

15. maj 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aprokam, pulver til injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

27838

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprokam

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 50 mg cefuroxim (som 52,6 mg cefuroximnatrium).

Efter rekonstitution med 5 ml solvens (se pkt. 6.6), indeholder 0,1 ml opløsning 1 mg cefuroxim.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt til næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Antibiotikaprofylakse mod postoperativ endophthalmitis efter kataraktoperation (se pkt. 5.1).

Der skal tages højde for officielle retningslinjer vedrørende antimikrobielle stoffer ved anvendelse af lægemidlet, herunder retningslinjer for antibiotisk profylakse ved øjenoperation.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Intrakameral anvendelse. Ét hætteglas til éngangsbrug.

***Dosering***

*Voksne:*

Den anbefalede dosis er 0,1 ml rekonstitueret opløsning (se pkt. 6.6), dvs. 1 mg cefuroxim.

DER MÅ IKKE INJICERES MERE END DEN ANBEFALEDE DOSIS (se pkt. 4.9)

*Pædiatrisk population:*

Den optimale dosis og sikkerhed for Aprokam er ikke fastlagt hos den pædiatriske population.

*Ældre:*

Der kræves ingen dosisjustering.

*Patienter med nedsat lever- og nyrefunktion:*

I betragtning af den lave dosis og den forventede ubetydelige systemiske eksponering over for cefuroxim ved anvendelse af Aprokam, kræves ingen dosisjustering.

***Administration***

Efter rekonstitution skal Aprokam administreres som intraokulær injektion i øjets forreste kammer (intrakameral anvendelse), af en øjenkirurg og under de anbefalede aseptiske forhold under kataraktoperation. Der må kun anvendes natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til rekonstitution af Aprokam (se pkt. 6.6).

Efter rekonstitution skal Aprokam inspiceres visuelt for tilstedeværelsen af partikler og misfarvning før administration.

Ved afslutningen af kataraktoperationen injiceres langsomt 0,1 ml af den rekonstituerede opløsning i øjets forreste kammer.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for cefuroxim eller over for et andet cephalosporin antibiotikum.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med Aprokam er kun til intrakameral anvendelse.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter, som har haft en allergisk reaktion over for penicilliner eller andre betalactam-antibiotika, da der kan forekomme krydsreaktioner.

Der skal overvejes et alternativt profylaktisk antibiotikum hos patienter med risiko for infektioner med resistente stammer, f.eks. patienter med kendt tidligere infektion eller kolonisering med MRSA (methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*).

Da der ikke foreligger data for specielle patientgrupper (patienter med høj risiko for infektioner, patienter med kompliceret katarakt, patienter, der skal have foretaget andre operationer i kombination med kataraktoperation, patienter med alvorlig tyreoideasygdom, patienter med under 2000 corneaepitel celler), bør Aprokam kun anvendes efter nøje vurdering af risici/fordele.

Anvendelse af cefuroxim bør ikke betragtes som et isoleret tiltag men andre omstændigheder er også vigtige som f.eks. profylaktisk antiseptisk behandling.

Cornea endotel toksicitet er ikke rapporteret ved de anbefalede koncentrationer af cefuroxim: Denne risiko kan dog ikke udelukkes og under den post-operative overvågning bør læger overveje denne potentielle risiko.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Systemiske interaktioner er usandsynlige, da den systemiske eksponering er ubetydelig.

Der er i litteraturen ikke rapporteret om inkompatibilitet med de hyppigst anvendte produkter ved kataraktoperation.

**4.6 Graviditet og amning**

*Fertilitet:*

Der foreligger ingen data for cefuroximnatriums virkning på fertilitet hos mennesker. Reproduktionsstudier hos dyr viser ingen virkning på fertilitet.

*Graviditet:*

Der er begrænsede data fra anvendelse af cefuroxim til gravide kvinder. Dyrestudier viser ingen skadelige virkninger på embryonal og føtal udvikling. Cefuroxim overføres til embryoet/føtus via placenta. Der forventes ingen påvirkning af graviditet, da den systemiske eksponering for cefuroxim er ubetydelig ved anvendelse af Aprokam. Aprokam kan anvendes under graviditet.

*Amning:*

Det forventes at cefuroxim udskilles i modermælk hos mennesker i meget små mængder. Der forventes ingen bivirkninger ved brug af terapeutiske doser af Aprokam. Cefuroxim kan anvendes under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

I litteraturen er der ikke rapporteret nogen specielle bivirkninger, når cefuroxim administreres som intraokulær injektion bortset fra følgende:

**Øjne**

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): maculaødem.

**Immunsystemet**

Meget sjælden (<1/10.000): anafylaktisk reaktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

De rapporterede tilfælde af overdosering er dem, der er beskrevet i litteraturen efter ikke korrekt fortynding og ikke-godkendt anvendelse af cefuroxim beregnet til systemisk administration.

Der blev administreret en utilsigtet høj dosis (3 gange den anbefalede dosis) cefuroxim intrakameralt til 6 patienter, efter forkert fortynding på baggrund af en hjemmelavet protokol for fortynding af cefuroxim. Disse injektioner medførte ingen detekterbare bivirkninger hos nogen af disse patienter, heller ikke i okulært væv.

Data for toksicitet var tilgængelige efter intrakameral injektion under kataraktoperation med 40 til 50-gange den anbefalede dosis af cefuroxim til 6 patienter efter en fortyndingsfejl. Initial middel synsskarphed var 20/200. Der var alvorlig inflammation af forreste segment og retinal optisk coherenstomografi viste udtalt makulært ødem. Seks uger efter operation opnåedes middel synsskarphed på 20/25. Makulær optisk coherenstomografi-profil normaliseredes. Der kunne dog observeres 30% reduktion i skotopisk elektroretinografi hos alle patienter.

Administration af ikke korrekt fortyndet cefuroxim (10-100 mg pr. øje) til 16 patienter resulterede i okulær toksicitet, herunder corneaødem, der svandt efter uger, forbigående forhøjet intraokulært tryk, tab af corneaendotelceller og ændring i elektroretinografi. Et antal af disse patienter fik permanent og alvorligt synstab.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S01AA27. Sanseorganer – ophthamologica – antiinfektiva – antibiotika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme**

Cefuroxim hæmmer syntesen i bakteriens cellevæg efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP’ere). Det medfører en afbrydelse af cellevæggens biosyntese (peptidglycan), som medfører bakteriel cellelyse og –død.

**PD/PK(farmakodynamisk/farmakokinetisk)-sammenhæng**

Det vigtigste farmakokinetiske-farmakodynamiske indeks for cephalosporiner, der korrelerer med in vivo effekt, viste sig at være den procentdel af doseringsintervallet (%T), af den ubundne koncentration, der ligger over cefuroxims minimale hæmmende koncentration (MIC) for de enkelte dyrearter (dvs. %T>MIC).

Efter intrakameral injektion af 1 mg cefuroxim, var cefuroximniveauet i kammervæsken over MIC hos adskillige relevante arter i op til 4-5 timer efter operation.

**Resistensmekanisme**

Bakteriel resistens over for cefuroxim kan muligvis skyldes en eller flere af følgende mekanismer:

* hydrolyse ved betalaktamaser. Cefuroxim kan hydrolyseres effektivt af visse bredspektrede betalaktamaser (ESBL’ere) og af det kromosomalt kodede (AmpC) enzym, der kan være induceret eller stabilt svækket af visse aerobe gram-negative bakteriearter;
* nedsat affinitet af penicillinbindende proteiner over for cefuroxim;
* impermeabilitet af den ydre membran, der begrænser cefuroxims adgang til penicillinbindende proteiner hos gram-negative bakterier;
* bakterielle lægemiddel-efflux-pumper.

Methicillin-resistente staphylokokker (MRS) er resistente over for alle nuværende tilgængelige beta-laktam antibiotika, herunder cefuroxim.

Penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er krydsresistente over for cephalosporiner så som cefuroxim, via ændring af penicillinbindende proteiner.

Betalaktamase-negative, amoxicillinresistente (BLNAR)-stammer af *H. influenzae* bør betragtes som resistente over for cefuroxim til trods for tilsyneladende in vitro følsomhed.

**Breakpoints**:

Listen med mikroorganismer, der er præsenteret nedenfor, er målrettet efter indikation (se pkt. 4.1).

Aprokam må kun anvendes til intrakameral injektion og må ikke anvendes til behandling af systemiske infektioner (se pkt. 5.2). Kliniske breakpoints er ikke relevante for denne administrationsmåde. Epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF), der adskiller vild-type population fra isolater med erhvervet resistens er følgende:

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

Staphylokokkers følsomhed over for cephalosporiner er udledt fra følsomheden over for methicillin.

Følsomheden af streptokokgrupper A, B, C og G kan udledes fra deres følsomhed over for benzylpenicillin.

*Information fra kliniske studier*

Der blev udført et akademisk, prospektivt, randomiseret, delvist maskeret multicenterstudie af kataraktoperation med 16.603 patienter. 29 patienter (24 i ”uden cefuroxim”-gruppen og 5 i ”intrakameral cefuroxim”-gruppen) med endophthalmitis, af hvilke 20 (17 i ”uden cefuroxim”-gruppen og 3 i ”intrakameral”-gruppen) blev klassificeret som diagnosticeret med inficeret endophthalmitis. Blandt disse 20 med diagnostiseret endophthalmitis er 10 patienter i gruppen ”placebo øjendråber og uden cefuroxim”, 7 patienter i gruppen ”levofloxacin øjendråber og uden cefuroxim”, 2 patienter i gruppen ”placeboøjendråner og intrakameral cefuroxim” og 1 patient i gruppen ”levofloxacin øjendråber og intrakameral cefuroxim”. Administration af profylaktisk intrakameralt cefuroxim med 1 mg i 0,1 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske blev associeret med et 4,92-gange fald i risikoen for total postoperativ endophthalmitis.

2 prospektive studier (Wedje 2005 og Lundström 2007) og 5 retrospektive studier understøttede det pivotale ESCRS-studie, og dokumenterede yderligere virkningen af cefuroxim intrakameralt ved postoperativ endophthalmitis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Systemisk eksponering efter intrakameral injektion er ikke undersøgt, men forventes at være ubetydelig.

Efter intrakameral injektion af den anbefalede enkeltdosis på 0,1 ml af en opløsning med 10 mg/ml cefuroxim til katarakt-patienter, var cefuroxims intrakamerale middelniveau 2614 + 209 mg/l (10 patienter) 30 sekunder og 1027 + 43 mg/l (9 patienter) 60 minutter efter administration af lægemidlet.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev kun set virkninger i prækliniske studier ved eksponering, som vurderes væsentligt at overstige den maksimale eksponering hos mennesker hvilket indikerer, at det kun har ringe relevans for den kliniske anvendelse.

Intravitreal injektion af 1 mg cefuroxim hos albinorotter medførte niveauer på 19-35 mg/l og 600-780 mg/l efter 30 minutter efter henholdsvis intrakameral og intravitreal injektion. Niveauer efter 6 timer faldt til henholdsvis 1,9-7,3 og 190-260 mg/l i disse to strukturer. Der var ingen øgning i det intraokulære tryk i de første 3 dage. Histopatologisk undersøgelse viste ingen degenerative ændringer sammenlignet med fysiologisk saltvand.

ERG: a-, b- og c-bølgerne mindskedes i op til 14 dage, både i kontroløjne og antibiotika-injicerede øjne.

Restituering forekom og kan være langsommere end hos kontrolgruppen. ERG viste ingen definitive ændringer, der tyder på retinal toksicitet i op til 55 dage efter intravitreal administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Efter rekonstitution: produktet skal anvendes umiddelbart efter rekonstitution og må ikke genbruges.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25°C.

Opbevar hætteglasset i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hætteglas à 8 ml, type I, med bromobutylprop og forseglet med flip-off hætte.

Æske med 1x50 mg, 10x50 mg eller 20x50 mg hætteglas.

Æske med 10x50 mg hætteglas sammen med 10 sterile 5-mikron-filterkanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Aprokam skal administreres som intrakameral injektion af en øjenkirurg under de anbefalede aseptiske forhold under kataraktoperation.

HÆTTEGLAS ER KUN TIL ÉNGANGSBRUG.

ANVEND ÉT HÆTTELAS TIL HVER PATIENT. Sæt den aftagelige etiket fra hætteglasset i patientens journal.

Følg instruktionerne nedenfor for tilberedning af produktet til intrakameral administration:

1. Fjern flip-off hætten.
2. Desinficer hætteglassets gummiprop før en steril kanyle isættes.
3. Skub kanylen lodret ind i midten af hætteglassets gummiprop, mens hætteglasset holdes i opret position. Injicer derefter 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske i hætteglasset under anvendelse af aseptisk teknik.
4. Ryst forsigtigt indtil opløsningen er uden synlige partikler.
5. Sæt en steril kanyle (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm) med et 5-mikron-filter (membran af akryl-copolymer på uvævet nylon) i en 1 ml steril sprøjte. Skub sprøjten lodret ind i midten af hætteglassets gummiprop, mens hætteglasset holdes i oprejst position.
6. Udtag aseptisk mindst 0,1 ml af opløsningen.
7. Løsn 5-mikron-filterkanylen fra sprøjten og saml sprøjten med en egnet anterior kammer-kanyle.
8. Tøm forsigtigt sprøjten for luft og juster dosis til 0,1 ml mærket på sprøjten. Sprøjten er klar til injektion.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt og må kun anvendes hvis den er klar til gullig uden synlige partikler. Den har en pH og osmolalitet, der er tæt på de fysiologiske værdier (pH omkring 7,3 og osmolalitet omkring 335 mosmol/kg).

Efter anvendelse kasseres den resterende del af den rekonstituerede opløsning. Opbevar den ikke til senere brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Brugte kanyler kasseres i en kanylebeholder.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LABORATOIRES THEA

12 rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

48940

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. maj 2020