

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprokam 50 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg kefuroksiimia (52,6 mg kefuroksiiminatriumia).

Kun kuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 5 ml liuotinta (ks. kohta 6.6), 0,1 ml liuosta sisältää 1 mg kefuroksiimia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten [Injektiokuiva-aine]

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Postoperatiivisen endoftalmiitin antibioottiprofylaksia kaihileikkauksen jälkeen (ks. kohta 5.1).  
Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet sekä silmäkirurgian antibioottiprofylaksiaa koskevat ohjeet on otettava huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Silmän etukammion sisään. Injektiopullo vain yhtä käyttökertaa varten.

##### Annostus

##### *Aikuiset:*

Suositusannos on 0,1 ml käyttövalmista liuosta (ks. kohta 6.6) eli 1 mg kefuroksiimia.

ÄLÄ INJISOI SUOSITUSANNOSTA SUUREMPAA ANNOSTA (ks. kohta 4.9).

##### *Pediatriset potilaat:*

Aprokam-valmisteen optimiannosta ja turvallisuutta ei ole varmistettu lapsipotilailla.

##### *Iäkkäät:*

Annosta ei tarvitse muuttaa.

##### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta:*

Koska Aprokam-valmisteen annos on pieni ja systeeminen kefuroksiimialtistus on oletettavasti vähäistä, annosta ei tarvitse muuttaa.

##### Antotapa

Valmiiksi saattamisen jälkeen silmäkirurgi antaa Aprokam-valmisteen injektiona silmän etukammion sisään (intrakameraalinen injektio) kaihileikkauksen aikana suositusten mukaisissa aseptisissä olosuhteissa. Aprokam-valmisteen valmiiksi saattamisessa on käytettävä vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (ks. Kohta 6.6).

Käyttövalmis Aprokam-liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja

värimuutosten varalta.

Injisoi hitaasti 0,1 ml käyttövalmista liuosta silmän etukammion sisään kaihileikkauksen lopussa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys kefuroksiimille tai muille kefalosporiinien ryhmään kuuluville antibiooteille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Aprokam-hoito on tarkoitettu annettavaksi vain silmän etukammion sisään.

Erityiseen huolellisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ilmennyt allergisia reaktioita penisilliineille tai beetalaktaamiantibiooteille, sillä ristireaktiot ovat mahdollisia.

Potilaat, joilla on riski sairastua resistenttien kantojen aiheuttamiin infektioihin (kuten potilaat, joilla on aiemmin todettu MRSA-infektio tai MRSA-kolonisaatio (metisillinille resistentti *Staphylococcus aureus*), vaihtoehtoista antibioottiprofylaksiaa on harkittava.

Koska tietoa erityisryhmistä (potilaista, joilla on suuri infektioriski, komplisoitunut kaihi, muita toimenpiteitä kaihileikkauksen yhteydessä, vaikea kilpirauhasen sairaus, sarveiskalvon endoteelisolujen lukumäärä alle 2000) ei ole, Aprokam-valmistetta saa käyttää vain huolellisen riski/hyöty-arvioinnin jälkeen.

Kefuroksiimin käytössä on tärkeää huomioida myös muut toimenpiteeseen liittyvät tekijät, kuten profylaktisesti annettu antisepti.

Sarveiskalvon endoteelitoksisuutta ei ole raportoitu suositusten mukaista kefuroksiimipitoisuutta käytettäessä. Mahdollisia endoteelivaurioita ei kuitenkaan voida sulkea pois, ja lääkärin on pidettävä tämä mielessä leikkauksen jälkeisessä seurannassa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Koska systeeminen altistus on vähäistä, systeemisistä yhteisvaikutuksista ei ole raportoitu epätodennäköisiä. Yhteensopimattomuuksia ei ole raportoitu kirjallisuudessa yleisimpien kaihileikkausten yhteydessä käytettävien valmisteiden kanssa.

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

Hedelmällisyys: Tutkimustietoa kefuroksiiminatriumin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläimillä tehdyissä reproduktiotutkimuksissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### Raskaus:

Kefuroksiimin käytöstä naisilla raskauden aikana on vain vähän tutkimustietoa. Eläintutkimuksissa ei ole todettu haitallisia vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen. Kefuroksiimi siirtyy alkioon/sikiöön istukan kautta. Vaikutuksia raskauden aikana ei ole odotettavissa, koska systeeminen altistus kefuroksiimille Aprokam-valmistetta käytettäessä on vähäistä. Aprokam-valmistetta voi käyttää raskauden aikana.

#### Imetys:

Kefuroksiimin odotetaan erittyvän hyvin pieninä pitoisuuksina äidinmaitoon. Kun Aprokam-valmistetta käytetään hoitoannoksilla, haittavaikutuksia ei ole odotettavissa. Kefuroksiimia voi käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kirjallisuudessa ei ole raportoitu muita erityisiä haittavaikutuksia annettaessa kefuroksiimia silmän sisään kuin seuraavat:

##### **Silmät**

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): Makulaturvotus.

##### **Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen (<1/10 000): Anafylaktinen reaktio.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Kirjallisuudessa on raportoitu yliannostustapauksia laimennusvirheen seurauksena sekä systeemiseen annosteluun tarkoitetun kefuroksiimin käyttöaiheen vastaisessa käytössä.

Kuusi potilasta sai tahattoman yliannoksen (kolminkertainen suositusannokseen verrattuna) kefuroksiimia silmän sisäkammion sisään, kun valmistetta oli laimennettu väärin kotitekoisen kefuroksiimin laimennusprotokollan vuoksi. Nämä injektiot eivät yhdelläkään potilaalla aiheuttaneet havaittavissa olevia haittavaikutuksiin silmäkudoksissa.

Toksisuusutkimuksia oli olemassa silmän sisäkammion sisään annetuista injektioista kaihi-leikkauksissa, joissa oli käytetty 40–50 kertaa suositusannoksia ylittäviä kefuroksiimiannoksia 6 potilaalle laimennusvirheen seurauksena. Keskimääräinen näöntarkkuus lähtötilanteessa oli 20/200. Potilailla oli vaikea etusegmentin tulehdus, ja verkkokalvon OCT-kuvauksissa näkyi voimakasta turvotusta makulassa. Kuusi viikkoa leikkauksen jälkeen keskimääräinen näöntarkkuus oli 20/25. Makulan OCT-kuva oli normalisoitunut. Kaikilla potilailla todettiin kuitenkin skotooppisen näön 30 %:n heikkeneminen ERG:ssä.

Väärin laimennetun kefuroksiimin (10–100 mg per silmä) antaminen 16 potilaalle aiheutti silmätoksisuutta, kuten sarveiskalvon turvotusta, joka parani viikkojen kuluessa, ohimenevää silmänpaineen kohoamista, sarveiskalvon endoteelisolujen katoa ja muutoksia ERG:ssä. Osalla näistä potilaista ilmeni pysyvä ja vaikea näönmenetyks.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmä- ja korvatautien lääkkeet, silmätautien lääkkeet, mikrobilääkkeet, ATC-koodi: S01AA27

### Vaikutusmekanismi

Kefuroksiimi estää bakteerisolun seinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP). Tämän seurauksena soluseinämän (peptidoglykaanin) biosynteesi estyy, mikä johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset (PD/PK) suhteet

Kefalosporiineilla tärkein farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, jonka on todettu korreloivan parhaiten tehoon *in vivo*, on se prosentuaalinen osuus annosvälistä, jonka vapaa kefuroksiimipitoisuus pysyy yksittäisen kohdelajin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) yläpuolella (%T>MIC). Silmän etukammion sisään annetun 1 mg:n kefuroksiimiannoksen jälkeen kefuroksiimipitoisuudet kammionesteessä ylittivät useiden relevanttien lajien MIC-arvon jopa 4–5 tuntia leikkauksen jälkeen.

### Resistenssimekanismi

Bakteerien kefuroksiimiresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta seuraavista mekanismeista:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi. Tietyt ns. laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL) ja kromosomikoodatut (AmpC) entsyymit saattavat hydrolysoida kefuroksiimia hyvinkin tehokkaasti. Tietyt Gram-negatiiviset aerobiset lajit saattavat indusoida näitä entsyymejä tai pitää niiden määrää tasaisesti vähäisenä;
- kefuroksiimin heikentynyt affiniteetti penisilliiniä sitoviin proteiineihin;
- bakteerien ulkokalvon läpäisemättömyys, mikä rajoittaa kefuroksiimin pääsyä penisilliiniä sitoviin proteiineihin gram-negatiivisissa bakteereissa;
- lääkettä bakteerisolusta poistavat pumput.

Metisilliiniresistentit stafylokokit (MRS) ovat resistenttejä kaikille tällä hetkellä saatavana oleville beetalaktaamiantibioteille (kefuroksiimi mukaan lukien).

Penisilliinille resistentit *Streptococcus pneumoniae* -kannat ovat risti-resistenttejä kefalosporiineille (kuten kefuroksiimille) penisilliiniä sitovien proteiinien muutosten vuoksi.

Beetalaktamaasinegatiivisia, ampisilliiniresistenttejä (BLNAR) *H. influenzae* -kantoja on pidettävä resistentteinä kefuroksiimille huolimatta niiden ilmeisestä *in vitro* -herkkydestä.

### Raja-arvot:

Alla mainitaan indikaation suhteen relevantit mikro-organismit (ks. kohta 4.1).

Aprokam-valmistetta käytetään vain silmän etukammion sisään eikä sitä saa käyttää systeemisten infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.2); kliinisillä raja-arvoilla ei ole merkitystä tätä antotapaa käytettäessä. Epidemiologiset, villin tyyppin populaation ja hankitun resistenssin isolaatit erottavat raja-arvot (ECOFF) ovat seuraavat:

	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

Stafylokokkien herkkyys kefuroksiimille on päätelty organismien metisilliiniherkkyden perusteella.

A-, B-, C- ja G-streptokokkien herkkyys voidaan päätellä niiden herkkyystä bentsyylipenisilliinille.

## *Tiedot kliinisistä tutkimuksista*

Akateeminen, prospektiivinen, satunnaistettu, osittain sokkoutettu kaihileikkauksia koskeva monikeskustutkimus tehtiin 16 603 potilaalla. 29 potilaalla (24 potilasta ei saanut kefuroksiimia ja 5 potilasta sai kefuroksiimia silmän etukammion sisään) oli endoftalmiitti ja heistä 20:llä (17 potilasta ei saanut kefuroksiimia ja 3 potilasta sai kefuroksiimia silmän etukammion sisään) oli todettu infektiivinen endoftalmiitti. Näistä 20 infektiivisestä endoftalmiittitapauksesta 10 potilasta sai lumesilmätippoja ilman kefuroksiimia, 7 potilasta sai levofloksasiimia sisältäviä silmätippoja ilman kefuroksiimia, 2 potilasta sai lumesilmätippoja ja kefuroksiimia silmän etukammion sisään ja yksi potilas sai levofloksasiimia sisältäviä silmätippoja ja kefuroksiimia silmän etukammion sisään. Silmän etukammion sisään profylaktisesti annettu kefuroksiimi annoksella 1 mg 0,1 ml:ssa natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) pienensi postoperatiivisen endoftalmiitin kokonaisriskiä 4,92-kertaisesti.

Kaksi prospektiivistä tutkimusta (Wedje 2005 ja Lundström 2007) ja 5 retrospektiivistä tutkimusta tukivat pivotaalitutkimuksen (ESCRS) tuloksia ja vahvistivat intrakameraalisen kefuroksiimin tehon postoperatiivisessa endoftalmiitissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Systemistä altistusta silmän etukammion sisään annetun injektion jälkeen ei ole tutkittu, mutta sen oletetaan olevan vähäistä.

Kaihipotilaille silmän etukammion sisään annetun suositellun kerta-annoksen (eli 0,1 ml kefuroksiimiliuosta, jonka vahvuus on 10 mg/ml) jälkeen keskimääräinen kefuroksiimipitoisuus silmän etukammiossa oli 2614 + 209 mg/l (10 potilasta) 30 sekunnin kuluttua lääkkeen annosta ja 1027 + 43 mg/l (9 potilasta) 60 minuutin kuluttua lääkkeen annosta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa haitallisia vaikutuksia todettiin vain altistuksilla, jotka selkeästi ylittivät ihmisille tarkoitettuun maksimiannokseen saavutettavaa altistustasoa, joten todettujen vaikutusten kliininen merkitys on vähäinen.

Albiinorotilla pitoisuudet olivat 19–35 mg/l 30 minuutin kuluttua etukammionesteeseen annetun 1 mg:n kefuroksiimi-injektion jälkeen ja 600–780 mg/l 30 minuutin kuluttua lasiaiseen annetun 1 mg:n kefuroksiimi-injektion jälkeen. Kuuden tunnin kuluttua pitoisuudet etukammionesteessä laskivat tasolle 1,9–7,3 mg/l ja lasiaisessa 190–260 mg/l. Silmänsisäisessä paineessa ei havaittu kohoamista kolmen päivän seurannassa. Histopatologiassa ei todettu degeneratiivisia muutoksia suolaliuokseen verrattuna.

ERG: a-, b- ja c-aallot heikkenivät enintään 14 vuorokautta sekä verrokkisilmissä että antibiootti-injektioilla hoidetuissa silmissä.

Tilanne palautui ja palautuminen saattaa olla hitaampaa kuin verrokeilla. ERG:ssä ei havaittu selviä retinaalitoksisuuteen viittaavia muutoksia 55 päivän kuluttua lasiaiseen annon jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: Lääkevalmiste on käytettävä heti valmistamisen jälkeen eikä sitä saa säästää myöhempää käyttöä varten.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

8 ml:n tyy pin I lasia oleva injektio pullo, jossa on bromobutyylisuljin ja alumiininen flip-off -korkki. Kotelo, jossa 1×50 mg, 10×50 mg tai 20×50 mg injektio pulloa.

Kotelo, jossa 10×50 mg injektio pulloa ja 10 steriiliä neulaa, joissa on 5 mikrometrin suodatin.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle (ja muut käsittely ohjeet)**

Silmäkirurgi antaa Aprokam-valmisteen injektiona silmän etukammion sisään suositusten mukaisissa kaihileikkausta koskevissa aseptisissä olosuhteissa.

**INJEKTIO PULLO ON VAIN YHTÄ KÄYTTÖ KERTAA VARTEN.**

**INJEKTIO PULLO ON VAIN YHTÄ POTILASTA VARTEN.** Liimaa pullon tarraetiketti potilasasiakirjoihin.

Noudata alla olevia ohjeita valmisteen valmistamiseksi silmän etukammion sisään antoa varten:

1. Irrota flip-off korkki.
2. Desinfioi kumitulpan pinta ennen kuin läpäiset sen steriilillä neulalla.
3. Pidä injektio pulloa pystysuorassa ja työnnä neula kohtisuoraan kumitulpan keskiosan läpi. Injisoi sitten pulloon aseptisesti 5 ml natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) käyttäen steriiliä neulaa.
4. Ravista varoen, kunnes liuoksessa ei ole näkyviä hiukkasia.
5. Kiinnitä 1 ml:n steriiliin ruiskuun steriili neula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm), jossa on 5 mikrometrin suodatin (nylonkuitukangas, jonka pinnalla on akryylikopolymeerikalvo). Pidä injektio pulloa pystysuorassa ja työnnä ruisku kohtisuoraan injektio pullon kumitulpan keskiosan läpi.
6. Vedä ruiskuun vähintään 0,1 ml liuosta aseptisesti.
7. Irrota 5 mikrometrin suodattimella varustettu neula ruiskusta ja aseta ruiskuun steriili etukammiokanyyli.
8. Poista ilma ruiskusta varovasti ja aseta annos ruiskun 0,1 ml:n merkkiviivan mukaisesti. Ruisku on nyt valmis injektio n antamista varten.

Käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti ja liuosta voi käyttää vain, jos se väritöntä tai hieman kellertävää eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Liuoksen pH ja osmolaliteetti ovat lähellä fysiologisia arvoja (pH noin 7,3 ja osmolaliteetti noin 335 mosmol/kg).

Käytön jälkeen ylijäänyt liuos on hävitettävä. Sitä ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Hävitä käytetyt neulat teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

29830

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.08.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.09.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.10.2021

## 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 administreringsätt

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.

#### Administreringsätt

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 resistenta 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 cefuroximmatrium 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).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### **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

Farmakoterapeutisk 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 cefuroxinnivåerna 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). Aproximativt 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 C och G kan härledas från deras känslighet för bensylpenicillin.

### *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 Lundstöm 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  $2614 \pm 209$  mg/l (10 patienter) 30 sekunder och  $1027 + 43$  mg/l (9 patienter) 60 minuter efter administration av läkemedlet.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Negativa 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 följande 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 (aluminium).

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**

29830

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.08.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 29.09.2017

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.10.2021