so pomembne tudi druge okoliščine, kot je na primer preventivno antiseptično ravnanje.

Ob uporabi priporočene koncentracije cefuroksima ni poročil o škodljivih učinkih na endotelij roženice. Vendar tega tveganja ni možno v celoti izključiti, zato naj bodo zdravniki v času pooperativnega opazovanja pozorni na to možno tveganje.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni verjetno, ker je sistemska izpostavljenost predvidoma zanemarljiva.

V literaturi ni poročil o nezdružljivosti z drugimi zdravili, ki se najpogosteje uporabljajo pri operaciji sive mreže.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni podatkov o učinkih natrijevega cefuroksimata na plodnost pri ljudeh. Reproductivne študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost.

Nosečnost

Podatkov o uporabi cefuroksima pri nosečnicah je malo. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na razvoj zarodka in ploda. Zarodek ali plod prejme cefuroksim skozi placento. Učinkov na nosečnost se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost po uporabi zdravila Aprokam zanemarljiva. Zdravilo Aprokam se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Cefuroksim se v materino mleko izloča v zelo majhnih količinah. Pri terapevtskih odmerkih zdravila Aprokam neželeni učinki niso pričakovani. Cefuroksim se lahko uporablja med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

V literaturi ni poročil o neželenih učinkih pri intraokularni injekciji cefuroksima, razen naslednjega:

Očesne bolezni

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): makularni edem

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki (<1/10.000): anafilaktična reakcija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisani primeri prevelikega odmerjanja so bili objavljeni v literaturi in so posledica napačnega redčenja ter uporabe zdravila s cefuroksimom, namenjenega za sistemsko zdravljenje, izven odobrene indikacije.

Šestim bolnikom so zaradi napačnega redčenja po nepredpisanem protokolu dali nenamerno visok odmerek (3-kratni priporočeni odmerek) cefuroksima v sprednji očesni prekat. Injekcije niso povzročile nobenega zaznavnega neželenega učinka pri teh bolnikih ali na njihovih očesnih tkivih.

Podatki o toksičnosti po injiciranju v sprednji očesni prekat, med operacijo sive mrežnice, so znani odkar so po napačnem redčenju cefuroksima 6 bolnikom injicirali 40 do 50-kratni priporočeni odmerek. Začetna srednja ostrina vida je bila 20/200. Pojavilo se je hudo vnetje sprednjega segmenta; optična koherenčna tomografija mrežnice je pokazala obsežen edem makule. Šest tednov po operaciji je srednja ostrina vida dosegla vrednosti 20/25. Profil makularne optične koherenčne tomografije mrežnice se je povrnil v normalno stanje. Vendar pa so pri vseh bolnikih opazili 30 % zmanjšane vrednosti pri skotopični elektroretinografiji.

Uporaba napačno redčenega cefuroksima (10-100 mg na oko) pri 16 bolnikih je povzročila očesno toksičnost vključno z večtedenskim edemom roženice, prehodno povečan očesni tlak, izgubo

endotelijskih celic roženice in spremembe pri elektroretinografiji. Nekateri bolniki so imeli trajno in hudo izgubo vida.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

ATC klasifikacija

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni čutil – Zdravila za očne bolezni - Zdravila za preprečevanje in zdravljenje infekcij

Oznaka ATC: S01AA27

Mehanizem delovanja

Cefuroksim zavira sintezo bakterijske celične stene z vezavo na penicilin vezoče beljakovine (PBP – “*penicillin binding proteins*”). To posledično prekine sintezo celične stene (peptidoglikana), kar povzroči razpad bakterijske celice in celično smrt.

Farmakodinamično/farmakokinetično razmerje FD/FK

Za cefalosporine je najpomembnejši farmakokinetično-farmakodinamični napovedni dejavnik *in-vivo* učinkovitosti delež odmernega intervala (% T), ko je koncentracija nevezane učinkovine nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK- “*MIC-minimum inhibitory concentration*”) za posamezno vrsto bakterij (to je % T>MIK).

Po injekciji 1 mg cefuroksima v sprednji očesni prekat je koncentracija cefuroksima v prekatni vodki nad MIK za nekaj pomembnih vrst bakterij od 4 do 5 ur po operaciji.

Mehanizem razvoja odpornosti

Bakterijska odpornost lahko nastane zaradi enega ali več spodaj naštetih mehanizmov:

- hidrolize z betalaktamazami. Določene betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL - “*extended-spectrum beta-lactamases*”) in kromosomsko kodirani (AmpC - “*chromosomally-encoded*”) encim, ki je lahko induciran ali pri nekaterih aerobnih gramnegativnih bakterijah stalno sproščen, lahko cefuroksim učinkovito hidrolizirajo;
- zmanjšane afinitete cefalosporina za penicilin vezoče beljakovine,
- neprehodnosti zunanje membrane, ki cefuroksimu prepreči dostop do penicilin vezočih beljakovin pri gramnegativnih bakterijah,
- bakterijskih izlivnih črpalk za učinkovino.

Stafilokoki, odporni proti meticilinu (MRS - “*methicillin-resistant staphylococci*”), so odporni proti vsem trenutno poznanim betalaktamskim antibiotikom, vključno s cefuroksimom.

Streptococcus pneumoniae, odporen proti penicilinu, je zaradi spremembe penicilin vezočih beljakovin navzkrižno odporen proti cefalosporinom, kot je cefuroksim.

Proti ampicilinu odporne in betalaktamaza negativne seve *H. influenzae*, (BLNAR - “*beta-lactamase negative, ampicillin resistant*”) štejejo za odporne proti cefuroksimu, kljub navidezni *in-vitro* občutljivosti.

Mejne vrednosti

Spodnji seznam mikroorganizmov je bil izbran z ozirom na indikacijo (glejte poglavje 4.1).

Zdravilo Aprokam se sme uporabljati zgolj za uporabo v sprednjem očesnem prekatu in ne za sistemsko zdravljenje okužb (glejte poglavje 5.2), klinične mejne vrednosti za omenjeno pot aplikacije niso primerne. Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF - “*epidemiological cut-off values*”), ki razločujejo divje populacije od izolatov s pridobljeno lastnostjo odpornosti, so:

	Epidemiološke mejne
--	---------------------

	vrednosti (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

Občutljivost stafilokokov na cefuroksim je bila privzeta na podlagi občutljivosti na meticilin.

Za občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G lahko privzamemo iz občutljivosti na benzilpenicilin.

Podatki iz kliničnih preizkušanj

Akademsko, prospektivna, randomizirana, delno prikrita, multicentrična klinična študija operacije sive mreže je bila izvedena na 16603 bolnikih. Od 29 bolnikov (24 v skupini, ki ni prejela cefuroksima in 5 v skupini, ki je prejela cefuroksim v sprednji očesni prekat) z vnetjem notranjosti zrkla (endoftalmitis) so bakterijsko vnetje potrdili pri 20 bolnikih (17 v skupini, ki ni prejela cefuroksima in 3 v skupini, ki je prejela cefuroksim v sprednji očesni prekat). Med temi 20 bolniki s potrjenim vnetjem notranjosti zrkla je bilo 10 bolnikov iz skupine »kapljice za oči s placebom, brez uporabe cefuroksima«, 7 bolnikov iz skupine »kapljice za oči z levofloksacinom, brez uporabe cefuroksima«, 2 bolnika iz skupine »kapljice za oči s placebom in z uporabo cefuroksima v sprednji očesni prekat« in en bolnik iz skupine »kapljice za oči z levofloksacinom in z uporabo cefuroksima v sprednji očesni prekat. Aplikacija cefuroksima v sprednji očesni prekat po profilaktičnem režimu (1 mg v 0,1 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje) je bila povezana s 4,92-krat manjšim tveganjem za popolno pooperativno vnetje notranjosti očesnega zrkla.

Dve prospektivni študiji (Wedje 2005 in Lundström 2007) in 5 retrospektivnih študij je potrdilo izsledke osrednje ESCRS študije, kar dodatno potrjuje učinkovitost uporabe cefuroksima v sprednjem očesnem prekatu pri pooperativnem vnetju notranjosti zrkla.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemska biološka uporabnost po injekciji v sprednji očesni prekat ni bila preučena, vendar se pričakuje, da je zanemarljiva.

Srednja koncentracija cefuroksima v sprednjem očesnem prekatu, po injekciji priporočenega enkratnega odmerka (to je 0,1 ml raztopine cefuroksima 10 mg/ml) pri bolnikih s sivo mrežo, je bila po 30 sekundah 2614 ± 209 mg/l (10 bolnikov) in 1027 ± 43 mg/l (9 bolnikov) po 60 minutah po aplikaciji zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Trideset minut po intravitrealni injekciji 1 mg cefuroksima pri albino zajcih je bila koncentracija 19-35 mg/l v očesni vodici in 600-780 mg/l v steklovini. Po šestih urah se je koncentracija v teh dveh strukturah znižala na 1,9-7,3 in 190-260 mg/l. V prvih treh dneh se tlak znotraj očesa ni povišal. Histopatološki pregled ni pokazal sprememb v primerjavi s fiziološko raztopino.

ERG: valovi a-, b- in c- so se zmanjšali do 14 dneva tako v kontrolni, kot v skupini z antibiotično injekcijo v oko.

Preiskovani zajci so ozdraveli, vendar so lahko ozdraveli kasneje kot zajci iz kontrolne skupine. Elektrotretionografija do 55 dni po intravitrealni aplikaciji ni pokazala dokončnih sprememb, ki bi kazale na toksičnost za mrežnico.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo nima pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po pripravi: zdravilo morate v celoti uporabiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

8-mililitrska viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto snemno ("flip-off") zaporko

Škatla z 1×50 mg, 10×50 mg ali 20×50 mg vialami.

Škatla z 10×50 mg vialami skupaj z 10 sterilnimi iglami s 5-mikronskim filtrom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Aprokam mora injicirati očesni kirurg v sprednji očesni prekat v priporočenih aseptičnih pogojih operacije sive mreže.

VIALA JE ZGOLJ ZA ENKRATNO UPORABO.

UPORABITE ENO VIALO ZA ENEGA BOLNIKA. Nalepko v obliki zastavice na viali prilepite v bolnikovo dokumentacijo.

Za pripravo zdravila Aprokam za injiciranje v očesni prekat, upoštevajte naslednja navodila:

1. Odstranite aluminijasto snemno zaporko.
2. Razkužite zunanji del gumijastega zamaška, preden ga prebodete s sterilno iglo.
3. Iglo zabodite navpično v sredino gumijastega zamaška in pri tem držite vialo v pokončnem položaju. Nato s sterilno iglo, na aseptični način v vialo vbrizgajte 5 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje.
4. Nežno stresajte, dokler raztopina ni brez vidnih delcev.

5. Namestite sterilno iglo (18G × 1½", 1.2 mm × 40 mm) s 5-mikronskim filtrom (membrana iz akrilnega kopolimera na netkanem najlonu) na 1-ml sterilno brizgo. Brizgo zabodite navpično v sredino gumijastega zamaška in pri tem držite vialo v pokončnem položaju.
6. Aseptično odzemetite najmanj 0,1 ml raztopine.
7. Odstranite iglo s 5-mikronskim filtrom iz brizge in na brizgo namestite primerno kanilo za injiciranje v sprednji očesni prekat.
8. Previdno odstranite zrak iz brizge in na brizgi nastavite odmerek 0,1 ml. Brizga je tako pripravljena za injiciranje.

Po pripravi morate raztopino vizualno pregledati in jo lahko uporabite le, če je raztopina brezbarvna do rumenkasta, brez vidnih delcev. Osmolalnost in pH sta blizu fiziološkim vrednostim (pH približno 7,3 in osmolalnost približno 335 mosmol/kg).

Po uporabi zavržite preostalo raztopino. Ne hranite je za nadaljnjo uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Uporabljene igle odvrzite v zabojnik za ostre predmete.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LABORATOIRES THEA

12 rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00206/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. oktober 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16. oktober 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 8. 2019