

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprokam 50 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 50 mg cefuroksim (som 52,6 mg cefuroksimnatrium).
Etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske (se pkt. 6.6) inneholder 0,1 ml oppløsning 1 mg cefuroksim.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvitt til nesten hvitt pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antibiotikaproylaks mot postoperativ endoftalmitt etter kataraktoperasjon (se pkt. 5.1).
Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle legemidler, inkludert retningslinjer for antibiotikaproylaks ved øyekirurgi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Intrakameral bruk. Ett hetteglass til engangsbruk.

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen er 0,1 ml rekonstituert oppløsning (se pkt. 6.6), dvs. 1 mg cefuroksim.
INJISER IKKE MER ENN DEN ANBEFALTE DOSEN (se pkt. 4.9)

Pediatrisk populasjon

Optimal dose og sikkerhet av Aprokam har ikke blitt fastslått i den pediatriske populasjonen.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

På grunn av den lave dosen og den forventede ubetydelige systemiske eksponeringen for cefuroksim ved bruk av Aprokam, er dosejustering ikke nødvendig.

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering skal Aprokam administreres ved intraokulær injeksjon i fremre øyekammer (intrakameral bruk) av en øyekirurg ved aseptiske betingelser anbefalt ved kataraktkirugi. Kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal brukes ved rekonstituering av Aprokam (se pkt. 6.6).

Etter rekonstituering skal Aprokam inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Injiser 0,1 ml av den rekonstituerte oppløsningen langsomt i fremre øyekammer på slutten av kataraktoperasjonen.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cefuroksim eller overfor andre cefalosporiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aprokam er kun til intrakameral bruk.

Spesiell forsiktighet skal utvises hos pasienter som har hatt en allergisk reaksjon overfor penicilliner eller andre betalaktamantibiotika da kryssreaksjoner kan forekomme.

Hos pasienter med risiko for infeksjoner med resistente stammer, f.eks. de med tidligere kjent infeksjon eller oppvekst av MRSA (meticillinresistente *Staphylococcus aureus*), skal et alternativt profylaktisk antibiotikum overveies.

I fravær av data for spesielle pasientgrupper (pasienter med høy risiko for infeksjoner, pasienter med komplisert katarakt, pasienter som gjennomgår andre operasjoner i kombinasjon med kataraktoperasjon, pasienter med alvorlig tyreoidsykdom, pasienter med færre enn 2000 korneaendotelceller) skal Aprokam kun brukes etter grundig nytte/risikovurdering.

Bruk av cefuroksim bør ikke anses som et isolert tiltak, og andre omstendigheter er også av betydning, som profylaktisk antiseptisk behandling.

Endoteltoksisitet i kornea er ikke rapportert ved den anbefalte konsentrasjonen av cefuroksim. Denne risikoen kan likevel ikke utelukkes, og ved overvåking etter markedsføring bør leger være oppmerksomme på denne mulige risikoen.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Da den systemiske eksponeringen forventes å være ubetydelig, er systemiske interaksjoner lite sannsynlig.

Det er ikke rapportert uforlikeligheter med de vanligst brukte legemidlene ved kataraktkirurgi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekt av cefuroksimnatrium på fertilitet hos mennesker. Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vist påvirkning av fertilitet.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av cefuroksim hos gravide kvinner. Dyrestudier viser ingen skadelige effekter på embryo/fosterutvikling. Cefuroksim når embryo/foster via placenta. Det forventes ingen påvirkning under graviditet siden systemisk eksponering for cefuroksim ved bruk av Aprokam er ubetydelig. Aprokam kan brukes under graviditet.

Amming

Det forventes at cefuroksim skilles ut i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Bivirkninger ved terapeutiske doser forventes ikke ved bruk av Aprokam. Cefuroksim kan brukes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Ingen spesielle bivirkninger er rapportert i litteraturen når cefuroksim er gitt som intraokulær injeksjon, unntatt følgende:

Øyesykdommer

Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): Makulaødem

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne (< 1/10 000): Anafylaktisk reaksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De rapporterte tilfellene av overdosering er de som er beskrevet i litteraturen etter feilfortynning og uautorisert bruk av cefuroksim tiltenkt systemisk administrasjon.

Utsikt høy dose (3 ganger den anbefalte dosen) av cefuroksim ble gitt intrakameralt til 6 pasienter etter en feilfortynning som følge av en hjemmelaget fortynningsprotokoll for cefuroksim. Disse injeksjonene ga ingen synlige bivirkninger hos pasientene, selv i øyevæv.

Det foreligger toksisitetsdata fra intrakameral injeksjon ved kataraktkirurgi, av 40 til 50 ganger den anbefalte dosen av cefuroksim til 6 pasienter etter en fortynningsfeil. Innledende synsskarphet var i gjennomsnitt 20/200. Alvorlig fremre segmentinflammasjon ble sett, og retinal optisk koherens tomografi viste uttalt makulaødem. Seks uker etter operasjonen var gjennomsnittlig synsskarphet 20/25. Optisk koherenstomografiprofil av makula ble normalisert. En 30 % reduksjon i skotopisk elektroretinografi ble imidlertid observert hos samtlige pasienter.

Administrering av feilfortynnet cefuroksim (10-100 mg per øye) til 16 pasienter medførte øyetoksitet, inkludert korneaødem som opphørte i løpet av noen uker, forbigående økt intraokulært trykk, tap av endotelceller i kornea og skader sett ved elektroretinografi. Flere av disse pasientene fikk permanent og alvorlig synstap.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sanseorganer, øyemidler, antiinfektiver, antibiotika, ATC-kode: S01AA27

Virkningsmekanisme

Cefuroksim hemmer bakteriell celleveggsyntese etter binding til penicillinbindende proteiner (PBP). Dette medfører at biosyntese av cellevegg (peptidoglykan) opphører, med påfølgende bakteriecellelyse og -død.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

For cefalosporiner er det vist at den viktigste farmakokinetiske/farmakodynamiske markøren som korrelerer med *in vivo* effekt er den prosentvise andelen av doseringsintervallet (%T) hvor den ubundne konsentrasjonen ligger over minste hemmende konsentrasjon (MIC) av cefuroksim for de enkelte målstammene (dvs. %T>MIC).

Etter intrakameral injeksjon av 1 mg cefuroksim var cefuroksimnivået i kammervann over MIC for flere relevante stammer i inntil 4-5 timer etter operasjonen.

Resistensmekanisme

Bakteriell resistens overfor cefuroksim kan skyldes en eller flere av følgende mekanismer:

- hydrolyse av betalaktamaser. Cefuroksim kan effektivt hydrolyseres av enkelte bredspektrede betalaktamaser (ESBL) og av kromosomkodede (AmpC) enzymer som kan være induserte eller stabilt hemmede hos visse aerobe gramnegative bakteriestammer;
- redusert affinitet for cefuroksim hos penicillinbindende proteiner;
- yttermembranimpermeabilitet hos gramnegative bakterier som begrenser tilgang av cefuroksim til penicillinbindende proteiner;
- bakterielle efflukspumper for legemidler.

Meticillinresistente stafylokokker (MRS) er resistente overfor alle tilgjengelige betalaktamantibiotika, inkludert cefuroksim.

Penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er kryssresistente overfor cefalosporiner som cefuroksim, grunnet endring av penicillinbindende proteiner.

Betalaktamasenegative, ampicillinresistente (BLNAR) stammer av *H. influenzae* bør anses som resistente overfor cefuroksim til tross for tilsynelatende følsomhet *in vitro*.

Grenseverdier

Listen med mikroorganismer presentert nedenfor er tilpasset indikasjonen (se pkt. 4.1). Aprokam skal kun brukes til intrakameral injeksjon og skal ikke brukes til behandling av systemiske infeksjoner (se pkt. 5.2). Kliniske grenseverdier er ikke relevante for denne administrasjonsmåten. Epidemiologiske grenseverdier (ECOFF), som skiller villtypepopulasjonen fra kulturer med ervervet resistens er følgende:

	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

Stafylokokkers cefuroksimfølsomhet er avledet fra meticillinfølsomheten.

Følsomheten til streptokokker i gruppe A, B, C og G kan avledes fra deres benzylpenicillinfølsomhet.

Informasjon fra kliniske studier

En akademisk prospektiv randomisert delvis maskert multisenterstudie ved kataraktkirurgi ble gjennomført med 16 603 pasienter. Tjueni pasienter (24 i grupper ”uten cefuroksim” og 5 i grupper med ”intrakameral cefuroksim”) hadde endoftalmitt, hvorav 20 (17 i grupper ”uten cefuroksim” og 3 i grupper med ”intrakameral cefuroksim”) ble klassifisert som å ha bekreftet infeksøs endoftalmitt. Blant de 20 med bekreftet endoftalmitt: 10 pasienter var i gruppe ”placeboøyedråper og uten cefuroksim”, 7 pasienter i gruppe ”levofloksacinøyedråper og uten cefuroksim”, 2 pasienter i gruppe ”placeboøyedråper og intrakameral cefuroksim” og 1 pasient i gruppe ”levofloksacinøyedråper og intrakameral cefuroksim”. Administrering av intrakameral cefuroksim profylaktisk som 1 mg i 0,1 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning var forbundet med 4,92 gangers reduksjon av risikoen for total postoperativ endoftalmitt.

To prospektive studier (Wedje 2005 og Lundström 2007) og 5 retrospektive studier støttet den avgjørende ESCRS-studien og ga ytterligere støtte for effekt av intrakameral cefuroksim ved postoperativ endoftalmitt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Systemisk eksponering etter intrakameral injeksjon er ikke undersøkt, med forventes å være ubetydelig.

Etter intrakameral injeksjon av den anbefalte enkeltdosen på 0,1 ml av en 10 mg/ml cefuroksimoppløsning til katarakt pasienter, var gjennomsnittlig intrakameralt nivå av cefuroksim 2614 ± 209 mg/l (10 pasienter) 30 sekunder og 1027 ± 43 mg/l (9 pasienter) 60 minutter etter legemiddeladministrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Intravitreal injeksjon av 1 mg cefuroksim til albinorotter ga nivåer på 19-35 mg/ml og 600-780 mg/ml 30 minutter etter injeksjon i henholdsvis kammervann og glasslegemet. Etter 6 timer falt nivåene til henholdsvis 1,9-7,3 og 190-260 mg/ml i disse to strukturer. Det var ingen økning av intraokulært trykk de tre første dagene. Histopatologisk undersøkelse viste ingen degenerative forandringer sammenlignet med fysiologisk saltvann.

ERG: a-, b- og c-bølger ble redusert i inntil 14 dager både i kontrolløyne og i antibiotika-injiserte øyne.

Restitusjon inntraff og kan være langsommere enn i kontrollgruppen. ERG viste ingen definitive forandringer som kunne indikere retinatoksisitet inntil 55 dager etter intravitreal administrasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

Etter rekonstituering: legemidlet skal brukes omgående og ikke oppbevares til senere bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

8 ml hetteglass av type I-glass med brombutylpropp forseglet med vippelukk.

Eske med 1x50 mg, 10x50 mg eller 20x50 mg hetteglass.

Eske med 10x50mg hetteglass sammen med 10 sterile kanyler med 5 mikronfilter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Aprokam skal administreres ved intrakameral injeksjon av en øyekirurg ved aseptiske betingelser anbefalt ved kataraktkirurgi.

HETTEGLASS TIL ENGANGSBRUK.

BRUK HETTEGLASSET KUN TIL ÉN PASIENT. Fest flaggetiketten fra hetteglasset til pasientjournalen.

Bruk følgende instruksjoner for å klargjøre legemidlet til intrakameral administrasjon:

1. Fjern vippelokket.
2. Desinfiser den ytre delen av hetteglassets gummipropp før den sterile kanylen føres inn.
3. Før kanylen vertikalt gjennom midten av hetteglassets propp, mens hetteglasset holdes i stående posisjon. Injiser deretter 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglasset ved aseptisk teknikk.
4. Rist forsiktig til oppløsningen er fri for synlige partikler.
5. Fest en steril kanyle (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) med 5 mikronfilter (membran av akryl-kopolymer på non-woven nylon) på en 1 ml steril sprøyte. Før kanylen vertikalt gjennom midten av hetteglassets propp, mens hetteglasset holdes i stående posisjon.
6. Trekk minst 0,1 ml av oppløsningen opp ved aseptisk teknikk.
7. Løsne kanylen med 5 mikronfilter fra sprøyten og sett en egnet fremre øyekammerkanyle på sprøyten.
8. Press forsiktig luft ut av sprøyten og juster dosen til 0,1 ml-streken på sprøyten. Sprøyten er nå klar til injeksjon.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt og skal kun brukes dersom den er fargeløs til gulaktig og uten synlige partikler. Den har en pH og osmolalitet nær fysiologiske verdier (pH ca. 7,3 og osmolalitet ca. 335 mosmol/kg).

Etter bruk skal rester av rekonstituert oppløsning kastes. Ikke behold den til senere bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Kast brukte kanyler i en beholder for skarpe gjenstander.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr.: 11-8345

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.06.2012

Dato for siste fornyelse: 25.04.2017

10. OPPDATERINGSDATO

07.08.2019

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens Legemiddelverk.